Síndromes autoinflamatorios para el dermatólogo

Marimar Sáez-de-Ocariz[1], Francisco Espinosa-Rosales[2]
[1] Médico adscrito al servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Pediatría, México.
[2] Jefe del servicio de Inmunología, Instituto Nacional de Pediatría, México.

Dermatol Pediatr Lat 2007; 5(1): 9-18.

Resumen

El término de síndromes autoinflamatorios hace referencia a un grupo de enfermedades poco frecuentes, caracterizadas por ataques recurrentes de inflamación sistémica (aparentemente sin provocación) con fiebre, infiltración tisular por leucocitos y una alteración en la producción de citocinas. Hasta el momento se han descrito tres defectos genéticos responsables de estos síndromes. 1) Las mutaciones en genes de la familia de la pirina, incluyen 2 genes, el gen MEFV responsable de la Fiebre Familiar del Mediterráneo, y el gen CIAS1 responsable del síndrome autoinflamatorio familiar por frío, del síndrome infantil crónico neurológico cutáneo y articular (CINCA) y del síndrome de Muckle-Wells. 2) Las mutaciones en el gen que codifica el receptor del factor de necrosis tumoral alfa en los casos del síndrome periódico asociado a dicho receptor (TRAPS). 3) Mutaciones en el gen de la mevalonato cinasa en los casos de síndrome híper-IgD y fiebre periódica. Los síndromes autoinflamatorios tienen características que los hacen diferentes entre sí, sin embargo, deben sospecharse en un paciente con cuadros de fiebre episódica o recurrente, con lesiones urticariformes o máculas eritematosas y con artritis de inicio temprano, comportamiento agresivo y mal pronóstico. Pese a su escasa frecuencia, el conocimiento de los genes defectuosos en estos síndromes ha permitido entender los mecanismos básicos que la inmunidad innata usa para controlar la inflamación.

Palabras clave: Síndromes autoinflamatorios; Fiebre recurrente; Inflamación.

Abstract

The term autoinflammatory syndromes encompasses an heterogeneous group of rare disorders characterized by recurrent attacks of systemic inflammation (with no previous eliciting factor) with fever, tisular infiltration by leukocytes and altered cytokine production. Up to date three genetic defects have been described as responsible for these syndromes. 1) Mutations in the pyrin family of fever genes, including 2 genes, MEFV gene responsible for Familial Mediterranean Fever, and CIAS1 gene responsible for Familial Autoinflammatory Cold Syndrome, Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular syndrome (CINCA) and Muckle-Wells syndrome. 2) Mutations in the TNF receptor gene responsible for the TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). 3) Mutations in mevalonate kinase gene in the cases of hyperIgD and periodic fever syndrome (HIDS). Autoinflammatory syndromes have features that make them different among each other, but need to be suspected in a patient with episodic or recurrent fever, urticariform lesions or erythematous macules, and early onset aggressive arthritis with bad prognosis. Despite their low frequency, the knowledge of the defective genes in these syndromes has been essential to understand the basic mechanisms that innate immunity uses to control inflammation.

Key words: Autoinflammatory syndromes; Recurrent fever; Inflammation.

Correspondencia:
Dra. Marimar Sáez-de-Ocariz
Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Pediatría.
Insurgentes Sur 3700 C.
Insurgentes-Cuicuilco, 04530
México, D.F., México.
Tel: 52 55 10 84 55 28
Recibido: 05/04/07
Aprobado: 20/04/07

Generalidades

El término de síndromes autoinflamatorios hace referencia a un grupo de enfermedades caracterizadas por ataques recurrentes de inflamación sistémica que se manifiestan con fiebre, infiltración tisular mediada por leucocitos y una alteración en la producción de citocinas[1]. Estos episodios inician "aparentemente sin provocación", y a diferencia de las enfermedades autoinmunes, no presentan niveles elevados de autoanticuerpos, ni de células B o T autorreactivas[1,2]. En la actualidad han sido incorporados en el catálogo de inmunodeficiencias primarias de la Organización Mundial de la Salud por tener en común defectos en genes que participan en la respuesta inmune innata[3].

Se reconocen varios síndromes autoinflamatorios, dentro de los cuáles se incluyen:
- Fiebre familiar del Mediterráneo (FMF)
- Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)
- Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS)
- Síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FACS) / síndrome familiar de urticaria por frío (FCUS)
- Síndrome de Muckle-Wells
- Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID)/síndrome infantil crónico, neurológico, cutáneo y articular (CINCA)
- Síndrome de Blau
- Síndrome con artritis piógena estéril, piodermia gangrenoso y acné (PAPA)

Etiología y fisiopatogenia

Se han descrito hasta el momento, tres defectos genéticos como responsables de estos síndromes:
1. Mutaciones en genes de la familia de la pirina
2. Mutaciones en el gen que codifica el receptor de factor de necrosis tumoral alfa (TNFα)
3. Mutaciones en el gen de la mevalonato cinasa

1. Mutaciones en los genes de la familia de la pirina.

La familia de la pirina está constituida por proteínas con funciones fundamentales en vías de señalización que controlan la inflamación, la producción de quimiocinas y citocinas, y la apoptosis[1]. Los genes que codifican dichas proteínas pueden ser agrupados en esta familia en base a una secuencia de nucleótidos que les confiere una región homóloga conocida como PAAD, DAPIN o Pyk[4]. Esta secuencia es compartida por cerca de 34 proteínas dentro de las que se incluyen la pirina, la criopirina, y la ASC (proteína asociada con apoptosis con un dominio de reclutamiento de caspasa (CARD))[1].

El reconocimiento de que las proteínas de la familia de la pirina tienen un papel importante en la regulación de vías de señalización molecular involucradas en inflamación, producción de citocinas y quimiocinas, y apoptosis, es consistente con la inflamación sistémica observada en los síndromes autoinflamatorios. Su capacidad para mediar estas funciones pudiera recaer en su habilidad para activar la vía del factor nuclear kB(NFkB), el cual a su vez, es un regulador de varios procesos de señalización intracelular para la producción de citocinas pro-inflamatorias[5,6] (Fig. 1).

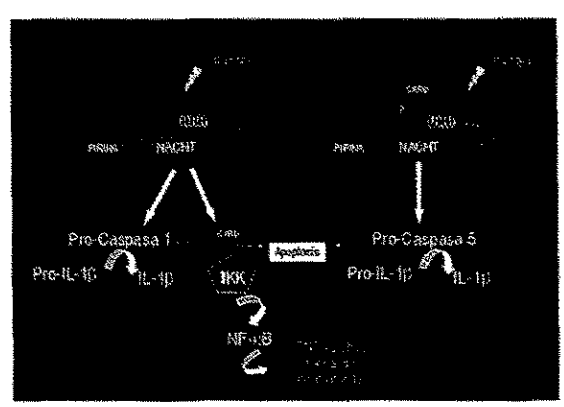

Fig. 1. Mecanismos moleculares potenciales en síndromes autoinflamatorios. La familia de proteínas que contienen dominios de PIRINA y NACHT (PAN por sus siglas en inglés), son un grupo de más de 15 proteínas que detectan a los patógenos a través de su dominio LRR (repeticiones ricas en leucina), muy semejantes a los receptores tipo Toll (TLR) que se encuentran en el exterior de la célula. Provocan la oligomerización del dominio NACHT y su interacción con proteínas adaptadoras que generan señales de activación hacia el núcleo celular, dando como resultado la activación de sistemas como el de la pro-caspasa 1, pro-caspasa 5 e IKK/NF-kappaB. El resultado final es la producción de citocinas pro-inflamatorias, en especial la IL-1beta. Mutaciones en cualquiera de estas moléculas pueden generar señales de activación anormales que se asocian con los hallazgos clínicos observados en los síndromes autoinflamatorios.

La regulación de la vía aún no está bien definida. Existe evidencia que sugiere que la criopirina y la pirina pueden estar en la misma vía, y que la criopirina es regulada por la pirina[7]. Estudios recientes han demostrado también que la pirina interactúa con una proteína de organización del citoesqueleto relacionada con el síndrome autoinflamatorio PAPA[8,9]. Asimismo, el mecanismo por el cual las proteínas de la familia de la pirina actúan para regular las respuestas inflamatorias aún no es claro. Se ha sugerido que una mayor sensibilidad a estímulos microbianos, la falla para inhibir las respuestas mediadas por citocinas una vez que se han iniciado, generando inflamación descontrolada, o una apoptosis inadecuada, son causas plausibles para el desarrollo de enfermedades autoinflamatorias[1].

Se han descrito mutaciones en dos genes de esta familia en pacientes con síndromes autoinflamatorios:

1. El gen MEFV, localizado en el cromosoma 16p13, que codifica para la proteína conocida como pirina (fuego y fiebre) o marenostrina (nuestro mar) y que es el responsable de la FMF.
2. El gen CIAS1, localizado en el cromosoma 1q44, que codifica para la proteína criopirina y que es el responsable de tres enfermedades diferentes: FCAS/FCUS, NOMID/CINCA y síndrome de Muckle-Wells[1].

2. Mutaciones en el gen que codifica para el receptor del factor de necrosis tumoral alfa.

El receptor del TNF1α (TNFRSF1A), es el prototipo de una súper familia de proteínas receptoras y su mutación es causante del TRAPS. El TNFRSF1A es uno de los dos receptores conocidos para el TNFα y está ampliamente expresado en numerosos tipos celulares en todo el organismo[10]. Se cree que la señalización vía TNFRSF1A ocurre a través del reclutamiento de moléculas monoméricas de TNFRSF1A unidas a la membrana para formar una configuración homotrimérica que al unirse a su ligando causa un cambio en la conformación tridimensional del dominio extracelular. Este cambio de conformación, es entonces traducido intracelularmente para activar vías de señalización. Después de la activación del receptor, la porción extracelular del TNFRSF1A sufre una ruptura mediada por metaloproteasas y se libera de la membrana celular. Se cree que esto contribuye a la depuración del TNFRSF1A de la membrana y produce un cúmulo de receptores solubles que pueden atenuar la respuesta inflamatoria al competir con los receptores unidos a la membrana[10].

Así pues, las mutaciones de TNFRSF1A podrían ser responsables de una disminución en la liberación del TNFRSF1A desde la membrana, y por ende de una disminución en la cantidad de receptores solubles disponibles para unirse al TNFα soluble y frenar la respuesta inflamatoria[10,11]. Es posible que éste no sea el único mecanismo, ya que se ha observado disminución en la inflamación en pacientes con TRAPS que reciben tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti-TNF p71 (etanercept), lo que sugiere que la inflamación depende más de la presencia del ligando y no de la señal constitutiva del receptor mutado[10,12].

3. Mutaciones en el gen de la mevalonato cinasa

El síndrome de híper-IgD y fiebre periódica es causado por mutaciones en el gen que codifica para la enzima mevalonato cinasa[13], clave en la vía biosintética del colesterol[14]. La mevalonato cinasa, que fosforila el ácido mevalónico, es una enzima central en la vía de los isoprenoides cuyos productos finales incluyen al colesterol y la ubiquinona. Esta vía es también responsable de la isoprenilación, la cual es una modificación post-transcripcional de las proteínas que les permite unirse a las membranas. Sin embargo, no existe una explicación clara de cómo un defecto en esta vía metabólica da lugar al fenotipo de HIDS[13,14].

Presentación clínica

1. Fiebre familiar del mediterráneo

Es una enfermedad con patrón de herencia autosómico recesivo. Afecta principalmente a

judíos sefaraditas, árabes, turcos y armenios. Es raro en otras poblaciones, aunque ha sido descrito en griegos, italianos, cubanos y belgas[15]. Se caracteriza por ataques breves de serositis (peritonitis, pleuritis o artritis) y fiebre de 38.5 hasta 40°C[16]. Cerca del 90% de los pacientes tienen su primer ataque antes de los 20 años de edad. Los síntomas persisten por un periodo que varía entre seis y 96 horas[15,16]. El dolor abdominal con duración de uno o dos días se presenta en el 95% de los pacientes, pudiendo dar datos compatibles con abdomen agudo, aunque en algunos pacientes no hay datos francos de peritonitis[16]. La monoartritis con flogosis en las articulaciones de la rodilla, tobillo o de las muñecas puede ser la única manifestación del ataque en 75% de los pacientes. La presencia de artritis crónica destructiva y poliartritis migratoria es rara[2,15,16]. Puede existir dolor torácico secundario a pleuritis unilateral hasta en 30% de los pacientes[16], mientras que la pericarditis ocurre en menos del 1%[17].

A nivel cutáneo, la manifestación clínica descrita es una dermatosis semejante a erisipela, que afecta principalmente el área comprendida entre el tobillo y la rodilla, y que se ha considerado un hallazgo clínico específico de la enfermedad, si bien se presenta en sólo el 7% al 40% de los pacientes[18]. Los hallazgos histopatológicos son inespecíficos, con la presencia de edema en la dermis y un infiltrado inflamatorio perivascular[2].

De manera característica, los signos y síntomas se acompañan de fiebre, y en algunos pacientes la fiebre es la única manifestación[15]. Se refiere que los pacientes con FMF tienen mayor riesgo de desarrollar vasculitis, enfermedad de Behçet y púrpura de Henoch-Schönlein (PHS)[19,20]. Respecto a la PHS, Gershoni-Baruch y cols.[20] buscaron y demostraron mutaciones para el gen MEFV en 14 de 52 niños con PHS sin datos de FMF; lo cual podría sugerir que la PHS podría estar relacionada con mutaciones de pirina no detectadas. La principal complicación de la enfermedad es la amiloidosis de tipo AA[2,15]. Los depósitos de amiloide se encuentran fundamentalmente en el riñón, y la amiloidosis renal se manifiesta por proteinuria importante y síndrome nefrótico[2]. Sin embargo, los depósitos de amiloide pueden también encontrarse en el tracto gastrointestinal, hígado, bazo, y eventualmente en el corazón, testículos y tiroides[15].

A nivel de laboratorio, los hallazgos son inespecíficos, con incremento de mediadores inflamatorios, como el fibrinógeno, la proteína C reactiva y la haptoglobina[2,15].

El tratamiento hasta 1973 consistía exclusivamente en alivio del dolor. A partir de entonces se utiliza colchicina como primera línea de tratamiento, y su eficacia ha sido bien establecida en por lo menos dos ensayos clínicos controlados[21-22]. La colchicina previene los ataques febriles en 60% de los pacientes, y reduce significativamente el número de ataques en un 20% a 30%[2,23]. La dosis promedio en adultos es de 1mg al día.

El pronóstico depende de la presencia o ausencia de amiloidosis; en su ausencia, la expectativa de vida es normal. Con el advenimiento del tratamiento con colchicina se cambió el pronóstico de la enfermedad dado que frena el desarrollo de amiloidosis y revierte la proteinuria. Aún en los pacientes en que la colchicina no previene los ataques febriles, si previene la amiloidosis[15,24].

2. Síndromes autoinflamatorios relacionados a mutaciones del gen CIAS1

Aquí se incluyen tres síndromes: el FCAS/FCUS, el NOMID/CINCA y el síndrome de Muckle-Wells. Los tres tienen características comunes, dentro de las cuáles se incluyen su aparición poco después del nacimiento, inflamación sistémica, fiebre y exantema urticariforme[24-26], pero pueden ser distinguidos por la presencia de características únicas[27] (Cuadro 1). Al parecer la gravedad y el tipo de manifestación clínica están parcialmente influenciados por la mutación y probablemente se requiere de genes modificadores que las determinen[27].

Cuadro 1. Hallazgos clínicos clave en síndromes autoinflamatorios secundarios a mutaciones de CIAS1.

Característica	FCAS[24]	MWS[25]	NOMID[26]
Edad de inicio	Infancia	Infancia a adolescencia	Infancia
Hallazgos cutáneos	Urticaria inducida por frío	Urticaria	Urticaria
Hallazgos auditivos	Normales	Sordera neurosensorial	Sordera neurosensorial
Síntomas sistémicos	Fiebre	Fiebre, amiloidosis renal	Fiebre, meningitis aséptica crónica
Síntomas músculo esqueléticos	Artralgias Rigidez	Artralgias	Artropatía deformante

FCAS = síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío; MWS = síndrome de Muckle-Wells; NOMID = enfermedad multisistémica inflamatoria de inicio neonatal.

Enfermedad multisistémica inflamatoria de inicio neonatal (NOMID)

A esta entidad también se le conoce como síndrome infantil crónico, neurológico, cutáneo y articular (CINCA). Los pacientes con NOMID pueden tener un rango muy amplio en la gravedad de la enfermedad y el daño orgánico que desarrollan[27]. Las mutaciones en el gen CIAS1 se han encontrado en 50% al 60% de los casos de NOMID[28,29]. Los casos de NOMID que son negativos para la mutación de CIAS1 podrían tener mutaciones en otras vías comunes en donde la criopirina participe y que resulten en la misma expresión fenotípica[27].

Se caracteriza por exantema urticariforme, inflamación articular con artropatía deformante característica, uveítis, signos de inflamación sistémica como fiebre, neutrofilia y afección del sistema nervioso central. Una característica típica es su inicio al nacimiento. Aunque el NOMID se ha descrito bajo la triada de exantema, artropatía y afección del SNC, se ha reportado un amplio espectro de presentaciones clínicas, incluyendo variedades sin inflamación ocular ni del SNC[27,30,31]. Las manifestaciones neurológicas del NOMID incluyen cefaleas, crisis convulsivas, episodios transitorios de hemiplejía, espasticidad, sordera neurosensorial, meningitis aséptica crónica, retraso del desarrollo y retraso mental[32].

Los pacientes con CINCA tienen macrocefalia, prominencia del frontal, cierre tardío de la fontanela anterior y deformidad de la nariz en silla de montar, lo cual les da una facies característica[2] (Fig. 2).

Fig. 2. Facies de un paciente con diagnóstico presuntivo de CINCA. Obsérvese la macrocefalia, prominencia del frontal y deformidad de la nariz.

Las alteraciones músculo-esqueléticas consisten en acortamiento de manos y pies, acompañado o no de hipocratismo digital. Los síntomas articulares pueden ser desde artralgias leves hasta artropatía severa y degenerativa (figura 3). Se ha observado sobrecrecimiento rotuliano simétrico y diversas anormalidades epifisiarias y metafisiarias con sobrecrecimiento cartilaginoso sin engrosamiento sinovial[33,34].

Fig. 3. Acortamiento de manos y artropatía severa y degenerativa en un paciente con diagnóstico presuntivo de CINCA.

Un aspecto llamativo del NOMID es la infiltración neutrofílica generalizada en los múltiples órganos blanco. Los infiltrados neutrofílicos perivasculares en la piel resultan en la manifestación dermatológica clásica de urticaria migratoria y persistente de inicio al nacimiento. El daño neurológico progresivo es también secundario a infiltración neutrofílica que lleva a meningitis crónica y culmina con pérdida auditiva progresiva o defectos visuales. También se ha descrito infiltración neutrofílica en el bazo, los ganglios linfáticos y la sinovia.

A nivel de laboratorio se puede observar anemia hipocrómica, leucocitosis con neutrofilia y eosinofilia, trombocitosis, incremento en la velocidad de sedimentación globular y los reactantes de fase aguda. Además puede existir amiloidosis secundaria como consecuencia de la inflamación crónica[2].

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) pueden aliviar el dolor, pero no tienen efecto en las características inflamatorias del CINCA. Los esteroides sistémicos disminuyen la fiebre y el dolor, pero no tienen efecto en las lesiones cutáneas ni en las manifestaciones neurológicas o articulares. El uso de agentes antirreumáticos de acción lenta y citotóxicos no han sido alentadores[2]. Recientemente se ha utilizado con éxito en algunos pacientes, el antagonista del receptor de IL-1 (anakinra)[35].

Síndrome de Blau

Se considera secundario a una mutación del dominio NACHT del gene NOD2, el cual está en relación genética muy cercana al gen CIAS1, y por ello se incluye en la misma familia[27]. Es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por sinovitis, enfermedad granulomatosa en piel, articulaciones y ojo, así como neuropatías craniales[36].

La manifestación más temprana es la cutánea. Está caracterizada por un exantema micropapular, eritematoso, que demuestra en la histología la presencia de granulomas no caseosos con múltiples células epitelioides y gigantes multinucleadas, muy semejante al de la sarcoidosis del pre-escolar[37-40] (Fig. 4).

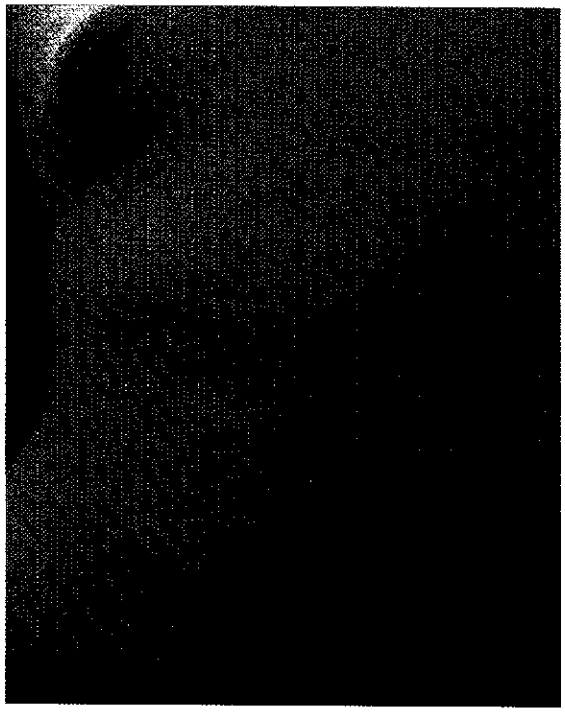

Fig. 4. Exantema micropapular eritematoso común a los pacientes con sarcoidosis del pre-escolar y síndrome de Blau.

Las anormalidades articulares aparecen antes de los diez años de edad. Inicia con quistes indoloros en las muñecas y el dorso de los pies, y deformidades leves de los dedos. Estas alteraciones progresan a camptodactilia (contracturas de flexión de las articulaciones interfalángicas de dedos de pies y/o manos[39]) y edema quístico de muñecas, tobillos, codos, rodillas, y en ocasiones los codos[37,39,40].

La afección ocular representa el aspecto más severo del síndrome. Puede aparecer muy temprano en la infancia o en la vida adulta. Se caracteriza por uveitis, inicialmente anterior y que puede progresar a uveítis posterior y glaucoma[37-40].

3. Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)

Este síndrome se describió por primera vez en 1982 en una familia irlandesa[41]. Se ha reportado

en varios grupos étnicos diferentes y se han descrito casos familiares en Australia, Francia, Puerto Rico, Estados Unidos, Finlandia y los Países Bajos[10,15]. Tiene un patrón de herencia autosómico dominante. No parece tener influencia de género, sin embargo, algunas pacientes de género femenino han notado acentuación de los síntomas durante el período menstrual[10]. La edad promedio de inicio son los tres años, pero puede variar desde las dos semanas de vida hasta los 53 años de edad.

Los ataques duran en promedio 21 días y ocurren cada cinco a seis semanas, sin embargo, esto puede ser muy variable. Todos los pacientes desarrollan fiebre en asociación con el ataque, pero esta no tiene un patrón uniforme.

Los ataques típicos inician de manera sutil con síntomas inflamatorios, sobretodo con "calambres" musculares que alcanzan su máxima intensidad en uno a tres días y persisten por lo menos otros tres días hasta la resolución gradual.

A nivel cutáneo la manifestación distintiva es una placa eritematosa, con migración centrífuga, típicamente localizada sobre un área local de mialgia. Las lesiones son dolorosas a la palpación, calientes y desaparecen a la presión. El tamaño de las placas puede variar desde 1cm hasta 28cm, y su localización más frecuente es en las extremidades, seguida por el tronco. Otras manifestaciones cutáneas menos frecuentes incluyen placas urticariformes (Fig. 5), y placas eritematosas serpinginosas. Estas tienden a ser más grandes, afectar varias áreas del cuerpo al mismo tiempo y no son migratorias ni asociadas con mialgias concurrentes[10,42].

Los hallazgos histopatológicos se caracterizan por un infiltrado perivascular superficial y profundo y también intersticial con células mononucleares (linfocitos y monocitos), sin evidencia de granulomas ni de infiltración por mastocitos o eosinófilos, y sin vasculitis. El infiltrado por células mononucleares es muy diferente del infiltrado neutrofílico que se observa en los pacientes con FMF y Muckle-Wells[10,42].

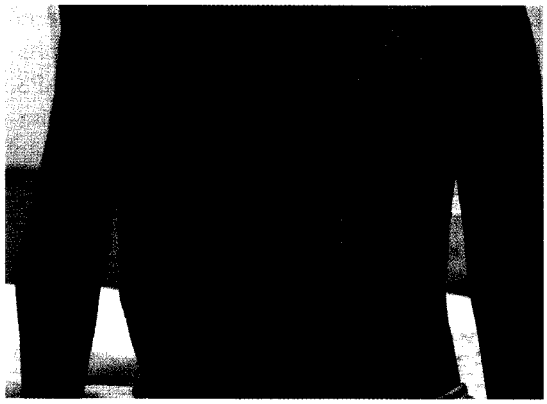

Fig. 5. Exantema urticariforme en un paciente con fiebre periódica.

A nivel músculo-esquelético las mialgias están casi siempre presentes en los pacientes. Generalmente afectan un área aislada del cuerpo, aumentando y disminuyendo durante el curso del ataque. Es también característico que tengan migración centrífuga en el curso de varios días. Las extremidades y el tronco son los más frecuentemente afectados, pero también se afecta cabeza y cuello. No se acompaña de incrementos en creatinfosfoquinasa ni aldolasa. La resonancia magnética de los grupos musculares afectados demuestra edema secundario a fascitis monocítica[10].

Las artralgias durante los ataques son más comunes que la sinovitis franca. En caso de presentarse artritis, ésta es no erosiva, asimétrica y monoarticular, afectando sobretodo grandes articulaciones como cadera, rodillas o tobillos[10,43].

El dolor abdominal es otra característica clínica que predomina en los pacientes, y ocurre hasta en el 92% de los casos. Este puede reflejar inflamación en la cavidad peritoneal o la musculatura de la pared abdominal. Los síntomas incluyen vómito y estreñimiento, con o sin obstrucción intestinal. En ocasiones hay signos de abdomen agudo[10,43].

La afección ocular puede presentarse en 82% de los pacientes, pudiendo observarse conjuntivitis, edema y/o dolor periorbitario[10,15].

En ocasiones puede ocurrir dolor de pecho, de origen músculo-esquelético y/o pleural, y tam-

bién se ha reportado dolor testicular y escrotal durante los ataques. La linfadenopatía prominente no es característica de TRAPS. Cuando se observa, está generalmente limitada a una región anatómica.

Los exámenes de laboratorio muestran incremento en los reactantes de fase aguda durante el ataque: elevación de VSG, proteína C reactiva, haptoglobina, fibrinógeno y ferritina. En la biometría hemática puede observarse neutrofilia, trombocitosis y/o anemia. Muchos pacientes además, cursan con gamopatía monoclonal[10]. El hallazgo de laboratorio más significativo lo constituye el encontrar niveles bajos en suero del TNFRSF1A soluble[10,11,15].

Los indicadores diagnósticos del síndrome TRAPS pueden verse en el cuadro 2.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de TRAPS.

1. Combinación de síntomas inflamatorios que recurren episódicamente y duran más de 5 días.
2. Mialgias con eritema suprayacente, ambos con patrón migratorio centrífugo, en las extremidades o el tronco.
3. Afección ocular durante los ataques.
4. Los síntomas responden a esteroides sistémicos pero no a colchicina.
5. Herencia autosómica dominante.

En cuanto al tratamiento, los AINES pueden ser benéficos para aliviar la fiebre pero no resuelven la sintomatología músculo-esquelética ni abdominal. Los esteroides sistémicos son capaces de disminuir la severidad de los síntomas, tanto en forma aguda como crónica, pero no alteran la frecuencia de los ataques[10,15,43]. El etanercept, medicamento anti-TNF ha demostrado un 66% de respuesta determinada por una reducción en el número de los ataques[15,44] y se están llevando a cabo ensayos terapéuticos para evaluar de forma más adecuada su eficacia para disminuir la severidad y frecuencia de los síntomas en pacientes con TRAPS[10].

El pronóstico para los pacientes con TRAPS depende de la presencia o ausencia de amiloidosis. La amiloidosis AA ocurre en cerca del 25% de las familias[45]. El depósito de amiloide generalmente conduce a insuficiencia renal, pero también puede ocurrir insuficiencia hepática[15].

4. Síndrome de híper-IgD y fiebre periódica (HIDS)

El HIDS se reconoció como entidad en 1984[46]. Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, y cerca de la mitad de los pacientes con este síndrome tienen familiares afectados[47]. La mayoría de los pacientes son de países europeos, como Alemania o Francia[15].

Los pacientes con este síndrome tienen ataques recurrentes de fiebre que generalmente inician antes del primer año de vida[2]. El ataque es precedido por escalofríos, que son seguidos por fiebre con una duración de cuatro a seis días, y disminución posterior. El ataque puede ser provocado por la aplicación de vacunas, trauma menor, cirugía o estrés[2,15]. La presencia de linfadenopatía cervical y de dolor abdominal con vómito y diarrea casi siempre acompaña al ataque. Otras manifestaciones comunes son hepatoesplenomegalia, cefalea, artralgias y artritis de grandes articulaciones[2,10,15].

A nivel cutáneo, pueden existir máculas y pápulas eritematosas, e incluso petequias y púrpura[48]. En una minoría de los pacientes se ha reportado la presencia de aftas dolorosas en boca o vagina.

Después del ataque, desaparecen los síntomas, aunque las manifestaciones cutáneas y articulares desaparecen más lentamente. Los ataques recurren por lo general cada cuatro a seis semanas, aunque el intervalo puede variar entre los pacientes[2,10,15].

El diagnóstico de HIDS se realiza en base a los hallazgos clínicos característicos y a niveles continuamente elevados de IgD (más de 100 UI por mililitro). Sin embargo, los niveles de IgD pueden estar normales en pacientes menores de tres años[49]. Durante el ataque existe una corta respuesta de fase aguda con leucocitosis y elevación de proteína C reactiva.

No existe disponible un tratamiento que sea uniformemente exitoso para los pacientes con

HIDS. Existen reportes anecdóticos de beneficio con esteroides sistémicos, inmunoglobulina intravenosa, colchicina o ciclosporina[15]. La talidomida no ha sido de utilidad para disminuir la actividad de la enfermedad[50]. Los medicamentos que bloquean a la hidroximetilglutaril coenzima A (HMGCoA) reductasa no alteran el curso de la enfermedad[2].

Los pacientes con HIDS tienen ataques febriles durante toda su vida, aunque la frecuencia de los ataques es mayor en la infancia y adolescencia. Los pacientes pueden estar sin ataques por meses o años. No se ha reportado amiloidosis en estos pacientes.

Si bien los síndromes autoinflamatorios son entidades poco frecuentes, es importante conocerlos para poderlos diagnosticar, ya que los "ojos no ven lo que la mente no conoce". Desde el punto de vista dermatológico sus manifestaciones son fundamentalmente lesiones urticariformes o máculas eritematosas, y ello aunado a cuadros de fiebre episódica o recurrente, debe por lo menos dar lugar a una sospecha diagnóstica. Desde el punto de vista reumatológico/inmunológico deben también ser sospechados en pacientes con artritis de inicio temprano, comportamiento agresivo y mal pronóstico, que probablemente se han confundido con otros tipos de artritis. Finalmente, es importante también reconocer que el conocimiento de los genes defectuosos en los síndromes autoinflamatorios ha permitido entender los mecanismos básicos que la inmunidad innata usa para controlar la inflamación.

Referencias bibliográficas

1. Shinkai K, Kilcline C, Connolly MK, Frieden IJ. The pyrin family of fever genes: unmasking genetic determinants of autoinflammatory disease. Arch Dermatol. 2005;141:242-7.
2. Padeh S. Periodic fever syndromes. Pediatr Clin N Am. 2005;52:577-609.
3. Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R et al. Primary immunodeficiency diseases: An update. J Allergy Clin Immunol 2004;114:677-87.
4. Fairbrother WJ, Gordon NC, Humke EW, O'Rourke KM, Starovasnik MA, Yin JP et al. The PYRIN domain: a member of the death domain-fold superfamily. Protein Sci. 2001;10:1911-8.
5. Fiorentino L, Stehlik C, Oliveira V, Ariza ME, Godzik A, Reed JC. A novel PAAD-containing protein that modulates NF-kappaB induction by cytokines tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta. J Biol Chem. 2002;277:35333-40.
6. Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kappaB puzzle. Cell. 2002;109:S81-S96.
7. Dowds TA, Masumoto J, Chen FF, Ogura Y, Inohara N, Núñez G. Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product. Biochem Biophys Res Commun. 2003;302:575-80.
8. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, Lindor NM, Veile R, Bashiardes S et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. Hum Mol Genet. 2002;11:961-9.
9. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, Hull KM, Wood G, Wise CA et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:13501-6.
10. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott RM et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). Emerging concepts of an autoinflammatory disorder. Medicine (Baltimore). 2002;81:349-68.
11. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M et al. Germline mutations in the extracellular domains of 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell. 1999;97:133-44.
12. Kollias G, Douni E, Kassiotis G, Kontoyiannis D. The function of tumour necrosis factor and receptors in models of multi-organ inflammation, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. Ann Rheum Dis. 1999;58(suppl 1):132-9.
13. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JG et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. Nat Genet. 1999;22:178-81.
14. Simon A, Kremer HP, Wevers RA, Scheffer H, De Jong JG, Van Der Meer JW et al. Mevalonate kinase deficiency: Evidence for a phenotypic continuum. Neurology. 2004;62:994-7.
15. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. N Engl J Med. 2001;345:1748-57.
16. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med. 1967;43:227-53.
17. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). QJM. 1997;90:643-7.
18. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis): a six-year study. Q J Med. 1990;75:607-16.
19. Hull KM, Shoham N, Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. The expanding spectrum of systemic autoin-

flammatory disorders and their rheumatic manifestations. Curr Opin Rheumatol. 2003;15:61-9.
20. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schonlein purpura. J Pediatr. 2003;143:658-61.
21. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. N Engl J Med. 1974;291:932-4.
22. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. N Engl J Med. 1974;291:934-7.
23. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet. 1998;351:659-64.
24. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. Arthritis Rheum. 1994;37:1804-11.
25. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:615-20.
26. Muckle TJ. The 'Muckle-Wells' syndrome. Br J Dermatol. 1979;100:87-92.
27. Kilcline C, Shinkai K, Bree A, Modica R, Von Scheven E, Frieden IJ. Neonatal-onset multisystem inflammatory disorder: the emerging role of pyrin genes in autoinflammatory diseases. Arch Dermatol. 2005;141:248-53.
28. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, Berguin P, Certain S, Cortis E et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. Am J Hum Genet. 2002;71:198-203.
29. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and the Muckle-Wells syndrome. Nat Genet. 2001;29:301-5.
30. Huttenlocher A, Frieden IJ, Emery H. Neonatal onset multisystem inflammatory disease. J Rheumatol. 1995;22:1171-3.
31. Torbiak RP, Dent PB, Cockshott WP. NOMID: a neonatal syndrome of multisystem inflammation. Skeletal Radiol. 1989;18:359-64.
32. Prieur AM. A recently recognised chronic inflammatory disease of early onset characterised by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropaty. Clin Exp Rheumatol. 2001;19:103-6.
33. de Boeck H, Scheerlinck T, Otten J. The CINCA syndrome: a rare cause of chronic arthritis and multisystem inflammatory disorders. Acta Orthop Belg. 2000;66:433-7.
34. Kaufman RA, Lovell DJ. Infantile-onset multisystem inflammatory disease: radiologic findings. Radiology. 1986;160:741-6.
35. Frenkel J, Wulffraat NM, Kuis W. Anakinra in mutation-negative NOMID/CINCA syndrome: comment on the articles by Hawkins et al and Hoffman and Patel. Arthritis Rheum. 2004;50:3738-9.
36. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. J Pediatr. 1985;107:689-93.
37. Manouvrier-Hanu S, Puech B, Piette F, Boute-Benejean O, Desbonnet A, Duquesnoy B et al. Blau syndrome of granulomatous arthritis, iritis, and skin rash: a new family and review of the literature. Am J Med Genet. 1998;76:217-21.
38. Mallory SB, Paller AS, Ginsburg BC, McCrossin ID, Abernathy R. Sarcoidosis in children: differentiation form juvenile rheumatoid arthritis. Pediatr Dermatol. 1987;4:313-9.
39. Raphael SA, Blau EB, Zhang WH, Hsu SH. Analysis of a large kindred with Blau syndrome for HLA, autoimmunity, and sarcoidosis. Am J Dis Chile. 1993;147:842-8.
40. Pastores GM, Michels VV, Stickler GB, Su WP, Nelson AM, Bovenmyer DA. Autosomal dominant granulomatous arthritis, uveitis, skin rash, and synovial cysts. J Pediatr. 1990;117:403-8.
41. Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghill PJ. Familial Hibernian fever. Q J Med. 1982;51:469-80.
42. Toro JR, Aksentijevich I, Hull K, Dean J, Kastner DL. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. Arch Dermatol. 2000;136:1487-94.
43. McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. Mayo Clin Proc. 1997;72:806-17.
44. Hull KM, Singh HK, Aksentijevich I, O'Shea JJ, Kastner DL. Efficacy in the TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): Results from an ongoing clinical trial. Artritis Rheum. 2001;44(S9):SY11.
45. McDermott MF. Autosomal dominant recurrent fevers. Clinical and genetic aspects. Rev Rhum Engl Ed. 1999;66:484-91.
46. van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meyer CJ, Lobatto S et al. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. Lancet. 1984;1:1087-90.
47. Drenth JP, Mariman EC, Van der Velde-Visser SD, Ropers HH, Van der Meer JW. Location of the gene causing hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome differs from that for familial Mediterranean fever. International Hyper-IgD Study Group. Hum Genet. 1994;94:616-20.
48. Drenth PJ, Boom BW, Toonstra J, Van der Meer JW. Cutaneous manifestations and histologic findings in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. International Hyper IgD Study Group. Arch Dermatol. 1994;130:59-65.
49. Haraldsson A, Weemaes CM, De Boer AW, Bakkeren JA, Stoelinga GB. Immunological studies in the hyper-immunoglobulin D syndrome. J Clin Immunol. 1992;12:424-8.
50. Drenth JP, Vonk AG, Simon A, Powell R, van der Meer JW. Limited efficacy of thalidomide in the treatment of febrile attacks of the hyper-IgD and periodic fever syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pharmacol Exp The.r 2001;298-1221-6.