

5.1

Aspectos particulares
de las enfermedades
autoinflamatorias
en los pacientes adultos*J. Hernández-Rodríguez, S. Buján-Rivas, B. Sopeña Pérez-Argüelles***CONTENIDOS**

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

INTRODUCCIÓN

- Enfermedades autoinflamatorias monogénicas
- Enfermedades autoinflamatorias no monogénicas
- Enfermedades autoinflamatorias monogénicas en adultos

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR 1 DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

SÍNDROME DE HIPERINMUNOGLOBULINA D Y FIEBRE PERIÓDICA

SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS ASOCIADOS A CRIOPIRINA

ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA ASOCIADA CON NLRP12 O SÍNDROME
AUTOINFLAMATORIO FAMILIAR INDUCIDO POR EL FRÍO 2ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA ASOCIADA CON NLRC4 O SÍNDROME
AUTOINFLAMATORIO FAMILIAR INDUCIDO POR EL FRÍO 4

SÍNDROME DE DEFICIENCIA DEL ANTAGONISTA DEL RECEPTOR LA INTERLEUCINA 36

SÍNDROME DE BLAU Y SARCOIDOSIS DE INICIO PRECOZ

SÍNDROME DE DEFICIENCIA DE ADENOSINA DESAMINASA 2

URTICARIA VIBRATORIA

SÍNDROME DE FIEBRE PERIÓDICA CON ESTOMATITIS AFTOSA, FARINGITIS Y ADENITIS
LATEROCERVICAL

PUNTOS CLAVE

BIBLIOGRAFÍA



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Difundir el conocimiento de las enfermedades autoinflamatorias como entidades que, además de presentarse habitualmente en la edad pediátrica, también pueden manifestarse en pacientes adultos.
- Dar a conocer la existencia de enfermedades autoinflamatorias poligénicas o multifactoriales que también se presentan en la edad adulta.
- Revisar los rasgos clínicos y genéticos de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas que pueden comenzar en la edad adulta y las características diferenciales de la presentación en los pacientes adultos respecto a los pediátricos.

INTRODUCCIÓN

Enfermedades autoinflamatorias monogénicas

Las enfermedades autoinflamatorias monogénicas se engloban en un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por mutaciones en genes que participan en los mecanismos que regulan la respuesta inflamatoria. Se caracterizan por la alteración de la inmunidad innata, con preservación de la inmunidad adaptativa, por lo que en su patogénesis no participan ni autoanticuerpos ni linfocitos T antígeno-específicos.

El mecanismo fundamental que se altera en las principales enfermedades autoinflamatorias es el **inflammasoma** NLRP3, un complejo citoplasmático formado el receptor intracelular NLRP3 y varias proteínas y moléculas que participan en la cascada inflamatoria, que produce la activación de la caspasa, que a su vez induce la activación de las formas inactivas de citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL)-1 y la IL-18, y su incremento circulatorio descontrolado. En los últimos años se han descrito nuevas enfermedades autoinflamatorias que dependen de **mecanismos patogénicos diferentes** de la vía del inflammasoma, como los relacionados con el factor de transcripción NF-κB, los que participan en la vía del interferón o en la proliferación y diferenciación de macrófagos y linfocitos.

Las **enfermedades autoinflamatorias monogénicas más comunes** en nuestro medio incluyen:

- **Fiebre mediterránea familiar (FMF).**
- **Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS, *TNF receptor-associated periodic syndrome*).**
- **Síndrome de inmunoglobulina D (IgD) y fiebre periódica (HIDS, *hyper-IgD syndrome*).**
- **Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS, *cryopirin-associated periodic syndromes*).**
- **Síndrome familiar autoinflamatorio inducido por el frío (FCAS, *familial cold autoinflammatory syndrome*).**
- **Síndrome de Muckle-Wells (MWS, *Muckle-Wells syndrome*).**
- **Síndrome infantil crónico neurológico, cutáneo y articular (CINCA, *chronic infant neurologic, cutaneous and articular*) o enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID, *neonatal onset multisystem inflammatory disease*) (síndrome CINCA-NOMID).**

Las enfermedades autoinflamatorias monogénicas son enfermedades minoritarias y su epidemiología global es poco conocida. Con diferencia, la más frecuente es la FMF, con una prevalencia de alrededor de uno a cinco pacientes por cada 10.000 habitantes, seguida del TRAPS, con uno a nueve casos por cada 1.000.000 de habitantes y de los CAPS, con un paciente por cada 360.000 habitantes. En el resto de enfermedades la prevalencia no se conoce o es inferior a un caso por 1.000.000 de habitantes.

En general, en la **presentación clínica** de las enfermedades autoinflamatorias predomina la fiebre recurrente o persistente junto a otras manifestaciones inflamatorias musculoesqueléticas, cutáneas, oculares, neurológicas y digestivas, que típicamente se acompañan de una **respuesta de fase aguda aumentada**, con elevación de parámetros inflamatorios.

Un consenso de expertos en genética y enfermedades autoinflamatorias, y el *American College of Medical Genetics and Genomics* han publicado diferentes recomendaciones para interpretar las variantes genéticas identificadas, según el papel que desarrollan en la patogenia de la enfermedad autoinflamatoria. Desde un punto de vista práctico, en la **clasificación de las variantes genéticas** se reconocen tres categorías:

- **Variantes patogénicas:** mutaciones que se asocian con fenotipos más claros o graves; su detección suele aportar una confirmación genética y un diagnóstico definitivo.
- **Variantes de significado incierto:**
 - **Variantes de penetrancia baja o incompleta:** mutaciones normalmente asociadas a formas de presentación moderadas, aunque también se pueden encontrar con cierta frecuencia (> 1 %) en la población general y en miembros asintomáticos de la misma familia.
 - **Variantes de nueva descripción:** mutaciones de las que no se dispone de datos funcionales ni de segregación intrafamiliar.
- **Variantes benignas o polimorfismos de nucleótido único** (SNP, *single nucleotide polymorphisms*): variantes consideradas no causantes de enfermedad, ya que también son detectadas en una proporción elevada de la población general.

Las variantes genéticas identificadas en los genes causantes de las principales enfermedades autoinflamatorias monogénicas se pueden consultar de forma actualizada en la base de datos *Infevers* (<https://infevers.umai-montpellier.fr/web/>). Recientemente, un grupo de expertos ha validado para *Infevers* las variantes genéticas en algunas enfermedades monogénicas como patogénicas, de significado incierto o benignas.

Enfermedades autoinflamatorias no monogénicas

Además de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas, existen dos grandes grupos de enfermedades en las que no se han identificado alteraciones genéticas que las justifiquen: las enfermedades autoinflamatorias poligénicas o multifactoriales y las enfermedades autoinflamatorias indiferenciadas.

Las denominadas **enfermedades autoinflamatorias poligénicas o multifactoriales** se describen como enfermedades sistémicas complejas de base inflamatoria y, ocasionalmente, con cierto componente de autoinmunidad. En ninguna de ellas se ha identificado un gen causal y en su mayoría la IL-1 participa de forma significativa, ya que responden al bloqueo farmacológico de ésta. Entre las más conocidas se encuentran el síndrome PFAPA (*periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*), la enfermedad de Behçet, el síndrome de Schnitzler, la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, la enfermedad de Still del adulto, la gota, la enfermedad de Crohn y el síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis). Excepto en el síndrome PFAPA y la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, que son típicos de la edad infantil, el resto de enfermedades predomina en pacientes adultos.

Las **enfermedades autoinflamatorias indiferenciadas**, también conocidas como indefinidas o inclasificables, se han descrito como aquellos cuadros o síndromes clínicos en los que se constata fiebre recurrente o persistente, normalmente junto a otras manifestaciones sistémicas u organoespecíficas, en los que se han descartado las causas infecciosas, neoplásicas y autoinmunitarias, y el estudio genético de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas es negativo o no concluyente (p. ej., presencia de variantes genéticas benignas o de penetrancia incompleta, no asociadas con la expresión clínica). Además, suelen responder a fármacos utilizados en las enfermedades monogénicas, como la colchicina, dosis altas de glucocorticoides y/o agentes anti-IL-1, como anakinra.

El porcentaje de estudios genéticos positivos que confirman el diagnóstico de una enfermedad monogénica oscila en torno al 20 % en centros tanto pediátricos como de adultos. En un estudio de pacientes atendidos en un centro especializado en enfermedades autoinflamatorias de adultos, de aquellos pacientes en los que se realizó un estudio genético por una sospecha inicial de una enfermedad autoinflamatoria, de forma similar, solamente el 19 % se pudo diagnosticar de una enfermedad monogénica, mientras que los diagnosticados de enfermedades autoinflamatorias poligénicas e indiferenciadas representaron el 15 % y el 12 %, respectivamente. En el 50 % restante de casos se llegó a un diagnóstico alternativo que no incluía ninguna enfermedad autoinflamatoria.

Enfermedades autoinflamatorias monogénicas en adultos

La mayoría de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas, al ser producidas por defectos genéticos hereditarios, se manifiestan en la edad pediátrica. En algunos casos, estos pacientes pediátricos se llegan a diagnosticar de forma tardía, incluso en la edad adulta, lo que implica un retraso diagnóstico considerable. Las manifestaciones clínicas son a menudo leves y poco específicas, y suelen estar asociadas a mutaciones de penetrancia incompleta. Por otra parte, también se ha descrito la presentación en la edad adulta de algunas enfermedades autoinflamatorias monogénicas.

Según la edad de presentación (pediátrica o adulta), se han identificado algunas características diferenciales clínicas y genéticas para cada grupo de edad. Por un lado, en los niños, las enfermedades autoinflamatorias suelen ser generadas por mutaciones patogénicas, se manifiestan con una presentación más temprana, intensa y completa, y se asocian con el desarrollo de complicaciones a largo plazo, como la amiloidosis. Por otro lado, en los adultos, la presentación clínica suele ser más variada, a menudo con síntomas no específicos y de menor intensidad o gravedad, con un riesgo escaso de desarrollar complicaciones a largo plazo. Las variantes genéticas que portan los pacientes adultos con mayor frecuencia son de penetrancia incompleta, mutaciones somáticas o mutaciones en heterocigosis en enfermedades con un patrón de transmisión autosómico recesivo, en las que se esperarían mutaciones en homocigosis o heterocigotos compuestos.

La respuesta al tratamiento en pacientes adultos suele ser buena o, al menos, parcial. La colchicina es eficaz en la mayoría de pacientes afectados de FMF. Los glucocorticoides a dosis altas (0,5-1 mg/kg/día) durante los brotes (a demanda) aportan algún beneficio en enfermedades como la FMF, el TRAPS, el CAPS, el HIDS y, sobre todo, en el síndrome PFAPA. Los fármacos biológicos, sobre todo bloqueadores de IL-1, se llegan a utilizar con eficacia en hasta un tercio de los pacientes adultos cuando fallan las opciones previas.

Mientras que más de la mitad de pacientes llegan a requerir un tratamiento continuado, un tercio de ellos se pueden controlar con la administración a demanda de glucocorticoides o agentes biológicos, como el anakinra. Debido a la levedad de los síntomas, existe un pequeño porcentaje de pacientes adultos que puede no necesitar un tratamiento específico. Durante la evolución, algunos pacientes en los que se inicia un tratamiento a demanda pueden llegar a prolongar los períodos sin tratamiento o incluso no precisararlo.

Con el objetivo de sensibilizar a los diferentes médicos especialistas en la sospecha y el diagnóstico de enfermedades autoinflamatorias monogénicas en los pacientes adultos, en este capítulo se revisan las características clínicas y genéticas de las principales enfermedades autoinflamatorias monogénicas en las que se ha descrito su inicio en la edad adulta. También se incluye la revisión del síndrome PFAPA, ya que si bien se considera una enfermedad poligénica típica de la edad pediátrica, en la cual no se ha identificado un gen responsable, también se ha comunicado su inicio en la edad adulta y, con frecuencia, debe incluirse en el diagnóstico diferencial de algunas enfermedades autoinflamatorias monogénicas.

En la [Tabla 5.1-1](#) se exponen las características generales de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas más frecuentes en nuestro medio, en la que se incluyen los rasgos diferenciales que presentan los pacientes adultos. La [Tabla 5.1-2](#) ilustra las características principales de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas no tan prevalentes, que también se pueden manifestar en la edad adulta.

Tabla 5.1-1. Características de las principales enfermedades autoinflamatorias monogénicas							
CARACTERÍSTICAS		Fiebre mediterránea familiar (FMF)	Síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS)	Síndrome de hiperinmunoglobulina D y fiebre periódica (HIDS)	Síndromes autoinflamatorios asociados a criopirina		
					Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS)	Síndrome de Muckle-Wells (MWS)	Síndrome infantil crónico neurológico, cutáneo y articular (CINCA-NOMID)
Gen		MEFV	TNFRSF1A	MVK	NLRP3		
Proteína		Pirina o marenostrina	Receptor 1 del TNF	Mevalonato cinasa	Criopirina		
Herencia autosómica		Recesiva/Dominante	Dominante	Recesiva	Dominante		
Vía patogénica implicada		Inflamasoma	NF-κB	Inflamasoma	Inflamasoma		
Edad de inicio (media)		< 20 años (80-90 %) Adultos (10-20 %)	< 10 años (infancia) Adultos	Primer año Adultos (raro)	> 6 meses Adultos (raro)	Infancia Adultos (raro)	Neonatal No adultos
Duración de fiebre/ataques		12-72 horas	1-4 semanas	3-7 días	12-48 horas	2-5 días	Continuo con exacerbaciones
Manifestaciones clínicas principales		Peritonitis, pleuritis, artralgias/ artritis, mialgias, exantema erisipeloide en piernas/pies	Mialgias (fascitis), artralgias/ artritis, eritema doloroso, conjuntivitis, edema periorbitario, odinofagia	Adenopatías laterocervicales, aftas orales, erupción maculopapular, artralgias/artritis	Tras exposición al frío erupción urticariforme, artralgias/artritis, mialgias, conjuntivitis/uveítis	Erupción urticariforme, conjuntivitis/uveítis, artralgias/artritis, mialgias, dolor abdominal, meningitis aséptica, hipoacusia neurosensorial	Erupción urticariforme, conjuntivitis/ uveítis, inflamación y deformidad osteoarticular, meningitis aséptica, retraso mental, hipoacusia neurosensorial
Características diferenciales en adultos (respecto a niños)	Clínicas	Menor frecuencia de dolor abdominal, artralgias, mialgias, pleuritis, lesiones cutáneas	Menor frecuencia de mialgias, eritema doloroso, conjuntivitis, edema periorbitario	Predominio de síntomas abdominales (dolor abdominal, náuseas y vómitos) y erupción maculopapular. No presentan aftas orales ni adenopatías (información de tres casos)	Menor frecuencia de eritema urticariforme, mialgias, artralgias e hipoacusia neurosensorial. Predominio de edema periorbitario, dolor abdominal y torácico		Sin presentación en adultos
	Genéticas	Mayor frecuencia de variantes simples en heterocigosis y heterocigotos compuestos por mutaciones patogénicas y variantes de penetrancia incompleta (E148Q) o polimorfismos (R202Q)	Mayor frecuencia de variantes de penetrancia incompleta, con predominio de la variante R92Q	Presencia de la variante c.769.38 C>T (considerada como probablemente benigna), en homocigosis o en heterocigoto compuesto (información de tres casos)	Presencia de variantes de penetrancia incompleta y polimorfismos (V198M, A439V, Q703K) en fenotipos leves (FCAS y MWS). Ciertas mutaciones somáticas se pueden asociar con un debut adulto de FCAS leve, pero también con un fenotipo grave de FCAS y MWS en adultos, que cursa con hipoacusia neurosensorial y amiloidosis (probablemente debidas a un retraso diagnóstico y terapéutico)		Sin presentación en adultos
Tratamiento		Colchicina, anti-IL-1, anti-TNF	AINE, glucocorticoides, anti-IL-1, anti-TNF	AINE, glucocorticoides, anti-TNF, anti-IL-1	Glucocorticoides, anti-IL-1		Anti-IL-1

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; anti-IL-1: antiinterleucina 1 (anakinra, canakinumab); anti-TNF: antifactor de necrosis tumoral (etanercept).

Tabla 5.1-2. Características de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas menos prevalentes que se pueden presentar en pacientes adultos								
CARACTERÍSTICAS	Enfermedad asociada con <i>NLRP12</i> (o FCAS-2)	Enfermedad asociada con <i>NLRC4</i> (o FCAS-4)	Síndrome DITRA	Artritis granulomatosas pediátricas		Síndrome DADA2	Síndrome SAVI	Urticaria vibratoria
				Síndrome de Blau <i>(forma familiar)</i>	Sarcoidosis de inicio precoz <i>(forma esporádica)</i>			
<i>Gen/proteína</i>	<i>NLRP12</i> o <i>MONARCH-1</i> /NLRP12	<i>NLRC4</i> /NLRC4	<i>IL36RN</i> /antagonista del receptor de la IL-36	<i>NOD2</i> /NOD2		<i>CECR1</i> /ADA2	<i>TMEM173</i> /TMEM173 o STING	<i>ADGRE2</i> /ADGRE2
Herencia autosómica	Dominante	Dominante	Recesiva	Dominante		Recesiva	Dominante	Dominante
Vía patogénica implicada	NF-κB	Inflamasoma	NF-κB	NF-κB		Proliferación/diferenciación de macrófagos	Interferón	Sensibilización de mastocitos
Edad de inicio	Infancia Adultos	Infancia Adultos	Neonatal Adultos	Primera década Adultos (raro) [#]		Primera infancia Adultos (más raro)	Primera infancia Adultos (más raro)	Infancia Adultos
Duración de fiebre/ataques	Brotos de 2-10 días de duración, tras exposición al frío	Brotos irregulares desencadenados por frío o infecciones	Brotos irregulares, desencadenados por infecciones, fármacos o menstruación	Continuo con exacerbaciones		Continuo con exacerbaciones	Continuo con exacerbaciones	Desencadenados por estímulos vibratorios
Manifestaciones clínicas principales	Erupción urticariforme, artralgias, mialgias, dolor abdominal, cefalea, aftas orales, adenopatías, hipoacusia neurosensorial	Brotos de enterocolitis, mialgias y SAM. También brotos desencadenados por el frío de lesiones cutáneas urticariformes o nodulares y artralgias. En adultos predomina el desarrollo de SAM (desencadenado por infecciones) y nódulos dolorosos en piernas/pies	Psoriasis pustulosa generalizada, acrodermatitis pustulosa, glositis migratoria, distrofia ungueal, artritis	Artritis no erosiva de grandes articulaciones, deformidades de dedos, uveítis, exantema maculopapular, eritema nodoso, vasculitis granulomatosa, afectación multisistémica Debut en un paciente adulto como exantema maculopapular y uveítis anterior (causado por una mutación somática)		Vasculitis tipo PAN (sobre todo cutánea y cerebral), rasgos sugestivos de inmunodeficiencia (citopenias, hipogammaglobulinemia) En adultos se puede asociar con un fenotipo de PAN o arteritis (PAN) cutánea refractaria a tratamiento convencional	Vasculitis cutánea con isquemia distal (dedos, nariz, pabellones auditivos), inflamación/fibrosis pulmonar, marcadores de autoinmunidad	Urticaria, angioedema Cefalea, visión borrosa, sabor metálico, fatiga (en casos de exposición persistente)
Tratamiento	Antihistamínicos, AINE, glucocorticoides, anti-IL-1	AINE y glucocorticoides, inmunodepresores convencionales, anti-IL-1 (anakinra, en casos graves [SAM])	Tópico (retinoides y glucocorticoide), glucocorticoides, inmunodepresores convencionales, anti-TNF, anti-IL-1	AINE, glucocorticoides, inmunodepresores convencionales, anti-TNF (en casos graves)		Glucocorticoides (dosis altas), anti-TNF (etanercept), trasplante alogénico de médula ósea	Inhibidores de JAK	Evitar estímulos vibratorios, antihistamínicos, glucocorticoides

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DADA2: deficiencia de adenosina desaminasa 2; DITRA: deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina 36; JAK: cinasa de Janus; PAN: poliarteritis nudosa; SAM: síndrome de activación macrofágica; SAVI: vasculopatía de inicio en la infancia asociada a mutaciones en el estimulador de genes de interferón o STING.

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

La FMF está causada por mutaciones en el gen *MEFV*, que codifica para la proteína pirina o marenostrina. Aunque clásicamente se describe su transmisión con un patrón de herencia autosómico recesivo, es frecuente la existencia de pacientes portadores de una sola mutación en heterocigosis. Si bien esta expresión genética es compatible con una herencia autosómica dominante, en estos casos, la penetrancia es incompleta, ya que pueden existir individuos sanos y miembros de la misma familia portadores de la misma mutación en heterocigosis. Se ha de destacar que en un 10-55 % de los casos diagnosticados de FMF no se consiguen identificar mutaciones en el gen *MEFV*.

Las mutaciones patogénicas, que se relacionan con una expresión clínica más grave, se localizan en el exón 10 del gen *MEFV* (p. ej., M680I, M694V, M694I y V726A). Los portadores de mutaciones patogénicas en homocigosis presentan fenotipo más grave que los que portan mutaciones en heterocigosis.

La mayoría de los pacientes afectados de FMF manifiestan los primeros síntomas durante la infancia o la adolescencia. Sin embargo, la enfermedad puede hacerse evidente a partir de los 20 años en hasta el 14 % de los casos, y después de los 40 años, en el 1 %. En centros asistenciales de adultos, un porcentaje sustancial de casos (de hasta el 50 %) se puede diagnosticar de FMF con debut en la edad adulta.

Manifestaciones clínicas, como las musculoesqueléticas, el dolor abdominal y torácico, y las lesiones erisipeloides distales en extremidades inferiores tienden a ocurrir con menor frecuencia en los pacientes adultos que en los pediátricos. Asimismo, los pacientes que debutan en la edad adulta suelen obtener una buena respuesta terapéutica con la colchicina, y el desarrollo de amiloidosis secundaria es excepcional.

Respecto a la genética, en los casos de inicio en la edad adulta predominan las variantes genéticas en heterocigosis o heterocigotos compuestos en lugar de mutaciones patogénicas en homocigosis. En las variantes heterocigotas compuestas, también es frecuente que una de ellas sea el polimorfismo R202Q, aunque su papel patogénico, bien en homocigosis o formando parte de un heterocigoto compuesto, es controvertido.

En pacientes pediátricos y en adultos, la presencia del alelo complejo P369S-R408Q en el gen *MEFV* se ha asociado con formas de presentación atípica de FMF, que incluye alguna similar a la del síndrome PFAPA. Además, los pacientes con estas formas atípicas responden peor a la colchicina que los que cursan con una forma clásica de FMF.

La colchicina constituye el tratamiento de elección de la FMF, tanto en la prevención de los ataques como en el desarrollo de amiloidosis secundaria. Las dosis terapéuticas oscilan de 0,5 a 2 mg/día en niños o de 1 a 3 mg/día en adultos, normalmente ajustada a una media de 0,03 mg/kg/día. En situaciones en las que los ataques se presenten con síntomas inflamatorios de mayor intensidad, como serositis y mialgias, el tratamiento adicional con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y glucocorticoides suele ayudar en su control. En el 5-10 % de los pacientes en los que se llega a constatar una resistencia o una intolerancia real a la colchicina, se recomienda la utilización de fármacos biológicos anti-IL-1, como anakinra o canakinumab. Este último ha sido aprobado por las autoridades sanitarias estadounidense y europea para el tratamiento de la FMF resistente o intolerante a colchicina, tanto en pacientes pediátricos como adultos, a una dosis inicial de 150 mg o 2 mg/kg (en pacientes de menos de 40 kg) cada 4-8 semanas.

SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR 1 DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

El TRAPS está producido por mutaciones en el gen *TNFRSF1A*, que codifica para el receptor 1 del TNF. Se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante. Existen mutaciones patogénicas, entre las que se incluyen la T50M y las que codifican para los dominios ricos en cisteína del componente extracelular del receptor. Algunas variantes genéticas, como la R92Q y la P46L, son relativamente frecuentes y se consideran de penetrancia incompleta.

Los pacientes que portan mutaciones patogénicas suelen presentar un inicio más temprano de la enfermedad, manifestaciones más graves y un curso más crónico que los portadores de variantes de penetrancia

incompleta, que, por el contrario, tienden a presentarse con una forma más leve y desarrollar los síntomas más tarde, incluso en la edad adulta. Sin embargo, también se han descrito formas completas de TRAPS en pacientes con mutaciones consideradas no claramente patogénicas, como la R92Q.

Aunque la mayoría de los casos de TRAPS debutan en la infancia, antes de los 10 años, también se conocen casos que se manifiestan en la edad adulta. Dentro de las manifestaciones características del TRAPS, las mialgias, la erupción cutánea dolorosa, el dolor abdominal, el edema facial y periorbitario, la conjuntivitis y las poliadenopatías predominan en la edad pediátrica y se presentan con menor frecuencia en los adultos. Sin embargo, el dolor torácico de origen pleuropericárdico parece ocurrir más a menudo en los pacientes adultos que en los niños. Con respecto a los pacientes pediátricos, los adultos, además de presentar una expresión clínica más moderada, también experimentan un curso clínico menos crónico y una menor probabilidad de desarrollar amiloidosis.

Desde el punto de vista genético, la mayoría de los pacientes en los que el TRAPS se manifiesta en la edad adulta son portadores de mutaciones de penetrancia incompleta, entre las que predomina la R92Q. En los casos que debutan en la infancia son más frecuentes las mutaciones patogénicas (como la T50M o las formadas por residuos de cisteína). La agregación familiar de casos afectos de TRAPS en los pacientes adultos es inferior a la que se observa en los niños.

Los AINE y los glucocorticoides, a dosis altas (prednisona o equivalente, a dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día), se pueden utilizar como tratamiento sintomático durante los ataques (a demanda). Si los períodos de tratamiento o los requerimientos de glucocorticoides son prolongados, se recomienda un tratamiento biológico. Entre los fármacos anti-TNF, el etanercept es el de elección, ya que la utilización de infliximab y adalimumab se ha descrito asociada a reacciones paradójicas graves, por lo que su uso no es recomendado. El tocilizumab (anti-IL-6) se ha utilizado con buena respuesta en algún caso. Los antagonistas de la IL-1, como anakinra y canakinumab, inducen una respuesta completa en la mayoría de los casos. Recientemente, las autoridades sanitarias estadounidense y europea han aprobado el canakinumab, a una dosis inicial de 150 mg o 2 mg/kg (en pacientes de menos de 40 kg) cada 4 semanas, para el tratamiento del TRAPS, tanto en pacientes pediátricos como adultos.

En estudios realizados en pacientes adultos afectos de TRAPS causado por la variante R92Q, algunos pacientes se pueden controlar de forma mantenida con glucocorticoides a demanda. Aproximadamente un 20 % de los pacientes adultos son tratados con fármacos biológicos (administrados continuamente o a demanda). También se describen casos que presentan síntomas leves o con ataques poco frecuentes, que pueden controlarse únicamente con tratamiento sintomático (AINE) a demanda, y durante la evolución, hasta un 25 % de pacientes puede llegar a prolongar los períodos sin tratamiento o presentar una resolución espontánea de los síntomas, sin que se precise ningún fármaco.

SÍNDROME DE HIPERINMUNOGLOBULINA D Y FIEBRE PERIÓDICA

El HIDS y la aciduria mevalónica son dos enfermedades que se engloban dentro de la deficiencia de mevalonato quinasa (MKD, *mevalonate kinase deficiency*) y que comparten ser causadas por mutaciones en el gen *MVK* (codificador de la enzima mevalonato quinasa). Se transmiten con un patrón de herencia autosómico recesivo.

La aciduria mevalónica es la forma más grave de la MKD y se produce en pacientes portadores de dos variantes patogénicas en homocigosis o en heterocigotos compuestos que comportan una ausencia total de la actividad de la enzima mevalonato quinasa. Su presentación es neonatal y cursa con ataques de fiebre, lesiones oculares y neurológicas, visceromegalias, rasgos dismórficos y retraso del crecimiento. Con frecuencia es mortal si no se instaura un tratamiento adecuado de forma precoz y, por tanto, no se presenta en la edad adulta.

En el HIDS, las mutaciones que lo causan producen un defecto enzimático que deja una actividad residual. Los síntomas se inician entre los 6 meses y los 5 años, en forma de episodios febriles de 3-7 días de duración, con una frecuencia de 6-8 semanas. También son frecuentes adenitis laterocervical o genera-

lizada, aftas orales, exantema difuso maculopapular o urticariforme, artralgias o artritis no deformante de grandes articulaciones y esplenomegalia. En los casos menos graves, los ataques y la intensidad de los síntomas tienden disminuir con el tiempo y pueden llegar a ser diagnosticados la edad adulta, con una demora considerable. Aunque el inicio en pacientes adultos es excepcional, recientemente se han comunicado tres casos en los que el HIDS debutó en la edad adulta. En estos pacientes, predominaban los síntomas abdominales (dolor abdominal, náuseas y vómitos) y la erupción maculopapular, y no presentaban aftas orales ni adenopatías laterocervicales. En cuanto a los resultados genéticos, los tres casos presentaban la variante c.769.38 C>T (dos en homocigosis y uno en heterocigoto compuesto con la variante c.769.7 T>G). A pesar de que en estos casos estas variantes parecen jugar un papel patogénico, ambas han sido consideradas como probablemente benignas en el registro Infevers.

En el tratamiento del HIDS, los glucocorticoides (a dosis altas) llegan a producir una mejoría durante los brotes en el 75 % de los pacientes, mientras que la mejoría completa, aunque transitoria, no alcanza el 10 % de los casos. El etanercept es eficaz en más de la mitad de los pacientes, aunque los agentes anti-IL-1 parecen ser más eficaces que los anti-TNF, y tanto anakinra como canakinumab controlan bien los ataques en la mayoría de los casos. La administración de anakinra a demanda durante las crisis puede ser útil en algunos pacientes. El canakinumab ha sido recientemente aprobado por las autoridades sanitarias estadounidense y europea para el tratamiento de los pacientes pediátricos y adultos afectados de HIDS, a una dosis inicial de 150 mg o 2 mg/kg (en pacientes de menos de 40 kg) cada 4 semanas. En algunos casos resistentes a fármacos anti-TNF y anti-IL-1, el tocilizumab se ha demostrado eficaz.

SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS ASOCIADOS A CRIOPIRINA

Las tres formas de CAPS, o criopirinopatías, están causadas por mutaciones en el gen *NLRP3*, que codifica la proteína NLRP3, NALP3 o criopirina. Se transmiten con un patrón autosómico dominante, aunque aproximadamente la mitad de los casos de síndrome CINCA-NOMID están causados por mutaciones *de novo*.

Como parte del espectro clínico de los CAPS, la forma leve corresponde al FCAS, la intermedia al MWS y la más grave al síndrome CINCA-NOMID. Este último sólo se manifiesta en la primera infancia y no existen casos en adultos. No obstante, en el FCAS y el MWS, que por lo general también debutan en la edad pediátrica, se han descrito casos que se llegan a diagnosticar en la edad adulta, con un retraso diagnóstico importante, probablemente debido a la moderada intensidad de su presentación. Algunos pacientes afectados de formas leves de CAPS, sobre todo de FCAS y, más raramente, de MWS, pueden iniciar los primeros síntomas en la edad adulta.

Algunas variantes genéticas patogénicas se asocian con una presentación clínica más grave, en la que destacan el desarrollo de alteraciones neurológicas y de sordera neurosensorial. Los fenotipos más leves se han asociado a la presencia de variantes genéticas de penetrancia incompleta, como V198M, R488K y A439V. La variante benigna o polimorfismo Q703K es frecuente en la población general, pero ocasionalmente se ha descrito como una variante genética que portan pacientes que presentan un cuadro clínico compatible con CAPS. Además, se han descrito mutaciones somáticas o mosaicismos causantes de enfermedad en pacientes sin mutaciones en la línea germinal.

Respecto a las manifestaciones clínicas de los pacientes afectados de FCAS y MWS, las lesiones cutáneas urticariformes, las alteraciones musculoesqueléticas (mialgias y artralgias) y la hipoacusia neurosensorial son más frecuentes en los niños que en los adultos. Por el contrario, el edema periorbitario/facial y el dolor abdominal y torácico tienden a predominar en los pacientes adultos.

El debut en adultos, principalmente de FCAS, se suele asociar a la presencia de variantes de penetrancia incompleta o polimorfismos, como V198M, A439V y Q703K. Recientemente también se han comunicado varios pacientes adultos afectados de FCAS y MWS causado por mutaciones somáticas en el gen *NLRP3*. Sin embargo, un estudio británico ha comunicado ocho pacientes afectados de CAPS con un fenotipo grave, producido por mutaciones somáticas, que debutaron en la edad adulta. La media de edad de estos pacientes en el momento del inicio de los síntomas fue de 50 años, y la edad al diagnóstico, de 65 años.

Todos ellos presentaban una reacción urticariforme, fiebre y sordera neurosensorial, y en algunos se detectó una afectación ocular y del sistema nervioso central, así como la presencia de amiloidosis secundaria. El desarrollo de complicaciones a largo plazo probablemente se deba a la larga duración de la enfermedad antes de su diagnóstico y de la instauración de un tratamiento adecuado.

El tratamiento de los brotes de FCAS y de las formas leves de MWS consiste en la evitación de ambientes fríos junto con AINE y glucocorticoides a dosis altas, ya que, aunque de forma transitoria, consiguen la mejoría de los síntomas en más de dos tercios de los casos. En las formas más graves de MWS y de síndrome CINCA-NOMID, un tratamiento farmacológico adecuado controla el cuadro clínico y puede evitar las secuelas irreversibles derivadas del daño crónico. En cualquier forma de CAPS con manifestaciones graves o persistentes, está indicada (y aprobada por las administraciones sanitarias estadounidense y europea) la administración de un fármaco anti-IL-1, tanto el anakinra como el canakinumab, a dosis iniciales de 1-2 mg/kg/día (o 100 mg/día) y 2-4 mg/kg/día (o 150 mg cada 2 meses), respectivamente. El etanercept y el tocilizumab no han sido eficaces en los casos de CAPS en los que se ha comunicado su utilización.

ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA ASOCIADA CON NLRP12 O SÍNDROME AUTOINFLAMATORIO FAMILIAR INDUCIDO POR EL FRÍO 2

La enfermedad autoinflamatoria asociada con NLRP12 (NLRP12AD, *NLRP12 associated disease*), también conocida como FCAS-2, está causada por mutaciones en el gen *NLRP12*, que codifica para la proteína MONARCH-1. Las mutaciones producen una activación del factor de transcripción NF-κB. Se transmite con un patrón autosómico dominante.

NLRP12AD se puede manifestar en niños y en adultos con episodios mensuales recurrentes de fiebre alta, de 2 a 10 días de duración. Como en la criopirinopatía FCAS, los brotes suelen ser desencadenados por la exposición al frío y se acompañan de erupción urticariforme evanescente y pruriginosa, que afecta a cara, tronco y extremidades, además de artralgias, mialgias, dolor abdominal, cefalea, linfadenopatías y aftas orales. Los reactantes de fase aguda suelen elevarse durante los ataques y se normalizan entre éstos. La complicación a largo plazo más común también es la hipoacusia neurosensorial.

El tratamiento durante los brotes con glucocorticoides (a dosis altas), antihistamínicos y AINE se puede utilizar en casos leves, mientras que el anakinra se ha demostrado eficaz en formas graves.

ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA ASOCIADA CON NLRC4 O SÍNDROME AUTOINFLAMATORIO FAMILIAR INDUCIDO POR EL FRÍO 4

La enfermedad autoinflamatoria asociada con NLRC4, también conocida como síndrome de activación macrofágica (SAM) relacionado con el gen *NLRC4* (SAM-NLRC4) o FCAS-4, está causada por mutaciones en el gen *NLRC4*, que codifica para NLRC4, proteína participa en el inflamasoma NLRC4. Su disfunción provoca la activación de la caspasa 1 y un aumento de la producción de IL-1b e IL-18. Recientemente, en un modelo animal en el que se manipula el gen *NLRC4*, se ha demostrado un aumento tisular de los genes inducidos por interferón gamma. Se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante.

Se han identificado diferentes fenotipos clínicos asociados a mutaciones en el gen *NLRC4*. Durante los primeros meses de vida puede presentarse con brotes recurrentes de fiebre, enterocolitis y mialgias, así como una tendencia a desarrollar un SAM (o síndrome hemofagocítico). Los pacientes adultos también pueden desarrollar un SAM, que puede estar desencadenado por infecciones u otras situaciones de estrés. El SAM se caracteriza por un cuadro febril persistente, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia, junto con hipertrigliceridemia, aumento de transaminasas y de concentraciones de ferritina y proteína C-reactiva (PCR), que puede progresar a una pancitopenia, coagulopatía y fallo multiorgánico.

También se puede presentar con un fenotipo FCAS (FCAS-4), en forma de fiebre, artralgias y lesiones urticariformes, desencadenadas por estímulos fríos. Las lesiones cutáneas en los niños se suelen presentar

con una erupción urticarial, y en los adultos, como nódulos eritematosos dolorosos en piernas y pies, además de lesiones urticariales.

El tratamiento sintomático con AINE y glucocorticoides es de utilidad en casos leves. Los pacientes que desarrollen un SAM pueden llegar a necesitar un tratamiento inmunodepresor intenso basado en glucocorticoides a dosis altas y otros fármacos citotóxicos. En la mayoría de los casos, el bloqueo de la IL-1 con anakinra ha demostrado ser beneficioso. Recientemente se han comunicado dos casos de SAM-NRLC4 tratados con éxito con anticuerpos monoclonales anti-interferón-gamma y anti-IL-18.

SÍNDROME DE DEFICIENCIA DEL ANTAGONISTA DEL RECEPTOR LA INTERLEUCINA 36

El síndrome DITRA (*deficiency of interleukin-36 receptor antagonist*) está causado por mutaciones en el gen *IL36RN*, que codifica para el antagonista del receptor de la IL-36. Se transmite con un patrón autosómico recesivo.

Se puede manifestar en la edad pediátrica y en pacientes adultos en forma de psoriasis pustulosa generalizada, que puede estar precedida o no de lesiones de tipo psoriasis vulgar. La psoriasis pustulosa generalizada consiste en una erupción difusa y eritematosa que evoluciona a pustulosa, con una descamación posterior. Los brotes de fiebre y lesiones psoriasiformes suelen ser irregulares y estar acompañados de acrodermatitis pustulosa, glositis migratoria, distrofia ungueal y artritis. Pueden estar desencadenados por infecciones, fármacos o la menstruación.

Algunos casos de psoriasis pustulosa generalizada o de psoriasis en placas se han asociado a mutaciones en el gen *CARD14* (*caspase activation and recruitment domain family, member 14*), una enfermedad autoinflamatoria conocida como CAMP (*CARD14-mediated psoriasis*). Por tanto, en aquellos pacientes que se manifiesten con brotes repetidos de psoriasis y fiebre, podría ser útil un estudio dirigido a descartar un origen genético (síndrome DITRA o CAMP).

El tratamiento de ambas enfermedades autoinflamatorias se basa en la utilización de los tratamientos tópicos y sistémicos que han mostrado alguna eficacia en la psoriasis, como acitretina, metotrexato, ciclosporina, o la fototerapia. En casos graves o refractarios a los tratamientos previos, algunos fármacos biológicos eficaces en la psoriasis, como infliximab, adalimumab, ustekinumab y secukinumab se han utilizado con buena respuesta. El anakinra también ha demostrado beneficio en algunos pacientes.

SÍNDROME DE BLAU Y SARCOIDOSIS DE INICIO PRECOZ

El síndrome de Blau y la sarcoidosis de inicio precoz corresponden a la forma familiar y esporádica, respectivamente, de las artritis granulomatosas pediátricas. Ambas están causadas por mutaciones en el gen *NOD2* (*nucleotide-binding oligomerisation domain containing 2*) o *CARD15*, y se transmiten con un patrón de herencia autosómico dominante. Las mutaciones en el gen *NOD2* aumentan la activación basal de NF- κ B, con lo que se incrementa la expresión de genes proinflamatorios.

Las lesiones cutáneas son las manifestaciones más tempranas (mediana de edad de 15 meses) y se presentan con un exantema maculopapular variable, eccematoide o liquenoide, que afecta al tronco y las extremidades de forma simétrica. Estas alteraciones evolucionan y adquieren una coloración más oscura de aspecto liquenoide y escamoso, que suele prolongarse más tiempo. Por lo general tiene un curso intermitente y se resuelve de manera espontánea. Ocasionalmente se acompañan de eritema nodoso.

La afectación articular es la manifestación más frecuente, y se presenta a una mediana de edad de 24 meses como una artritis no erosiva de grandes articulaciones, sobre todo de carpos, manos, codos y tobillos, aunque también produce deformidades en los dedos.

La afectación ocular ocurre en un 80 % de los casos. Es el territorio que se afecta más tardíamente, con una mediana de edad al debut de 60 meses. La forma de presentación más común suele ser la panuveítis, seguida de la uveítis granulomatosa anterior y la posterior, en forma de lesiones coriorretinianas multifocales. También son relativamente frecuentes las alteraciones de disco óptico y el edema macular.

Aunque no es frecuente, la tríada clásica también se puede acompañar de fiebre recurrente y una afectación de otros órganos o territorios, como el vascular (en forma de vasculitis granulomatosa), el neurológico (con parálisis de nervios craneales y accidentes cerebrovasculares), el abdominal (en forma de visceromegalias y granulomatosis intestinal), el renal (con nefritis, nefrocalcinosis e insuficiencia renal) y el cardíaco (como pericarditis e insuficiencia cardíaca). En la histología de los tejidos afectados se suelen identificar granulomas no caseificantes.

Aunque las dos formas de artritis granulomatosas pediátricas se inician en la primera década de la vida, recientemente se ha comunicado un caso de síndrome de Blau producido por mutaciones somáticas en el gen *NOD2* que se manifestó en la edad adulta en forma de un exantema maculopapular y uveítis anterior bilateral recurrente.

En el tratamiento de las artritis granulomatosas pediátricas, se pueden utilizar AINE, glucocorticoides y otros inmunodepresores adicionales. En las manifestaciones articulares u oculares graves, los agentes anti-TNF, sobre todo infliximab y adalimumab, parecen más eficaces que los fármacos anti-IL-1, tanto en su uso aislado como junto a inmunodepresores convencionales.

SÍNDROME DE DEFICIENCIA DE ADENOSINA DESAMINASA 2

El síndrome de deficiencia de adenosina desaminasa 2 (ADA2) o síndrome DADA2 está causado por mutaciones en el gen *CECR1*, que codifica para ADA2. Esta enzima participa en la diferenciación de los macrófagos y las células endoteliales. La enfermedad se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo.

Aunque suele debutar en la primera infancia, también se ha descrito su inicio en la edad adulta. Cursa con fiebre recurrente o persistente y manifestaciones clínicas prácticamente indistinguibles de las de la poliarteritis nudosa (PAN), con especial afectación de la vasculatura cerebral y cutánea. A nivel cerebral se presenta con episodios repetidos de infartos y hemorragias cerebrales, y en la piel se manifiesta con un fenotipo similar al de la arteritis (o PAN) cutánea, con *livedo reticularis* o *racemosa* y nódulos subcutáneos. En la analítica se puede observar un aumento de los reactantes de fase aguda y algunas alteraciones hematológicas (como citopenias) e inmunológicas (como hipogammaglobulinemia) sugestivos de una inmunodeficiencia.

Los pacientes adultos suelen presentar un fenotipo similar a una PAN clásica o una arteritis (PAN) cutánea refractaria al tratamiento convencional con glucocorticoides y otros inmunodepresores adicionales. En el diagnóstico del síndrome DADA2, tanto de los pacientes pediátricos como de los adultos, también es útil la identificación de otros casos afectos en la misma familia (agregación familiar).

En el tratamiento del síndrome DADA2, los glucocorticoides a dosis altas pueden controlar la actividad de la enfermedad en algunos casos. La adición de inmunodepresores convencionales y fármacos anti-IL-1, anti-IL-6 y anti-CD20 no parecen frenar la progresión de las lesiones vasculares. Sin embargo, los agentes anti-TNF, especialmente el etanercept, aunque no revierten la actividad enzimática de ADA2, sí que controlan las manifestaciones inflamatorias sistémicas y la progresión de la vasculitis o vasculopatía, por lo que actualmente constituyen el tratamiento farmacológico de elección del síndrome DADA2. El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos es la única terapia que ha demostrado curar la enfermedad, ya que además de controlar los síntomas inflamatorios sistémicos y vasculares, también normaliza la actividad enzimática de la ADA2.

VASCULOPATÍA CON INICIO EN LA INFANCIA ASOCIADA AL GEN *STING*

La vasculopatía con inicio en la infancia asociada al gen *STING* (*stimulator of interferon genes*) o síndrome SAVI (*STING-associated vasculopathy with onset in infancy*) está causada por mutaciones en el gen *STING* o *TMEM173* (*transmembrane protein 173*), que codifica para STING o TMEM173, una proteína reguladora de la señalización del interferón. Por ello, se considera una interferonopatía y tiene un patrón de transmisión autosómico dominante.

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por un inicio neonatal de fiebre recurrente, lesiones cutáneas violáceas acrales, lesiones exantemático-pustulosas, livedo *reticularis* y telangiectasias en mejillas, nariz, dedos y plantas de los pies. Las lesiones empeoran con la exposición al frío. La vasculopatía inflamatoria afecta exclusivamente a los capilares y produce las telangiectasias faciales, de extremidades y paladar duro, además de una pérdida vascular que provoca trastornos distróficos ungueales e infartos, ulceraciones y amputaciones distales de los dedos, de los pabellones auditivos y perforación del tabique nasal. Las infecciones de las zonas ulceradas o isquémicas también son frecuentes. Se acompaña de una enfermedad pulmonar intersticial con linfadenopatías hiliares o paratraqueales, con una expresión clínica muy variable. El tejido pulmonar muestra algunos infiltrados inflamatorios mononucleares y fibrosis intersticial, sin vasculitis. También se ha descrito el desarrollo de poliartritis erosiva seropositiva y de miositis.

Desde el punto de vista biológico, suele existir una elevación de los reactantes de fase aguda, anemia, leucopenia con linfopenia, trombocitosis y un aumento de IgG e IgA. Es característica la presencia anticuerpos antinucleares en casi todos los pacientes, algunos de ellos con positividad para anticuerpos frente a antígenos nucleares extraíbles, factor reumatoide y anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo. En los casos de inicio neonatal se han detectado anticuerpos antifosfolípidicos, a títulos bajos o de forma transitoria, sin fenómenos microtrombóticos tisulares.

Esta presentación clínica e inmunológica también se ha comunicado en una familia, con miembros afectados durante la infancia, la adolescencia y la edad adulta. Por ello, en aquellos casos, tanto infantiles como de inicio en la edad adulta, caracterizados principalmente por lesiones cutáneas vasculíticas, una alteración intersticial pulmonar y algún componente de autoinmunidad, se ha de considerar el síndrome SAVI dentro del diagnóstico diferencial, particularmente si presentan una agregación familiar o casos similares en la familia.

Los pacientes afectados de síndrome SAVI no responden al tratamiento con glucocorticoides ni otros inmunodepresores convencionales o agentes anticitocinas. Los inhibidores de la cinasa de Janus (JAK, *Janus kinase*), como el baricitinib, el tofacitinib y el ruxolitinib, por su bloqueo de la señalización de la vía del interferón, podrían ser de utilidad en esta enfermedad. En este sentido, el baricitinib se ha demostrado eficaz en el control clínico y biológico de los pacientes afectados de otra interferonopatía, el síndrome CANDLE (*chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*).

URTICARIA VIBRATORIA

La urticaria vibratoria está producida por una mutación en el gen *ADGRE2*, que codifica para ADGRE2, un receptor de superficie celular, cuyo ligando endógeno es el dermatán sulfato, un glucosaminoglucano que predomina en la piel. A través de la interacción del receptor ADGRE2 mutado, por una vía independiente de IgE, los mastocitos de la piel se sensibilizan, se degranulan y liberan histamina en reacción a los cambios físicos de la vibración. Se ha descrito en tres familias de origen libanés, con un patrón de herencia autosómico dominante.

Todos los pacientes estudiados, tanto niños como adultos, presentaban los síntomas desde el nacimiento. En un tercio de ellos se produce una pérdida de sensibilidad con la edad, que puede estar relacionada con la evitación de los estímulos desencadenantes o la propia aceptación de las alteraciones percibidas por parte de los pacientes. Las manifestaciones clínicas principales consisten en un exantema urticariforme pruriginoso y angioedema, precedido de estímulos vibratorios repetidos o de la fricción sobre la piel. Algunas acciones cotidianas que lo provocan incluyen aplaudir, correr, el roce de una toalla. La reacción cutánea suele ocurrir a los 5 minutos del estímulo y declina después de 1 hora aproximadamente. En situaciones vibratorias prolongadas también puede acompañarse de sabor metálico, cefalea, visión borrosa, fatigabilidad y empeoramiento de las lesiones cutáneas o del angioedema.

El tratamiento de la urticaria vibratoria consiste primordialmente en la evitación del factor desencadenante y el uso de antihistamínicos a demanda y glucocorticoides (a dosis altas, en pauta corta) en

situaciones más generalizadas o graves. En casos refractarios, el omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, ha obtenido resultados dispares.

SÍNDROME DE FIEBRE PERIÓDICA CON ESTOMATITIS AFTOSA, FARINGITIS Y ADENITIS LATEROCERVICAL

El síndrome PFAPA es una enfermedad autoinflamatoria de la que, a pesar de manifestarse como un síndrome de fiebre periódica regular y de existir casos esporádicos con algún antecedente familiar, no se ha llegado a identificar una etiología infecciosa ni genética responsable. Este síndrome se debe considerar dentro del diagnóstico diferencial de algunas enfermedades autoinflamatorias monogénicas, como el HIDS, el TRAPS y algunas formas atípicas de FMF, como las asociadas al alelo complejo P369S-R408Q en el gen *MEFV*. Por estos motivos, el síndrome PFAPA se considera dentro de las enfermedades autoinflamatorias poligénicas o multifactoriales.

El cuadro clínico se inicia antes de los 5 años en forma de episodios súbitos de fiebre de 3 a 6 días de duración, que se suelen repetir con una frecuencia media de 4 semanas. A la fiebre le acompaña la tríada clásica formada por aftas orales (de pequeño tamaño), faringitis o amigdalitis (exudativas o no) y adenitis laterocervical. Otras manifestaciones que también se pueden presentar incluyen un exantema eritematoso o urticarial generalizado, artralgias, cefalea y síntomas digestivos como náuseas, dolor abdominal y diarrea. Los ataques suelen mejorar en intensidad y frecuencia con el paso del tiempo y tienden a autolimitarse a los 4-8 años de su inicio.

Algunos pacientes, a pesar de iniciar los síntomas durante la infancia, se llegan a diagnosticar en la edad adulta, con un retraso diagnóstico considerable. Además, se han comunicado casos de pacientes afectados de síndrome PFAPA que presentan los primeros síntomas en la edad adulta. En los pacientes adultos, la tríada clínica característica (aftas orales, faringitis o amigdalitis y adenitis laterocervical) tiende a ser incompleta y, comparados con los niños, los adultos presentan aftas orales con menor frecuencia.

El grupo italiano de Cantarini ha propuesto unos criterios diagnósticos para el síndrome PFAPA de debut en la edad adulta (a partir de los 16 años). Éstos incluyen la presentación de episodios de fiebre periódica acompañados de hiperemia faríngea y/o linfadenitis cervical, junto con elevación de los reactantes de fase aguda durante éstos, y la existencia de períodos asintomáticos entre los episodios inflamatorios. En el diagnóstico del síndrome PFAPA, estos criterios en pacientes adultos con fiebre recurrente de origen desconocido proporcionan una sensibilidad y una especificidad por encima del 90 %.

Los glucocorticoides constituyen el tratamiento de elección. El tratamiento suele realizarse en el inicio de los ataques con prednisona o equivalente, a dosis de 0,5-2 mg/kg/día durante 1 o 2 días. Aunque en la mayoría de los casos los glucocorticoides revierten el brote febril y el resto de manifestaciones, no detienen la aparición de nuevos ataques y, ocasionalmente, se asocian con un aumento de la frecuencia de éstos. La amigdalectomía también supone un tratamiento eficaz en un porcentaje alto de pacientes pediátricos.

Con respecto al tratamiento de los pacientes adultos, en la mayoría de ellos, la administración de una o dos dosis de glucocorticoides a dosis altas suele ser eficaz para controlar el ataque, mientras que, al contrario que en los niños, no suelen responder a la amigdalectomía.



PUNTOS CLAVE

- Las enfermedades autoinflamatorias monogénicas habitualmente afectan a pacientes pediátricos, pero también se pueden manifestar en pacientes adultos.
- Algunas enfermedades autoinflamatorias, pese a debutar en la infancia, se llegan a diagnosticar en la edad adulta, con un retraso diagnóstico considerable.
- Existen otras enfermedades autoinflamatorias, consideradas poligénicas o multifactoriales, entre las que se encuentran el síndrome PFAPA, que también se pueden presentar en la edad adulta.
- Las enfermedades autoinflamatorias monogénicas que se pueden manifestar en pacientes adultos incluyen la FMF, el TRAPS, el HIDS, los CAPS (FCAS y MWS), la enfermedad asociada con NLRP12 (o FCAS-2), la enfermedad asociada con *NLRC4* (o FCAS-4), el síndrome DITRA, las artritis granulomatosas pediátricas (síndrome de Blau y sarcoidosis de inicio precoz), el síndrome DADA2, el síndrome SAVI y la urticaria vibratoria.
- Mientras que los niños suelen presentar un fenotipo caracterizado por un cuadro clínico completo e intenso, con complicaciones frecuentes, los adultos manifiestan síntomas más leves y a menudo incompletos o atípicos, y las complicaciones a largo plazo son prácticamente inexistentes.
- Con respecto al genotipo, si bien en los pacientes pediátricos predominan las mutaciones patogénicas, los adultos suelen ser portadores de mutaciones de penetrancia incompleta, polimorfismos o mutaciones somáticas.
- En general, los fármacos biológicos se llegan a utilizar en hasta un tercio de los pacientes adultos. Sin embargo, algunos pacientes pueden no requerir tratamiento o llegar a controlarse con tratamiento sintomático, o con glucocorticoides o algún fármaco biológico (como el anakinra) a demanda.



BIBLIOGRAFÍA

- Aksentijevich I, McDermott MF. Lessons from characterization and treatment of the autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:187-94.
- Boyden SE, Desai A, Cruse G et al. Vibratory urticaria associated with a missense variant in ADGRE2. *N Engl J Med*. 2016;374:656-63.
- Bujan-Rivas S, Basagaña M, Sena F et al. Novel evidences of atypical manifestations in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 (Suppl. 108):27-31.
- Cantarini L, Rigante D, Merlini G et al. The expanding spectrum of low-penetrance TNFRSF1A gene variants in adults presenting with recurrent inflammatory attacks: clinical manifestations and long-term follow-up. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:818-23.
- Cantarini L, Rigante D. Adult-onset autoinflammatory disorders: a still debated entity? *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:137-40.
- Cantarini L, Vitale A, Bartolomei B et al. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:269-71.
- Cantarini L, Vitale A, Sicignano LL et al. Diagnostic criteria for adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Front Immunol*. 2017;8:1018.
- Caso F, Galozzi P, Costa L, Sfriso P, Cantarini L, Punzi L. Autoinflammatory granulomatous diseases: from Blau syndrome and early-onset sarcoidosis to NOD2-mediated disease and Crohn's disease. *RMD Open*. 2015;1:e000097.
- De Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Newly recognized Mendelian disorders with rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:511-9.

- Federici S, Sormani MP, Ozen S et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:799-805.
- Goldbach-Mansky R. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: update on monogenic autoinflammatory diseases: the role of interleukin (IL)-1 and an emerging role for cytokines beyond IL-1. *Clin Exp Immunol*. 2012;167:391-404.
- González García A, Patier de la Peña JL, Ortego Centeno N. Enfermedades autoinflamatorias en el adulto. Características clínicas e implicaciones pronósticas. *Rev Clin Esp*. 2017;217:108-16.
- Harrison SR, McGonagle D, Nizam S et al. Anakinra as a diagnostic challenge and treatment option for systemic autoinflammatory disorders of undefined etiology. *JCI Insight*. 2016;1:e86336.
- Hernández-Rodríguez J, Ruíz-Ortiz E, Tomè A et al. Clinical and genetic characterization of the autoinflammatory diseases diagnosed in an adult reference center. *Autoimmun Rev*. 2016;15:9-15.
- Hernández-Rodríguez J, Ruiz-Ortiz E, Yagüe J. Monogenic autoinflammatory diseases: General concepts and presentation in adult patients. *Med Clin (Barc)*. 2018;150:67-74.
- Hofer M, Pillet P, Cochard MM et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1125-9.
- Jeremiah N, Neven B, Gentili M et al. Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *J Clin Invest*. 2014;124:5516-20.
- Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2160-7.
- Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:2043-9.
- Mensa-Vilaró A, Cham WT, Tang SP et al. Brief report: First identification of intrafamilial recurrence of Blau syndrome due to gonosomal NOD2 mosaicism. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1039-44.
- Mensa-Vilaró A, Teresa Bosque M, Magri G et al. Brief report: Late-onset cryopyrin-associated periodic syndrome due to myeloid-restricted somatic NLRP3 mosaicism. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:3035-41.
- Muscari I, Iacoponi F, Cantarini L et al. The diagnostic evaluation of patients with potential adult-onset autoinflammatory disorders: our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012;12:10-3.
- Naselli A, Penco F, Cantarini L et al. Clinical characteristics of patients carrying the Q703K variant of the NLRP3 gene: a 10-year multicentric national study. *J Rheumatol*. 2016;43:1093-100.
- Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J*. 2008;10:358-60.
- Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-24.
- Rodrigues F, Hentgen V, Bachmeyer C et al. NLRC4 associated autoinflammatory diseases: a systematic review of the current literature. *Rev Med Intern*. 2018;39:279-286.
- Rowczenio DM, Gomes SM, Aróstegui JJ et al. Late-onset cryopyrin-associated periodic syndromes caused by somatic NLRP3 mosaicism-UK single center experience. *Front Immunol*. 2017;31:1410.
- Ruiz-Ortiz E, Iglesias E, Soriano A et al. Disease phenotype and outcome depending on the age at disease onset in patients carrying the R92Q low-penetrance variant in TNFRSF1A gene. *Front Immunol*. 2017;8:299.
- Ryan JG, Masters SL, Booty MG et al. Clinical features and functional significance of the P369S/R408Q variant in pyrin, the familial Mediterranean fever protein. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1383-8.
- Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M et al. Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean fever in Turkey: analysis of 401 cases. *Int J Clin Pract*. 2005;59:202-5.
- Shen M, Tang L, Shi X, Zeng X, Yao Q. NLRP12 autoinflammatory disease: a Chinese case series and literature review. *Clin Rheumatol*. 2017;36:1661-7.
- Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1599-605.
- Tamir N, Langevitz P, Zemer D et al. Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *Am J Med Genet*. 1999;87:30-5.
- Tas DA, Dinkci S, Erken E. Different clinical presentation of the hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS) (four cases from Turkey). *Clin Rheumatol*. 2012;31:889-93.
- Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:678-85.
- Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1636-44.
- Toplak N, Frenkel J, Ozen S et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1177-82.

Tema 1: Aspectos particulares de las enfermedades autoinflamatorias en los pacientes adultos

Van Gijn ME, Ceccherini I, Shinar Y et al. New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). J Med Genet. 2018;55:530-7.

Vitale A, Rigante D, Lucherini OM et al. The diagnostic evaluation of patients with a suspected hereditary periodic fever syndrome: experience from a referral center in Italy. Intern Emerg Med. 2017;12:605-611.