

Enfermedades y Síndromes Autoinflamatorios

William Abramovits y Marcial Oquendo

Dallas, Texas

Estos son trastornos de la inmunidad innata, a menudo hereditarios, a veces adquiridos, caracterizados por episodios febriles, recurrentes, de duración variable, sin precipitantes aparentes, e inflamación multi-sistémica de gravedad variable. A diferencia de las enfermedades autoinmunes clásicas donde la inmunopatogénesis ocurre fundamentalmente a nivel de órganos linfoides, la de los trastornos autoinflamatorios se desarrolla en los tejidos afectados. La conexión directa entre defectos de la respuesta inmune a componentes bacterianos y este grupo de enfermedades no se ha establecido. Central a su patogénesis es una señalización excesiva o prolongada, o ambas; que comienza en la superficie celular o en receptores intracelulares.

La mayoría de los síndromes autoinflamatorios descienden de líneas germinales, o de mutaciones genéticas *de novo*, que causan o facilitan el ensamblaje de un complejo de proteínas llamado inflammasoma capaz de reconocer indicadores de peligro generados por agentes infecciosos o estresores metabólicos. La consiguiente producción de citosinas pro-inflamatorias, principalmente interleucina-1 β (IL-1 β), crea un sistema de retroalimentación auto-amplificante, que explica la cronicidad de estos síndromes.

Estas entidades clínicas se agrupaban, hasta hace poco, bajo el nombre de "Síndromes de Fiebre Periódica".

La siguiente es una clasificación clínica (en progreso y seguramente incompleta) de enfermedades y síndromes autoinflamatorios:

- **Fiebres Hereditarias Recurrentes:**
 - Fiebre Mediterránea Familiar (FMF)
 - Síndrome de Deficiencia de Mevalonato Quinasa (MKDS)
 - Síndrome Periódico Asociado a Receptores del Factor de Necrosis Tumoral (TRAPS)
 - Síndromes Periódicos Asociados a Criopirinas (CAPS)
 - Síndrome Familiar Asociado al Frio (FACS)
 - Síndrome de Muckle-Wells (MWS)
 - Enfermedad Inflamatoria Neonatal Multisistémica (NOMID)/ Síndrome Neurológico-Cutáneo-Articular Crónico Infantil (CINTAS)
- **Desordenes Piogénicos:**
 - Síndrome de Artritis Piogénica, Pioderma Gangrenosa y Acné (PAPA)
 - Síndrome de Osteomielitis Multifocal Recurrente Crónica (CRMO)
 - Síndrome de Majeed
- **Enfermedades Granulomatosas Mediada por Inmunidad:**
 - Síndrome de Blau
 - Enfermedad de Crohn
- **Síndromes Febriles Idiopáticos:**
 - Artritis Sistémica Idiopática Juvenil (AIJS)
 - Síndrome de Fiebre Periódica, Estomatitis Aftosa, Faringitis y Adenitis (PFAPA)
 - Síndrome de Behçet
- **Enfermedades Autoinflamatorias de los Huesos**
- **Desórdenes del Sistema de Complemento**
- **Síndromes Hemofagocítico y Vasculitis**

Otra clasificación, basada en conocimientos moleculares adquiridos a lo largo de la última década, propuesta recientemente, igual se

basa en características clínicas y sigue siendo defectuosa en vista de que interrelaciones genéticas, inmunológicas y terapéuticas, se evidencian constantemente.

- **Desórdenes de la Activación de IL-1 β y Otras Inflamasomopatías:**
 - Intrínsecos: FCAS, MWS, NOMID/CINCA
 - Extrínsecos: FMF, PAPA, CRMO, Síndrome de Majeed, HIDS, Mola Hidatiforme Recurrente, DIRA
 - Complejos/adquiridas: Gota, Pseudogota, Desórdenes Fibrosantes, Diabetes Mellitus tipo 2, Síndrome de Schnitzler.
- **Síndrome de Activación del Factor Nuclear KappaB (NF)- κ B:**
 - Enfermedad de Crohn
 - Síndrome de Blau
 - Fiebre Periódica de Guadeloupe (FCAS2)
- **Enfermedades de Proteínas Mal Plegadas:**
 - TRAPS
 - Espondiloartropatías
- **Enfermedades de Regulación de Complemento:**
 - Síndrome Urémico Hemolítico Atípico (aHUS)
 - Degeneración Macular Relacionada a la Edad (AMD)
- **Alteraciones en la Señalización de Citosinas:**
 - Querubismo
- **Síndromes de Activación de Macrófagos (MAS):**
 - Síndrome de Chediak-Higashi
 - Síndrome de Griscelli
 - Síndrome Linfoproliferativo Ligado al Cromosoma X
 - Síndrome de Hermansky-Pudlak
 - Linfohistiocitosis Hemofagocítica Familiar
 - Linfohistiocitosis Hemofagocítica Secundaria
 - Ateroesclerosis

- **Desórdenes en la Activación de IL-1 β y Otras Inflamasomopatías:** La secreción de IL-1 β ha surgido como mecanismo central en la patogénesis de enfermedades inflamatorias. Síndromes genéticamente definidos, como las criopirinopatías CAPS y FMF, y enfermedades relacionadas a la activación del NLRP3 como Gota, Pseudogota, Alzheimer y Diabetes Mellitus tipo 2 están en este grupo. Bloqueadores de la actividad de IL-1 han contribuido al tratamiento e identificación de una serie de desórdenes que va más allá de los síndromes autoinflamatorios clásicos.

- **Síndrome por Activación del Factor Nuclear KappaB (NF)- κ B:** (NF)- κ B juega papel importante en inmunidad; su inapropiada actividad se ha asociado a varias enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Diversos mecanismos regulan la actividad de este mediador bajo condiciones normales. Estudios recientes demuestran claramente la asociación entre mutaciones en el gen responsable de regular al (NF)- κ B con inmunopatías como Enfermedad de Crohn, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Psoriasis y Diabetes Mellitus tipo 1.

- **Enfermedades por Proteínas Mal Plegadas:** Errores en el plegamiento de proteínas conducen a la formación de estructuras que pueden ser no-funcionales o disfuncionales, degradadas por la maquinaria celular o que exponen epítomos, causando así interacciones inadecuadas con otras proteínas. Muchas enfermedades graves parecen ser causadas por plegamiento erróneo de una proteína en particular. Enfermedades por falla de la función de una proteína específica incluyen: Fibrosis Quística (proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR)), Síndrome de Marfan (fibrilina), Enfermedad de Fabry (α -galactosidasa), Enfermedad de Gaucher (glucocerebrosidasa). Otras se deben a deposición de una proteína

insoluble sobre o dentro de células; tales como Alzheimer (depósito de amiloide β y tau), Diabetes Mellitus tipo II (depósito de amilina), Parkinson (depósito de α -sinucleína) y Enfermedades por Priones. Ciertos cánceres están asociados a proteínas mal plegadas (proteína supresora de tumores p53).

- **Enfermedades por Regulación de Complemento:** La cascada del complemento es mediadora importante de la respuesta inflamatoria a infecciones. Esta vía está estrictamente regulada por factores, tanto unidos a membrana, como solubles, así se evita su activación descontrolada, la que puede conducir a daños tisulares en el huésped. La ausencia o mutaciones en estos reguladores se asocia a enfermedades específicas; pero el mecanismo por el que contribuyen a la enfermedad es a menudo mal entendido.
- **Alteraciones en la Señalización de Citosinas:** Alteraciones de señalización por citosinas que regulan positiva o negativamente a las células involucradas en la iniciación, propagación, y resolución de la inflamación.
- **Síndromes de Activación de Macrófagos (MAS):** Respuestas inmunes exageradas, primarias o secundarias a infecciones, medicamentos y enfermedades que resultan en disfunción hepática, encefalopatía, pancitopenia y coagulación intravascular diseminada. Se han reportado en pacientes con Síndrome de Intestino Irritable y post-trasplante hepático, en relación a medicamentos, particularmente sulfasalazina y biológicos anti-TNF.
- **Interleucina-1 (IL-1):** Citosina clonada en la década de los 80 que emergió rápidamente como clave en la regulación de procesos inflamatorios. Es inductora poderosa de fiebre, inflamación, angiogénesis, remodelación tisular y otras características de la respuesta en fase aguda. Es una proteína de 17 kDa, altamente conservada durante la evolución, compuesta por 11 proteínas (de IL-

1F1 a IL-1F11) codificadas por 11 genes respectivos. Más que cualquier otro miembro de la familia de citosinas, la IL-1 está estrechamente vinculada a la respuesta inmune innata, esto se reforzó al descubrirse que el dominio citoplasmático del receptor de IL-1 tipo I es casi homólogo a los dominios citoplasmáticos de todos los TLRs; en consecuencia, respuestas inflamatorias fundamentales, como la inducción de ciclooxygenasa tipo 2; la sobreexpresión de moléculas de adhesión y la síntesis de óxido nítrico, son indistinguibles, sean desencadenadas por IL-1 o por ligandos de TLR; ambos afectan inespecíficamente al reconocimiento de antígenos y la función de linfocitos. Aunque ambas familias evolucionaran para asistir en la defensa del huésped contra infecciones, a diferencia de los TLR, la familia de IL-1 incluye miembros cuya función es la de suprimir inflamación. La IL-1 actúa como controladora de linfocitos T y consta de IL-1 α y IL-1 β , cada una codificada por su propio gen. IL-1 α o β incrementan rápidamente la expresión del ARN mensajero de cientos de genes en células de múltiples tipos. Las actividades de la IL-1 se ejercen a tres niveles: 1) síntesis y liberación, 2) receptores de membrana, y 3) transducción de señales intracelulares. La respuesta a la unión del ligando a estos receptores de membrana es una secuencia compleja que combina a su fosforilización con la generación de una serie de eventos que activan la señalización del FN- κ B y de vías donde quinasas son activadas por los mitógenos JNK y p38, que de forma cooperativa inducen la expresión de genes canónicos de IL-1 (como IL-6, IL-8, MCP-1, COX-2, IkappaB α , IL-1 α , IL-1 β , MKP-1) por mecanismos de transcripción y post-transcripción. La mayoría de los componentes intracelulares que participan en la respuesta celular a la IL-1 también median respuestas a IL-18 e IL-33, a TLRs, y otras formas de estrés citotóxico. Mecanismos de retroalimentación positiva y negativa amplifican o ponen fin a la respuesta a IL-1

- **IL-1 α** : Proteína con una variedad de efectos metabólicos, fisiológicos e inmunológicos. Aunque producida por un gran

número de tipos celulares, caracteriza a las epiteliales. Su síntesis en grandes cantidades por queratinocitos sanos, es parte de la función inmunológica con que la epidermis mantiene la barrera cutánea y evita la entrada de patógenos. La IL-1 α interactúa con varias citosinas pero lo más relevante clínicamente es su sinergismo con TNF.

- **IL-1 β** : Citosina producida como pro-proteína y activada por macrófagos, proteolíticamente procesada a su forma activa por caspasa 1. IL-1 β es importante mediador de la respuesta inflamatoria y está presente en procesos de proliferación celular, diferenciación y apoptosis.
- **Antagonistas del receptor IL-1 (IL-1Ra)**: Ligando inhibidor natural de IL-1. Regulador negativo importante de la respuesta inflamatoria. Su deficiencia genética causa un síndrome inflamatorio severo en humanos. La activación de IL-10 STAT3 modula la transcripción de IL-1Ra en fagocitos tratados con lipopolisacáridos (LPS) haciendo al promotor de la IL-1Ra accesible al NF- κ B nuclear.
- **Receptor de IL-1 tipo II (IL-1 RII)**: Parte del sistema celular de regulación de inflamación; se une a IL-1 α y β y actúa como distractor que inhibe la actividad de tales ligandos. Se cree que la IL-4 funciona como anti-inflamatorio activando IL-1RII, así antagonizando la actividad de la IL-1.
- **Interleucina-17 (IL-17)**: Citosina producida por un subgrupo de células T CD4 (+) colaboradoras llamadas Th-17, necesarias para montar respuestas inmuno-protectoras ante una serie de patógenos microbianos. Está implicada en una amplia gama de enfermedades autoinmunes, alérgicas y autoinflamatorias, como la entesitis de la Psoriasis. Mutaciones sin sentido del gen que codifica al NLRP3 se asocian a trastornos autoinflamatorios conectados a la producción

excesiva de IL-1 β , probablemente debida a disminución del umbral de activación del inflammasoma, resultando en infiltración por neutrófilos y respuesta IL-17 dominante por diferenciación aumentada de linfocitos Th-17. Otra fuente importante de IL-17 es un tipo de linfocitos T que constitutivamente expresa receptores para IL-23 al igual que las células inductoras de tejido linfoide del bazo, que liberan IL-17 e IL-22, posiblemente contribuyendo a la dinámica organización de tejido linfoide secundarios.

- **Receptores Tipo Peaje (TLR):** Clase de receptores de membrana que detectan la presencia de microbios extracelulares y desencadenan una cascada de señalización. También reconocen moléculas endógenas, como proteínas de choque térmico, que modulan el funcionamiento de T-reg durante inflamación crónica. La estimulación descontrolada de TLR puede desencadenar un circuito auto-amplificante en las células huésped que perpetúa la inflamación. La activación inmune puede hacerse persistente como consecuencia del fracaso de la erradicación de la infección.
- **Células-B Reguladoras (B-reg):** Linfocitos que producen citosinas anti-inflamatorias como IL-10 que suprime a los Th1 y Th2 en la respuesta inflamatoria. En algunos trastornos inflamatorios multiorgánicos con infiltración, donde no se detectan anticuerpos, las B-reg parecen jugar papel crítico en el control de los linfocitos T que producen la patología.
- **Células-T Reguladoras (T-reg):** Linfocitos que desempeñan papel crucial manteniendo bajo control a otros leucocitos. Su agotamiento puede resultar en trastornos autoinmunes como Tiroiditis, Gastritis, Diabetes, Colitis, etc., a la vez de que puede mejorar la respuesta a vacunas anti-tumorales. T-reg mantienen tolerancia periférica en individuos sanos, y modulan la respuesta inmune frente a infecciones, previniendo daño tisular. Con el fin de permitir la eliminación eficaz de infecciones las T-reg deben ser

reguladas. La presencia de patógenos es notificada a T-reg por receptores tipo peaje (TLR). Las T-reg responden a ligandos para TLR 2, 4 y 5; sus acciones sobre diferentes TLR tiene efectos diferentes sobre las T-reg, lo que resulta en mayor o menor supresión, o en derogación.

- **Antígeno 4 del Linfocito T Citotóxico (CTLA4, CD152):** Molécula co-estimuladora expresada en células T activadas con papel inhibitorio clave durante activación de linfocitos T. El gen que codifica al CTLA4 parece conferir susceptibilidad a enfermedades autoinflamatorias. Se asocia a la Enfermedad de Behçet (EB).
- **Péptidos Antimicrobianos (AMP):** Sistema de protección primario. Su expresión aumenta en respuesta a invasión microbiana. Las defensinas son un tipo de AMP caracterizado primariamente por propiedades antimicrobianas; incluyen a las catelicidinas.
 - **Catelicidinas:** Tipo específico de AMPs que protege a la piel con su actividad antimicrobiana directa e iniciando una secuencia de respuestas celulares que resulta en liberación de citosinas, angiogénesis, inflamación y reepitelialización. La supresión de catelicidinas es factor causal en dermatitis atópica, mientras que en rosácea es su procesamiento hacia versiones anómalas lo que induce inflamación; en psoriasis catelicidinas convierten al DNA en potente estimulador de la cascada autoinflamatoria. La vitamina D3 regula a las catelicidinas.
- **Caspasa-1:** Enzima activada por el inflamasoma, responsable de la maduración, procesamiento y secreción de IL-1 β e IL-18.
- **Receptores de Peligro:** Perciben estrés celular, invasión de microorganismos, y cambios fisiopatológicos, generando una respuesta inflamatoria; incluyen:

- **Dominio de Oligomerización de Nucleótidos (NOD):** Receptor de reconocimiento de patrones intracelulares capaz de activar la transcripción de citosinas inflamatorias.
- **Dominio de Oligomerización de Nucleótidos-2 (NOD2):** Receptor citosólico capaz de detectar peptidoglucanos de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas; activa respuestas pro-inflamatorias y anti-bacterianas mediadas por receptores de interacción proteica (RIP2) y NF- κ B. Mutaciones en el gen que codifica al NOD2 en seres humanos han sido asociadas a Enfermedad de Crohn y Síndrome de Blau.
- **Receptores Parecidos al NOD:** Sensores intracelulares de componentes microbianos; algunos también perciben señales de peligro no-microbianas y llevan a la formación de inflamomas que vinculan la percepción de los productos microbianos y estresores metabólicos con activación proteolítica de citosinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18.
- **NACHT:** Dominio de unión a nucleótidos (dominio de nucleósido trifosfatasa) presente en una variedad de proteínas involucradas en regulación de inflamación y muerte celular por apoptosis. El acrónimo está conformado por: Proteína Inhibitoria de Apoptosis Neuronal (NAIP), Activador de Transcripción del Complejo de Histocompatibilidad clase 2 (C2TA), Proteína de Incompatibilidad del Locus para *Podospora anserina* (HET-E) y Proteína Asociada a Telomerasa 1 (TP1).
- **Dominio de Unión de Nucleótidos y las Proteínas Ricas en Leucina (NLR):** Familia de proteínas intracelulares compuesta por: repetición rica en leucina (LRR) cerca del terminal-C y NACHT. Varios NLR funcionan en el sistema inmune innato como sensores de componentes de agentes patógenos; participan en la inmunidad mediada por respuestas celulares a través del inflamoma y la

consecuente liberación de Caspasa-1. La red de NLR ha proporcionado ideas clave en genética y en bases moleculares de enfermedades consideradas autoinmunes. NLR participan en trastornos relacionados con CAPS, Enfermedad de Crohn, Gota y Pseudogota; se asocian principalmente al aumento de producción de TNF o IL-1 α .

Los NLR se diferencian por la proteína unida a su terminal-N. El grupo más grande posee un dominio de pirina (PYD) en ese terminal por lo que se denomina NLRP (anteriormente conocido como NALP). Hay más de 14 subtipos de NLRP.

- **Inflamasoma:** Complejos multiméricos de proteínas activable por estresores metabólicos (peligro intracelular) y/o la detección de productos microbianos. Como sensor citosólico, el inflamasoma es la plataforma de señalización necesaria para la activación de IL-1 β convirtiendo mediante proteólisis a la pro-interleucina- β (pro-IL- β) a su forma activa. El modo de activación y mecanismo de acción varían según los componentes que la conforman. El primer inflamasoma descrito, y la base para el entendimiento actual de estos complejos, fue el NLRP1.

- **Inflamasoma NLRP3:** Inicialmente se le describió en un raro grupo de condiciones autoinflamatorias denominadas CAPS, ahora se le implica en la patología de muchas enfermedades comunes como Cáncer, Gota y Diabetes. Antes se le conocía como NALP3, PYPAF1 o Criopirina. Es capaz de detectar señales de peligro celular y poner en marcha la maduración auto-proteolítica de zimógenos de la caspasa-1 dentro del inflamasoma, y conlleva a la secreción de citosinas proinflamatorias como IL-1 β e IL-18. Diferentes dominios son responsables de la activación del inflamasoma de forma dependiente del agente agresor.

- **Pirina:** Proteína importante para modular la respuesta inmune innata, es producida por el gen **MEFV**, causante de **FMF**; la pirina regula negativamente procesos inflamatorios; su deficiencia es responsable de ataques recurrentes de poliserositis febril en **FMF**.
- **Criopirinopatias:** Enfermedades de infrecuente ocurrencia asociadas a mutaciones heterocigotas con ganancia de función en el gen que codifica al **NLRP3**, lo que conduce a inflamación por producción excesiva de **IL-1 β** . Incluyen **FACS**, **MWS**, **CINCA/NOMID**. Inicialmente se las consideraba entidades separadas, sin embargo ya que son mutaciones del mismo gen, ahora se las considera parte de un espectro continuo de sub-fenotipos.
- **Síndromes Periódicos Asociados a Criopirinas (CAPS):** Trastornos autoinflamatorios hereditarios causados por mutaciones autosómico-dominantes con ganancia de función del gen **NLRP3**, localizado en el cromosoma **1q44**. Las siguientes entidades pertenecen a **CAPS**:
 - **Síndrome Autoinflamatorio Familiar Inducido por Frio (FACS):** Caracterizado por episodios febriles recurrentes, urticaria, síntomas articulares y conjuntivitis; y en algunas familias, en asociación con amiloidosis tipo **A**.
 - **Síndrome de Muckle-Wells (MWS):** Caracterizado por fiebre remitente, urticaria, coxitis remitente, osteítis, uveítis anterior bilateral, pérdida neurosensorial de la audición, elevación de niveles séricos de proteína **C-reactiva (CRP)** y de amiloide **A**. La amiloidosis es su complicación más severa, afectando alrededor del **25%** de los pacientes, ocasionalmente con consecuencias fatales. El reporte de una niña de **8 años** que respondió a tratamiento con **anakinra**, recuperando la audición, sugiere que el diagnóstico y tratamiento precoz pueden reducir consecuencias a las que a largo plazo conlleva la amiloidosis.

□ **Síndrome Neuro-Cutáneo-Articular Infantil Crónico / Síndrome Neonatal de Inflamación Multi-sistémica (CINCA / NOMID):** Caracterizado por la tríada: síntomas cutáneos que sugieren urticaria generalizada de inicio neonatal, meningitis crónica y fiebre recurrente. Se presenta como una osteoartropatía peculiar, con sinovitis principalmente de grandes articulaciones y crecimiento anormal de cartílago epimetafisiario, especialmente en huesos largos. CINCA se utiliza en Europa donde se le describió por primera vez; NOMID se usó en la literatura Americana. Antes de que se reconocieran las mutaciones genéticas que conducen a la sobreexpresión de IL-1 β y del desarrollo de una terapia dirigida, el tratamiento con anti-inflamatorios producía éxito limitado, actualmente el tratamiento con anakinra y rilonacept, es notablemente exitoso.

○ **Forma adulta:** Infrecuente. El 92% de 13 pacientes reportados tenía dolores de cabeza, de ellos el 77% con características de migraña; el 54% tenía sordera neurosensorial, el 69% mialgias, el 46% papiledema, el 15% palidez del disco óptico, meningitis aséptica, amiloidosis e insuficiencia renal. Se trata con anticuerpos anti-IL-1.

○ **Forma juvenil:** Crecimiento excesivo de cartílago eventualmente causa crecimiento excesivo de hueso y deformidades que persisten más allá de la madurez esquelética, llevando a discrepancias en la longitud de las extremidades, contracturas articulares y artropatía degenerativa temprana. Análisis de sangre pueden revelar: neutrofilia, anemia y elevación de reaccionantes de fase aguda. El 20% muere de una variedad de complicaciones antes de alcanzar la edad adulta. Antagonistas a IL-1 producen mejorías dramáticas, excepto en la artropatía donde la respuesta es cuestionable.

- **Síndrome Familiar de Aicardi-Goutières (AGS):**
Enfermedad autosómica recesiva asociada a un defecto en Tres prima Exonucleasa Reparadora 1 (TREX1). Se caracteriza por perniosis, úlceras bucales, condición inflamatoria cutánea crónica no clasificada, microcefalia (o normocefalia), presencia (o ausencia) de retraso mental leve, paraparesias espásticas, y artropatía deformante crónica progresiva de pequeñas y grandes articulaciones, con contracturas secundarias.

- **Síndrome Periódico Asociado al Receptor del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) (TRAPS):** Trastorno autoinflamatorio sistémico, en el que artralgias y sinovitis no erosiva están entre las manifestaciones más comunes; también molestias abdominales inespecíficas y lesiones cutáneas. Se le conocía como Fiebre Familiar de Hibernia. Es causado por mutaciones en el receptor de TNF α tipo 1, miembro de la súper familia de genes 1A (TNFRSF1A) que pueden causar señalización intracelular aberrante, induciendo a errores en la transcripción del TNF, haciéndolo ineficaz. Los niveles de fosforilización de NF- κ B y p38 en monocitos, linfocitos y neutrófilos estimulados por TNF son significativamente más bajos en pacientes que en controles. Recientemente se añadió enfermedad erosiva, crónica y progresiva de articulaciones y pericarditis recurrente idiopática a la lista de hallazgos. Una paciente de 16 años de edad de baja estatura con dermatitis y miositis/fascitis, afebril, pubertad retrasada y amenorrea, fue reportada recientemente. Sus pruebas de laboratorio mostraron aumentos de los parámetros inflamatorios, particularmente de amiloide A. En pacientes que no responden a colchicina, la administración de etanercept a largo plazo puede inducir mejorías clínicas significativas, con reducciones de ESR, CHP, IL-6, TNF- α , y receptor soluble del TNF- α 1, pero no de IL-12. Etanercept parece ser la mejor opción en esos pacientes. En otra familia de 9 pacientes, en la que todos

presentaban una mutación del gen TNFRSF1A, ninguno respondió a infliximab. En ellos la secreción de las citosinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-12 y el receptor de IL-1 estaban sobre-expresados; por ende se recomienda precaución al prescribir medicamentos anti-TNF α a pacientes con TRAPS.

- **Síndrome de Osteomielitis Multifocal Recurrente Crónica (CRMO):** Enfermedad hereditaria caracterizada por inflamación, lesiones óseas y dolor, parecida a osteomielitis pero sin origen infeccioso. Comienza usualmente en la infancia, pero hay casos en adultos. Actualmente se trata con medicamentos anti-inflamatorios. Estudios recientes sugieren que es un desorden de la regulación de IL-1 β , lo que propone nuevos esquemas terapéuticos.
- **Síndrome de Majeed:** Enfermedad autosómica recesiva que consiste de CRMO, anemia diseritropoyética y dermatosis neutrofilica inflamatoria. Causada por una mutación en el gen LPIN2 alterando la regulación del estrés oxidativo en macrófagos, produciendo infiltración a los tejidos y daño celular. La enfermedad se inicia a más temprana edad que la CRMO pura. Responde a anti-inflamatorios; en la mayoría se resuelve espontáneamente.
- **Deficiencia de Antagonista a Receptor de IL-1 (DIRA):** En un paciente con erupción pustulosa, osteopenia, lesiones líticas óseas, insuficiencia respiratoria y trombosis; en quien estudios genéticos demostraron una delección homocigótica en el cromosoma 2q13, que incluye a varios miembros de la familia de las IL-1, incluyendo al gen que codifica al antagonista del receptor de IL-1 (IL1RN) fue descrito recientemente. Estimulación por LPS de células mononucleares del paciente produjo gran cantidad de citosinas inflamatorias. Con anakinra se resolvió la condición completamente. En la misma edición del New England Journal of Medicine hay un reporte de 9 niños de 6 familias que padecían de osteomielitis multifocal estéril de inicio neonatal, periostitis y pustulosis, todos con mutaciones

afectando al IL1RN, lo que permite la acción sin oposición de IL-1, resultando en inflamación sistémica afectando piel y huesos.

- **Gota:** Artropatía caracterizada por elevaciones de ácido úrico en sangre. La articulación más frecuentemente afectada es la del dedo gordo del pie. Cristales de urato monosódico se forman y acumulan en el líquido sinovial, lo cual ocurre en menos del 10% de los hiperuricémicos. El depósito de estos cristales produce inflamación aguda, seguida de resolución espontánea. A la deposición de ácido úrico se la identifica como señal de peligro activadora del inflamasoma NLRP3, el que a su vez activa a IL-1 y aumenta la expresión de mediadores como ciclooxigenasa, TNF, e IL-8, que causan inflamación granulocítica aguda. Colchicina, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticoesteroides y bloqueadores de IL-1 parecen ser eficaces. Resuelta la crisis, el control del metabolismo del ácido úrico es esencial; esto puede lograrse con dieta, inhibidores de la xantina-oxidasa como allopurinol y febuxostat, o uricosuria inducida con probenecid.
- **Pseudogota:** Artropatía caracterizada por inflamación dolorosa súbita en una o más articulaciones, con episodios que pueden durar días o semanas. Ocurre típicamente en adultos mayores afectando con frecuencia a las rodillas. También se puede desarrollar en tobillos, muñecas y codos. También se la llama enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio (CPPD); ocurre cuando esos cristales se depositan en el líquido que lubrica al revestimiento articular, causando dolor e inflamación. El mecanismo molecular subyacente está relacionado con caspasa-1 activando al inflamasoma NLRP3, lo que resulta en producción y activación de IL-1 β e IL-18.
- **Diabetes Mellitus tipo 1:** Condición metabólica con hiperglicemia, donde destrucción de islotes del páncreas a temprana edad es evidente, lo que eventualmente lleva a marcada reducción de la

producción de insulina. La gran mayoría de diabéticos tipo 1 tienen auto-anticuerpos contra islotes de células β . Bloqueo de IL-1 ha sido eficaz controlando destrucción por anticuerpos en modelos animales.

- **Diabetes Mellitus tipo 2:** Condición metabólica con hiperglicemia, común, causada por resistencia a insulina y falla de las células β del páncreas. Señalización por IL-1 juega papel importante en la disfunción y destrucción de las células β por activación de las vías del NF κ B que conducen a estrés del retículo endoplasmático y mitocondrias activando la maquinaria apoptótica. Macrófagos carecientes de subunidades K(ATP) o transportadores de casete de unión al ATP también activan al inflamasoma. Glibenclamida previene la activación del inflamasoma en células pancreáticas. Estudios con bloqueadores de IL-1 e IL-1Ra recombinante sugieren que la reducción de inflamación mediada por IL-1 β puede restaurar la producción de insulina por células pancreáticas β disfuncionales, e incluso posibilitar regeneración de los islotes.
- **Síndrome de Schnitzler:** Entidad autoinflamatoria no hereditaria caracterizada por la aparición simultánea de gammapatía monoclonal, urticaria crónica, artralgias o dolores óseos, fiebre de origen desconocido, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, eritrosedimentación elevada, leucocitosis, trombosis y aumento de densidad ósea. El tratamiento con IL-Ra inhibe significativamente la expresión de IL-1 β . La circulación de IL-18 libre aumenta a pesar de su baja expresión en monocitos, lo que sugiere activación constitutiva del inflamasoma productor de IL-1 β / IL-18. Responde al tratamiento con anakinra.
- **Fiebres Periódicas Hereditarias (HPF):** Familia de síndromes autoinflamatorios caracterizada por manifestaciones sistémicas inespecíficas, recurrentes, asociadas a elevación de reactantes de

fase aguda, con estudio de autoinmunidad negativo y sin evidencia de infección subyacente; incluye:

- **Deficiencias de Mevalonato Quinasa (MKD):**
 - **Síndrome Hiperinmunoglobulinemia D con Fiebre Periódica (HIDS)**
 - **Aciduria Mevalónica**
 - **Fiebre Mediterránea Familiar (FMF)**
 - **Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (CAPS)**
 - **Síndromes Periódicos Asociadas al Receptor de Factor de Necrosis Tumoral (TRAPS)**
-
- **Deficiencia de Mevalonato Quinasa (MKD):** Rara enfermedad autosómica recesiva que, dependiendo de su severidad, se subdivide en dos síndromes diferentes; HIDS y una forma más grave, la Aciduria Mevalónica; ambas causadas por mutaciones en el gen que codifica la enzima mevalonato quinasa (MK), lo que conduce a su inactivación. Esta enzima es parte de la vía de síntesis de colesterol. Las estatinas son potentes inhibidores de la enzima que precede inmediatamente a la MK.
 - **Síndrome de Hiper-inmunoglobulinemia D con fiebre periódica (HIDS):** Rara condición autosómica recesiva, caracterizada por episodios inflamatorios recurrentes. Clínicamente imita a la FMF. Se debe a una deficiencia genética de mevalonato quinasa (MVK). El papel de una vía bioquímica establecida para regular la inflamación, fue descubierto por el hallazgo de que el HIDS se debe a mutaciones en MVK, que codifican a una enzima en la vía de los isoprenoides. Los signos y síntomas que con más frecuencia acompañan a ataques febriles son: linfadenopatía, dolor abdominal, artralgia, diarrea, vómitos, lesiones cutáneas y úlceras aftosas. La edad de inicio generalmente precede a los 5 años, el primer episodio ocurriendo alrededor de los 6 meses (rango de 0 -

120), como episodios de dolor articular que duran menos de 14 días. El desempeño educativo, la situación laboral, el funcionamiento social, la percepción de salud en general, la vitalidad y la calidad de la vida en otras esferas, se ven afectadas negativamente. La frecuencia de los ataques disminuye con la edad, pero aproximadamente la mitad de los pacientes continúan teniéndolos unas 6 veces anuales luego de cumplir 20 años. En un 3% se desarrolla amiloidosis, una complicación importante. La concentración sérica media de IgD es de 400 U / ml., pero puede ser normal (100 U / ml.) en la cuarta a quinta parte de los pacientes. La clínica en algunos pacientes responde bien a anakinra y etanercept; el caso de una niña de 10 años, con episodios febriles prolongados, tratados con estos, fue publicado recientemente.

- **Deficiencia de Quinasa-4 Asociada al Receptor de IL-1 (IRAK-4):** Rara enfermedad hereditaria de inmunodeficiencia primaria debida a una mutación del gen IRAK-4. Se caracteriza por infecciones recurrentes por bacterias piogénicas; estos pacientes son particularmente susceptibles a infecciones por *Streptococo pneumoniae*.

- **Deficiencia de Factor de Diferenciación Mieloide 88 (MyD88):** Enfermedad de inmunodeficiencia primaria, fenotípicamente indistinguible de IRAK-4. Se caracteriza por infecciones recurrentes por neumococo y bacterias piogénicas; estos pacientes presentan inmunidad normal ante otros agentes infecciosos comunes (bacterias, virus y hongos). La clínica mejora con la edad, no por incremento de MyD88 intracelular, sino por compensación y maduración del sistema inmunitario adaptativo.

- **Síndrome de Crohn (CD):** Esta enfermedad y la colitis ulcerativa (UC) son las dos formas más comunes del síndrome de intestino inflamado (IBD). Sin embargo existen diferencias clínicas y genéticas notables entre ambas. En CD la inflamación es transmural

y discontinua por todo el tracto del tubo digestivo; en cambio en UC la inflamación primariamente afecta a la mucosa y submucosa del recto y colon sigmoideo de forma continua. NOD2 parece ser una diferencia genética de importancia, ya que solo se relaciona con CD. Se postula que la alteración de este receptor activa inapropiadamente la inmunidad innata contra la flora intestinal normal, produciendo una respuesta inflamatoria patológica. La utilización de agentes biológicos anti-TNF α (infliximab, adalimumab) producen mejoría y remisión en pacientes con CD.

- **Síndrome de Blau:** Trastorno autosómico dominante crónico, con casos esporádicos, a veces caracterizado por la tríada clínica: dermatitis granulomatosa, poliartritis sistémica y uveítis recurrente. Se inicia antes de los 4 años, por activación de mutaciones en el NOD-2 que conducen a la activación constitutiva NF κ B. La vía de NOD-2 posiblemente interactúa tanto con vías TLR2 como TLR4. La patogenia de la inflamación crónica se cree que está relacionada a producción alterada de citosinas tanto pro- como anti-inflamatorias tipo TNF- α , IL-10, G-CSF e IFN- γ ; la producción de IL-1 por las células mononucleares no está incrementada, lo que explica por qué el tratamiento con anakinra es ineficaz.
- **Fiebre Periódica de Guadeloupe (FCAS2):** Enfermedad descrita en dos familias del archipiélago de Guadeloupe, Antillas Francesas. Se presenta como fiebre periódica de baja intensidad, desencadenada por exposición al frío, asociada a artralgias, mialgias y otros síntomas constitucionales; dos pacientes tenían sordera neurosensorial. Clínicamente se parece a FCAS o MWS, pero estudios buscando alteración de NLRP3 son negativos. Debido a similitudes clínicas con FCAS se la conoce también como FCAS2.
- **Entesitis:** Inflamación de la parte del hueso en la que se insertan tendones y ligamentos accesorios (entesis). Se asocia a osteítis adyacente e inflamación sinovial. Imagenología y hallazgos

genéticos e histológicos indican que la causa de la entesitis en Psoriasis es autoinmune, dirigida contra un auto antígeno desconocido pero común expresado en piel y articulaciones; incluso en articulaciones clínicamente normales se puede observar daños microscópicos e inflamación. La inflamación distal inter-falángica de la artritis psoriática invade la raíz de la uña y el hueso subyacente, el tendón extensor y los colaterales; el periostio de las falanges distales y las raíces ungueales están conectadas por fibras interdigitadas. El dogma actual es el de que traumatismos menores y factores tisulares no requieren, al menos inicialmente, de alteraciones de la regulación de células T. Un estudio aleatorio, controlado con placebo, de etanercept demostró mejoría clínica significativa de entesitis refractaria del talón en pacientes con espondilitis anquilosante.

- **Psoriasis:** Enfermedad multisistémica que compromete principalmente piel y articulaciones. La causa principal de la psoriasis cutánea parece ser la producción disregulada de citosinas, orquestada por ciertas células TH 1 y 17 activadas. Tales citosinas están altamente reguladas a nivel transcripcional. Numerosos estudios demuestran que medicamentos biológicos dirigidos contra las citosinas pro-inflamatorias TNF α , IL12 e IL-23 son efectivos en el control de la progresión y la reducción de síntomas y signos de la enfermedad; etanercept, infliximab, adalimumab y ustekinumab son algunos de los agentes actualmente indicados en psoriasis y artritis psoriática que no responde a tratamiento convencional.
- **Erupciones Psoriasiformes:** Ocurren durante el tratamiento de trastornos autoinflamatorios por drogas anti-TNF α , en forma de pustulosis palmoplantar, a veces acompañada de lesiones en placa, con histologías que sugieren psoriasis o reacciones liquenoides o eccematoides. En 13 pacientes, MxA, una proteína específica inducida por interferones tipo I, se generó en gran cantidad y en

asociación estrecha al reclutamiento hacia la piel de linfocitos T CXCR3+ expresando marcadores citotóxicos.

- **Artritis Reumatoide (AR):** Enfermedad considerada autoinmune que se presenta a cualquier edad, más frecuentemente en mujeres; generalmente afecta articulaciones simétricamente, siendo las muñecas, los dedos de las manos, las rodillas, pies y tobillos las más comúnmente comprometidas. Muchos de los agentes biológicos actuales (y en estudio) neutralizan citosinas pro-inflamatorias circulantes o celulares, para interferir en la interacción entre células presentadoras de antígeno y linfocitos T, o con mecanismos de señalización intracelular en células inmuno-competentes que producen inflamación.

- **Espondilitis Anquilosante:** Enfermedad sistémica caracterizada por artritis crónica de la columna vertebral y articulaciones sacroilíacas, eventualmente causando pérdida de movilidad espinal. Manifestaciones extra-articulares incluyen: uveítis, aortitis, entesitis y dactilitis; la fusión espinal puede llevar a hipertensión pulmonar. Su asociación con HLA-B27 es una de las mejor conocidas de las enfermedades relacionadas al HLA. Estudios genéticos han aclarado esta relación aún más, implicando a genes de IL-1 en el cromosoma 2q13 como locus de importancia.

- **Enfermedad de Still:** Artritis autoinmune que, dependiendo de la edad de presentación, se conoce como Artritis Idiopática Juvenil o Enfermedad de Still del Adulto:
 - **Forma Pediátrica:** La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) es la más común de las artritis crónicas de los niños. Estudios de genes específicos conducen a la premisa de autoinmunidad compartida, donde variantes genéticas que predisponen a otros fenotipos autoinmunitarios pueden conferir susceptibilidad a AIJ. Estudios del genoma humano han acelerado la detección de loci

de susceptibilidad no-HLA a fenotipos autoinmunes y es probable que descubran nuevas variantes.

- **Artritis Sistémica Idiopática Juvenil (AIJS):** Rara enfermedad inflamatoria sistémica clasificada como subtipo de la AIJ. La artritis acompaña de erupción, picos febriles, serositis, y hepato-esplenomegalia. IL-1, IL-6 e IL18, neutrófilos y monocitos / macrófagos (en vez de linfocitos), juegan un papel importante en su patogénesis, distinguiéndola de los otros subtipos de AIJ. Está fuertemente asociada al MAS por lo cual debe considerarse más como síndrome autoinflamatorio que autoinmune. Se ha obtenido mejorías notables con terapias dirigidas a IL-1 e IL-6.

- **Forma Adulta de Enfermedad de Still (ASD):** Es una entidad rara. El diagnóstico es únicamente clínico y con frecuencia difícil. No hay características patognomónicas clínicas ni de laboratorio. El diagnóstico debe que considerarse en adultos con fiebre alta, erupción transitoria, artralgia, dolor de garganta, linfadenopatía y / o esplenomegalia, disfunción hepática, elevación de ferritina sérica y leucocitosis.

- **Lupus Eritematoso Sistémico (LES):** Enfermedad crónica de etiología desconocida, más frecuente en mujeres. Criterios clínicos e inmunológicos, ej. auto-anticuerpos, determinan el diagnóstico. El curso clínico es variable, caracterizado por períodos de remisión y recaídas agudas o crónicas. La ocurrencia de nuevos síntomas a menudo desafía al diagnóstico diferencial. El laboratorio puede ayudar a diferenciar reactivaciones de problemas tales como infecciones. La mortalidad es cinco veces mayor a la de la población general; la causa principal siendo infecciones, eventos cardiovasculares, y no tanto manifestaciones de la enfermedad. Por esto, además del rápido y cauteloso uso de inmunosupresores, tratar las co-morbilidades es fundamental. Los factores de riesgo cardiovascular deben ser controlados, modificaciones del estilo de

vida deben iniciarse precozmente y el diagnóstico y el tratamiento de la osteoporosis no debe olvidarse.

- **Condición Autoinflamatoria Inducida por Antagonistas del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR):** Reacciones acneiformes y pustulosas inflamatorias estériles frecuentemente producidas por inhibición farmacológica de la señalización del receptor de EGFR en terapia oncológica. En su patogénesis se involucra la acción de IL-1 sobre el folículo piloso.
- **Síndrome de Artritis Piógena, Pioderma Gangrenosa y Acné (PAPA):** Enfermedad hereditaria que por lo general comienza como artritis a temprana edad, con manifestaciones cutáneas más pronunciadas durante la adolescencia. Causado por mutaciones de un gen que aumenta la unión de su producto PSPSTPIP1 a las pirinas, lo que reduce su efecto inhibitorio sobre la activación del inflamasoma.
- **Síndrome de Fiebre Periódica, Aftas, Faringitis y Adenitis (PFAPA):** Comienza típicamente en la infancia, con episodios febriles intermitentes que duran aproximadamente 3-5 semanas acompañados de aftas en la cavidad bucal y faringe. Aunque es la causa más común de fiebre periódica de origen desconocido en la infancia, su causa sigue desconocida.
- **Síndrome Urémico Hemolítico Atípico (aHUS):** Trastorno hereditario caracterizado por anemia hemolítica Coombs-negativa, trombocitopenia e insuficiencia renal. La forma típica es causada por E. coli (O157:H7) que produce verotoxina; similar a la toxina de la Shigella que produce trombosis microangiopática, conllevando a fragmentación eritrocitaria, consumo de plaquetas e hipoperfusión glomerular. Excepto por diarrea, los síntomas clínicos son iguales en ambas entidades pero en aHUS se deben a una mutación en el gen

del factor de complemento H (CFH) y a la proteína cofactor de membrana. El CFH se une a C3b evitando la activación de la cascada del complemento. La actividad disregulada de C3 lleva a la producción de las anafilotoxinas C3a y C5a, quimiotácticas para infiltración neutrofílica e inflamación. Daño endotelial por neutrófilos libera trombina y desencadena la cascada microangiopática.

- **Degeneración Macular Relacionada a la Edad (AMD):** Enfermedad producida por variación en el factor de complemento H. Es la primera causa de ceguera en países desarrollados. La sustitución de histidina por tirosina en el gen Y402H aumenta siete veces la posibilidad de desarrollarla. Proteínas e inmunocomplejos se depositan alrededor de la mácula y retina, produciendo pérdida progresiva de la agudeza visual.

- **Enfermedad de Behçet (EB):** Vasculitis inflamatoria crónica con síntomas y signos que parecen no relacionados, incluyendo úlceras dolorosas de la mucosa oral semejantes a aftas, lesiones genitales que pueden ser dolorosas y ulceradas, particularmente de escroto y vulva, lesiones acneiformes, nódulos dolorosos en la piel particularmente en las piernas; afectación ocular con uveítis y vasculopatía retiniana; artropatía con inflamación y dolor, sobre todo de las rodillas, los tobillos, los codos o las muñecas, arteritis de pequeños y grandes vasos que dan lugar a inflamación en brazos y piernas con eventos trombóticos, diarrea con dolor abdominal y sangrado, dolores de cabeza, fiebre, desorientación, problemas del equilibrio y accidentes cerebrovasculares. En un estudio de 285 pacientes con EB los niveles séricos de antígeno linfocítico citotóxico 4 soluble (sCTLA4) estaban más bajos que los de los controles, especialmente en pacientes con polimorfismos de nucleótido único del promotor y regiones del exón del gen CTLA4; la conclusión es que el sCTLA está relacionado a alteraciones inmunológicas y expresiones clínicas de EB.

- **Querubismo:** Enfermedad autosómica dominante caracterizada por hiperplasia fibro-ósea de la mandíbula durante la infancia. Se debe a una mutación en el gen SH3BP2, produciéndose una proteína anómala que altera la señalización de citosinas que regulan a osteoclastos multinucleados.

- **Síndrome de Chediak-Higashi:** Trastorno hereditario, autosómico recesivo, caracterizado por albinismo oculocutáneo, inmunodeficiencia y trombofilia. Se debe a un defecto en la polimerización de microtúbulos que conduce a una disminución de la capacidad fagocítica. Una mutación en el gen LYST parece estar involucrada en fusión de membranas. El tratamiento actual es, ciclosporina en la fase acelerada y luego trasplante de médula ósea alogénica para controlar síntomas hematológicos e inmunológicos.

- **Síndrome de Griscelli:** Rara entidad autosómica recesiva caracterizada por albinismo e inmunodeficiencia, usualmente fatal durante la infancia. Una mutación del gen RAB27A lleva a disfunción de una enzima involucrada en exocitosis de vesículas citotóxicas y de melanosomas.

- **Síndrome Linfoproliferativo Ligado al Cromosoma X (XLP):** Trastorno hereditario con inmunodeficiencia que solo afecta a hombres causada por una mutación del gen SH2D1A que altera la respuesta de CD8 citotóxicos y NK. Afecta solo a hombres. Se caracteriza por un episodio febril grave por exposición al virus Epstein Barr (mononucleosis fulminante). Algunos pacientes sufren hipogammaglobulinemia severa y aumento del riesgo a neoplasias hematológicas.

- **Síndrome de Hermansky-Pudlak:** Entidad autosómica recesiva multisistémica, caracterizada por albinismo oculocutáneo, diátesis hemorrágica por trombocitopenia y, en algunos casos, fibrosis

pulmonar y colitis granulomatosa. Causada por mutaciones en los genes HPS1 – 8 y AP3B1 que codifican una proteína que participa en formación de vesículas.

- **Linfocitosis Hemofagocítica Familiar (HLH):** Enfermedad hereditaria potencialmente fatal. La clínica incluye fiebre prolongada, esplenomegalia y pancitopenia. Los pacientes muestran evidencia de hemofagocitosis (eritrocitos fagocitados por macrófagos) en medula ósea, bazo, nódulos linfáticos y líquido cefalorraquídeo. Se acompaña de hipertrigliceridemia y hipofibrinogenemia, reversibles con tratamiento. Se debe a mutaciones en genes importantes para la función de células T citotóxicas y NK, inhabilitación de células T CD8+ que detienen replicación en infecciones virales lo que conlleva a la perpetuación de la activación de macrófagos por antígenos, y a la disminución de señales apoptóticas mediadas por macrófagos y dependientes de citosinas. Agentes citotóxicos produjeron remisiones prolongadas.

- **Linfocitosis Hemofagocítica Secundaria:** Comunmente ocurre en la infancia, asociada a complicaciones de enfermedades reumáticas y desencadenada por procesos virales. Clínicamente se parece a HLH primaria. Al igual se debe a disfunción de NK y células citotóxicas. A diferencia, en estos pacientes no se ha encontrado inmunodeficiencia de base ni componente genético específico.

- **Ateroesclerosis:** La patogénesis del daño endotelial ha sido muy estudiada en la última década, sin embargo su relación a citosinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6) no se ha dilucidado por completo. Estudios en ratones deficientes de ApoE, que desarrollan enfermedad aterosclerótica acelerada, implican a TLR, lectinas y vías de señalización de IL-1/IL-18 en la formación de ateromas.

- **Urticaria Familiar Atípica por Frío (FACU):** Enfermedad hereditaria inducida por frío, autosómica dominante, con síntomas de por vida, comenzando en la infancia temprana. Con prurito, eritema y urticaria luego de exposiciones al frío, y angioedema, con o sin síncope, en uno a tres cuartos de los pacientes. Los ataques también pueden ser desencadenados por cambios en condiciones atmosféricas, actividades acuáticas, manipulación de objetos fríos, e ingestión de alimentos y bebidas frías. Biopsias de piel muestran infiltrados por mastocitos y su degranulación. Se diferencia de la Urticaria por Frío Adquirida (ACU) y FACS en la sincronía de sus síntomas, ausencia de fiebre, escalofríos y dolores articulares. Es generalmente autolimitada, esporádica, y positiva a la prueba de estimulación con frío (negativa en FACU). [Esta entidad, de reciente descripción, no parece ser autoinflamatoria; se incluye con fines de diagnóstico diferencial].

- **Dermatosis Neutrófila Urticariana:** Similar a urticaria, con máculas ligeramente elevadas, pápulas o placas pálidas no pruriginosas. La histología muestra infiltración neutrófila perivascular e intersticial con intensa leucocitoclasia, sin vasculitis ni edema de dermis. De 9 pacientes solo uno tenía dermatografismo, 6 fiebre, 7 poliartritis, y 6 leucocitosis; sin púrpura ni angioedema, lo que los autores sugieren que lo distingue de urticaria neutrófila.

- **Vasculitis:** Estudios en niños sugieren que trastornos del control de la inflamación, como los subyacentes en FMF y otras enfermedades autoinflamatorias, predisponen a vasculitis. El conocimiento de los mecanismos de estas enfermedades, debe dilucidar el camino para terapias más específicas, eficaces y tolerables.

- **Vitíligo:** Trastorno pigmentario donde aparecen parches hipo y acrómicos en la piel, cabellos y mucosas, por pérdida autoinmune

o autoinflamatoria de melanocitos en áreas afectadas. Parece parte de una amplia diátesis genética.

- **Melanoma:** Las células del melanoma humano en estadios tardíos secretan espontáneamente IL-1 β activa a través de activación constitutiva de NLRP3 e IL-1R, mostrando así características de enfermedad autoinflamatoria. La funcionalidad de NLRP3 en células de melanoma en estadios intermedios requiere de activación de IL-1R y co-estimulación por dipéptido muramil para secretar IL-1 β . La angiogénesis por células del melanoma se puede prevenir, in vitro, con inhibidores de las caspasas-1 y 5 o bloqueando receptores de IL-1. Autoinflamación por IL-1 se asocia al desarrollo y progresión del melanoma y sugieren que inhibición del inflamasoma o reducción de la actividad de IL-1 son opciones en la terapia de estos pacientes.
- **Enfermedad de Alzheimer:** Neuroinflamación es una respuesta innata compleja del tejido neural a efectos nocivos de estímulos tales como agentes patógenos, daño celular y sustancias irritantes en el sistema nervioso central. Estudios post-mortem muestran elevaciones de una variedad de mediadores inflamatorios como citosinas, quimiosinas y prostaglandinas en líquido cefalorraquídeo y tejidos cerebrales de pacientes con antecedentes de condiciones neuro-inflamatorias y trastornos neurodegenerativos como Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple. Los mediadores de la inmunidad innata en el cerebro, la microglía y los astrocitos, expresan receptores de reconocimiento de patrones (RRP) que están siempre en "alerta máxima" a señales de peligro celular que activan al inflamasoma para liberar IL-1 β , IL-18 e IL-33 activadas así produciendo una respuesta inflamatoria potente y liberación de toxinas por células gliales y endoteliales. favoreciendo o inhibiendo procesos neurodegenerativos. La modulación del inflamasoma parece ser prometedora en el tratamiento de neuroinflamación.

- **Procalcitonina (PCT):** La presencia de este biomarcador es de más sensibilidad y especificidad que la de marcadores tradicionales (CRP, ESR y leucocitosis) para diferenciar entre fiebre de origen autoinflamatorio, autoinmunes y malignidad de fiebre por infección.

- **Agentes Anti-inflamatorios:**
 - **Corticosteroides:** Su unión a receptores de membrana forma mensajeros que entran al núcleo celular, se unen al DNA y estimulan la transcripción del mRNA y la subsecuente síntesis de enzimas anti-inflamatorias. Los esteroides inhiben procesos que causan edema, deposición de fibrina, dilatación capilar y fagocitosis. El tratamiento de enfermedades autoinflamatorias es generalmente empírico, prednisona (1-2mg/Kg/día) es efectivo en PFAPA, HIDS y TRAPS.

 - **Aspirina:** Estudios recientes han demostrado asociaciones entre polimorfismos del NLRP3 con susceptibilidad a varias enfermedades autoinflamatorias; su asociación a alergias es cuestionable. El polimorfismo de un solo nucleótido del NLRP3 puede jugar papel importante en anafilaxis por alimentos y asma por aspirinas.

 - **Anti-Inflamatorios No Esteroideos (NSAID):** La mayoría actúa por inhibición no selectiva de ciclooxigenasa (COX) 1 y 2. COX cataliza la formación de prostaglandinas y tromboxanos a partir de ácido araquidónico. Prostaglandinas son mensajeros moleculares en procesos inflamatorios. NSAID forman parte integral del esquema terapéutico de muchas de las enfermedades autoinflamatorias. Pacientes con CRMO responden dramáticamente a indometacina (NSAID derivado del ácido acético).

- **Colchicina:** Fármaco que detiene replicación celular inhibiendo la metafase del ciclo celular, alterando el huso mitótico. Por años fue el tratamiento de elección en Gota, pero su uso ha sido parcialmente reemplazado por NSAID. Está indicada en el tratamiento de ciertas enfermedades autoinflamatorias, en especial FMF donde las pirinas interactúan sobre tubulina y microtúbulos, lo que explica la eficacia de este medicamento que se une a tubulina como parte de su mecanismo de acción.

- **Estatinas:** Medicamentos utilizados para reducir la producción de colesterol. Son potentes inhibidores de reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA, enzima inmediatamente anterior a mevalonato quinasa (MVK). Su propiedad anti-inflamatoria es independiente de su efecto cardio-protector. In vitro, reducen la producción de citosinas y la expresión de moléculas de adhesión endotelial. En animales inducen mejoría clínica en diversas condiciones inflamatorias. Altas dosis disminuyen la actividad de Esclerosis Múltiple Glomerulonefritis Lúpica y RA.

- **Glibenclamida:** Primer compuesto identificado para evitar la activación de criopirina y secreción de IL-1 β por ligandos microbianos, patrones moleculares asociados a daño celular (DAMP) y cristales. Se une a canales de potasio (K) dependientes de ATP (K(ATP)) en las membranas de células β del páncreas, lo que despolariza la célula y produce secreción de insulina. Sus análogos inhiben la K(ATP), pero no a la secreción de IL-1 β por monocitos inducida por frío en pacientes con FACS, lo que sugiere que la inhibición ocurre por encima de la vía de la criopirina.

- **Inhibidores de la Desacetilasa de Histonas (HDACis):** HDAC son una clase importante de enzimas que influyen en la expresión genética, mediante eliminación de grupos acetilo de las histonas, lo que conduce a remodelación de cromatina y represión transcripcional de genes que regulan apoptosis y ciclo celular.

HDACis son una nueva categoría de fármacos contra cáncer desarrollados para contrarrestar las acciones de HDAC, induciendo apoptosis, arresto del ciclo celular, generación de especies reactivas de oxígeno, inhibición de angiogénesis y de autofagia.

- **Agonistas del Receptor de Proliferación de Peroxisomas (PPAR):** Medicamentos que actúan por esta vía inhiben inflamación por ácido araquidónico, en parte mediante aceleración de la degradación de leucotrieno B4. Las tiazolidinedionas, usadas en diabetes mellitus tipo 2 funcionan por este mecanismo.
- **MicroARNs (miRNAs):** Pequeños RNAs no codificantes, que regulan la expresión génica mediante unión a ARNm complementario, promoviendo su degradación o inhibiendo su traducción. miRNAs afectan todas las facetas del desarrollo del sistema inmune, desde hematopoyesis hasta activación en respuesta a infecciones, tanto de inmunidad innata o adaptativa. Futuras generaciones de fármacos podrían incluir pequeños RNAs antisentido que antagonicen al miARN. Pueden ser sintetizados o codificados via DNA y dirigidos contra enfermedades por sobreexpresión de miARN.
- **Anti-citosinas:** La mayoría de las enfermedades inflamatorias crónicas se caracterizan por desequilibrios de expresión de citosinas. El ataque a citosinas con anticuerpos monoclonales ha demostrado ser un tratamiento altamente efectivo, particularmente en niños. Estrategias básicas incluyen: 1) neutralización de citosinas, 2) bloqueo de receptores de citosinas, y 3) activación de ciertas vías anti-inflamatorias, como las inmuno-supresoras.
 - **Moléculas pequeñas que bloquean actividad de Cinasas:** Glucógeno sintasa cinasa 3 β (GSK3 β) es una enzima originalmente identificada por su rol en la conversión de glucosa a glucógeno. Su inhibición disminuye la transcripción del factor

pro-inflamatorio NFkappaB, y activa la transcripción del factor inmuno-modulador β -catenina. A su vez induce secreción de IL-10 que suprime la respuesta aloreactiva de células T. Moléculas pequeñas contra la GSK3 β , son atractivas para el tratamiento y control de ciertas enfermedades inflamatorias.

- **Rituximab:** Anticuerpo monoclonal contra la proteína CD20 de células B; induce remisión de procesos inflamatorios en ratones con deficiencia de gen Regulador de Autoinmunidad (AIRE), dando esperanzas a que ayude a pacientes con Distrofia más Poli-Endocrinopatía-Candidiasis Ectodérmica Autoinmune (APECED), causada por una mutación similar en humanos.

- **Anakinra:** Antagonista a receptores IL-1. Eficaz en el tratamiento de CAPS. Una revisión retrospectiva de 10 pacientes con NOMID/CINCA tratados con anakinra, de entre 3 meses y 20 años de edad al inicio del tratamiento, seguidos por 26 a 42 meses, concluyó que la dosis necesaria para su eficacia es 1 a 3 mg/kg/día (en los 8 pacientes de mayor edad y de 6 a 10 mg/kg/día en los 2 más jóvenes), el tratamiento debe iniciarse antes de que ocurran daños irreversibles ya que inflamación residual del sistema nervioso y sordera persistieron en quienes el diagnóstico o tratamiento se hizo tarde. La amiloidosis persistió en los casos en que estaba presente al iniciarse el tratamiento; no se desarrollaron lesiones a posteriori. Reducciones importantes en ataques febriles en pacientes con HIDS grave se han reportado con anakinra. A los adultos se les da por vía subcutánea a la dosis de 100 mg/d. La Sociedad Alemana de Reumatología recomienda las siguientes indicaciones: 1) AR que no responde luego de seis meses con dos drogas modificadoras de enfermedad (DMARDs), una de las dos siendo metotrexato (MTX), 2) Enfermedad de Still que no responda suficientemente a glucocorticoides o en la que sean inapropiados a largo plazo, o en la falla terapéutica a un

DMARD convencional, por lo general MTX. El tratamiento debe ser supervisado por un reumatólogo o reumatólogo pediátrico.

- Rinolacept: Bloqueador neutralizante de IL-1. Proteína de fusión que produce mejoría clínica rápida y significativa; reduce niveles de proteína C-reactiva de alta sensibilidad y normaliza elevaciones de amiloide sérico en CAPS. Aprobada recientemente por la FDA como medicamento "huérfano" para usarse en FCAS y MWS. Larga vida media lo hace particularmente útil en pacientes que no toleren inyecciones frecuentes o que tengan dificultades para ajustarse a regímenes de inyección diaria como es necesario con anakinra. Los principales efectos secundarios son reacciones en el sitio de inyección y aumento del riesgo de infecciones pulmonares.**
- Canakinumab: Anticuerpo monoclonal plenamente humanizado específico contra IL-1 β ; indicado en una amplia gama de trastornos autoinflamatorios.**
- Gevokizumab: Anticuerpo monoclonal humanizado contra IL-1 β , de larga vida media. Actualmente en estudios clínicos en fase 2 para DM1, DM2 y RA.**

Autoinflamación resulta ser causa de una serie de enfermedades de confusa etiología hasta hace poco. Enfermedades y síndromes autoinflamatorios resultan de trastornos genéticos poco entendidos. Mientras preparábamos este manuscrito los autores reconocimos como autoinflamatoria a la causa de hallazgos clínicos, hasta ahora inexplicada, en varios de nuestros propios pacientes y nos permitió sugerir terapias no consideradas previamente. Esta revisión la enfocamos hacia el interés del dermatólogo. Aunque la identificación de la génesis y bases moleculares de eventos que conducen a autoinflamación son de esta década, el número de publicaciones sobre entidades de esta causa parece crecer

exponencialmente. Su conocimiento por el dermatólogo médico no es solo de valor intelectual sino práctico y de potencial beneficio directo a sus pacientes.

Nota al lector: Los acrónimos utilizados en este trabajo se mantuvieron en su idioma original para facilitar la búsqueda de información y el entendimiento de lo que representan. No usamos referencias para evitar plagio. Y abusamos del ahorro de palabras para mantener razonable la extensión de la contribución, Nuestras excusas a los puristas de la lengua Española.