

The background of the slide is a painting of a harbor scene. In the foreground, there are several boats, some with red and white stripes. In the background, there are buildings and a hazy sky. The overall style is somewhat impressionistic.

# **Síndromes autoinflamatorios**

## **SCR, Octubre 2012**

**C. Modesto**



---

**Síndromes en los que se perpetúa un estado inflamatorio, que guardan una similitud clínica entre sí y con la FMF como su prototipo, para los que no se ha encontrado que exista un proceso autoinmune que los desencadene, y para los que, en su mayor parte, contamos hoy con los marcadores genéticos relacionados.**

---

---

## **Difíciles de diagnosticar (??):**

- ❖ **No se piensa en algo que no se conoce**
  - ❖ **Nombres complejos, acrónimos, n. propios**
  - ❖ **Síntomas similares en varios de ellos**
  - ❖ **No hay un marcador biológico**
  - ❖ **No hay siempre un marcador genético**
  - ❖ **No hay dos pacientes iguales: mismo genotipo con fenotipos diferentes.**
-

---

**La hipótesis general es que, la respuesta inflamatoria innata, en estos pacientes, está incorrectamente regulada:**

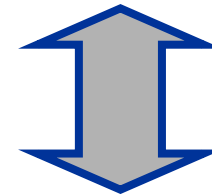
**o bien responden de una forma “excesiva” a estímulos menores, o bien, dicha respuesta no “se apaga” a su debido tiempo,**

---

---

**INFLAMACIÓN**  
**≠**  
**AUTOINMUNIDAD**

**error en la respuesta  
inflamatoria innata**



**error en la respuesta  
inflamatoria adquirida**

---

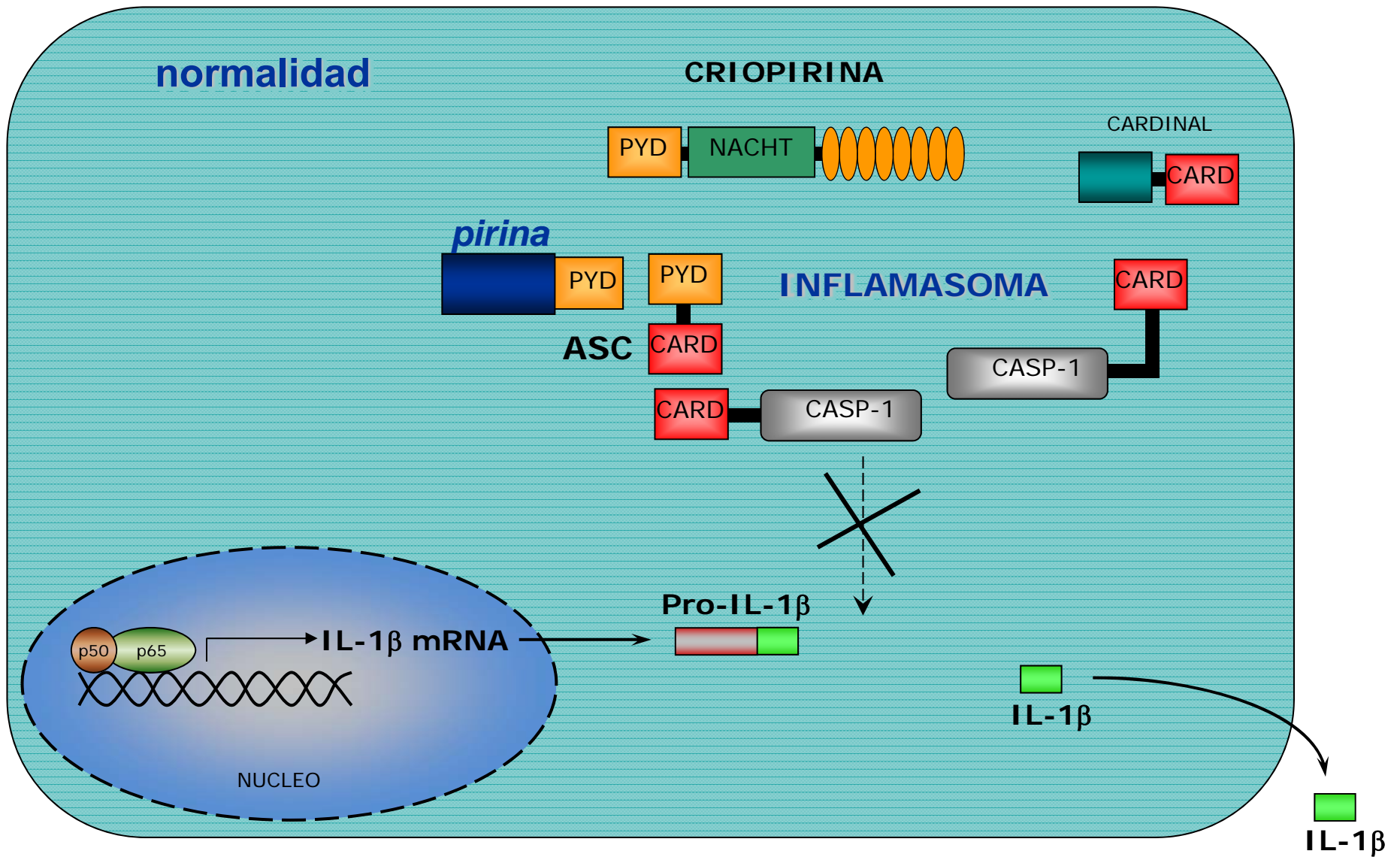


Figura 1-B. Regulación negativa del inflammasoma por pirina/marenostrina. Hipótesis de secuestro.

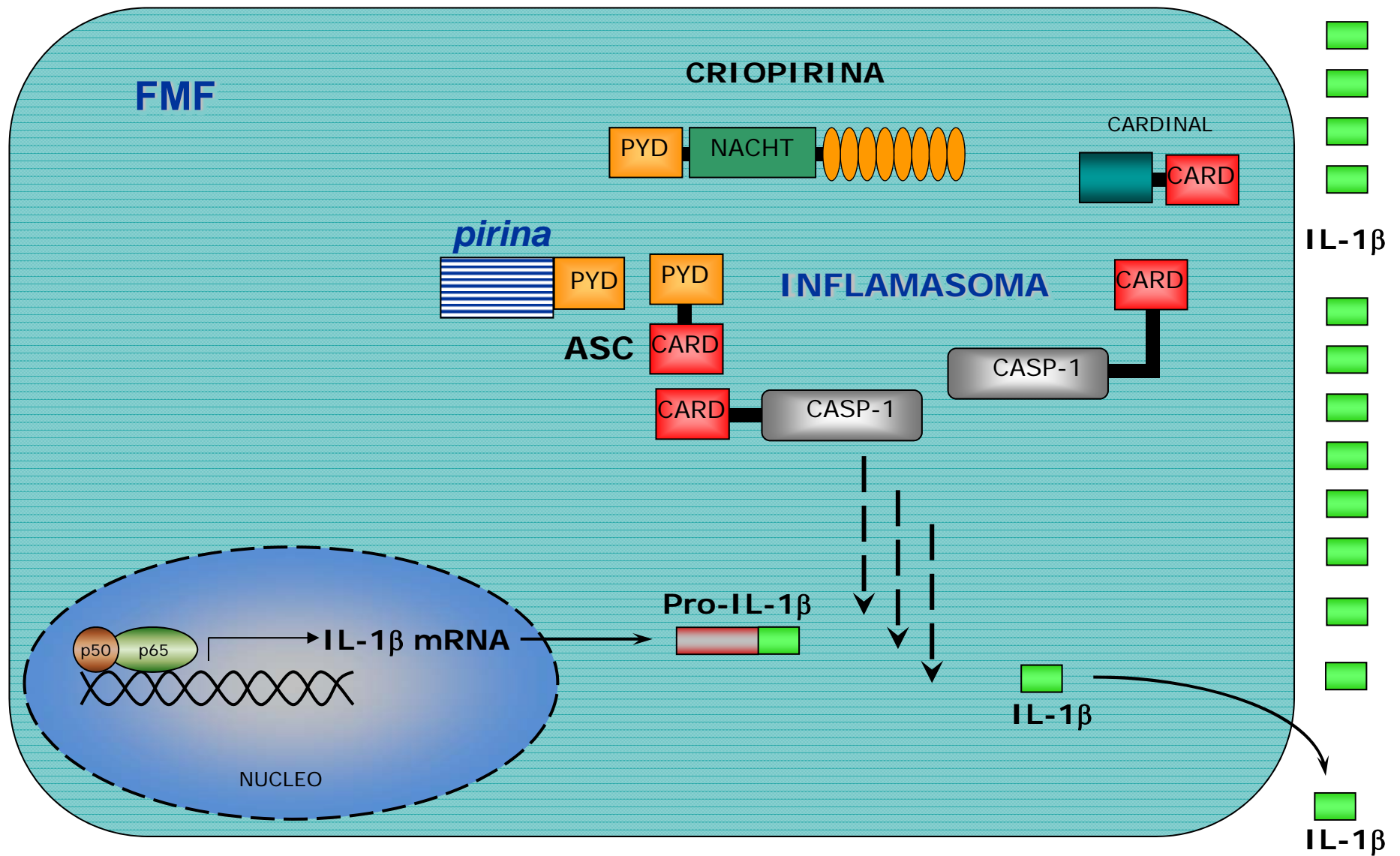


Figura 1-B. Regulación negativa del inflammasoma por pirina/marenostrina. Hipótesis de secuestro.



## Síndromes hereditarios de fiebre recurrente

	<b>FMF</b>	<b>HIDS</b>	<b>TRAPS</b>
<b>MIM</b>	MIM 249100	MIM 260920	MIM 142680
<b>Patrón de Herencia</b>	Autosómica Recesiva	Autosómica Recesiva	Autosómica Dominante
<b>Gen</b>	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>
<b>Locus</b>	<b>16p13</b>	<b>12q24</b>	<b>12p13</b>
<b>Proteína</b>	<b>Pirina - Marenostina</b>	<b>Mevalonato - Kinasa</b>	<b>Receptor 1 del TNF (p55)</b>
<b>Inicio Síntomas</b>	Antes de los 20 años	70 % antes de 1 año	Variable inferior a 20 años
<b>Duración</b>	1-3 días	3-5 días	Más de 5 días

## Síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS)

	<b>NOMID/CINCA</b>	<b>MWS</b>	<b>FCU-FCAS</b>
<b>MIM</b>	MIM 607115	MIM 191900	MIM 120100
<b>Patrón de Herencia</b>	Autosómica Dominante	Autosómica Dominante	Autosómica Dominante
<b>Gen</b>	<b><i>CIAS1- PYPAF1- NALP3</i></b>	<b><i>CIAS1- PYPAF1- NALP3</i></b>	<b><i>CIAS1- PYPAF1- NALP3</i></b>
<b>Locus</b>	1q44	1q44	1q44
<b>Proteína</b>	<b>Criopirina</b>	<b>Criopirina</b>	<b>Criopirina</b>
<b>Inicio Síntomas</b>	Neonatal	Primera-segunda década	Inferior a 6 meses
<b>Duración</b>	Variable	2-3 días, hasta una semana	De horas a 1 día

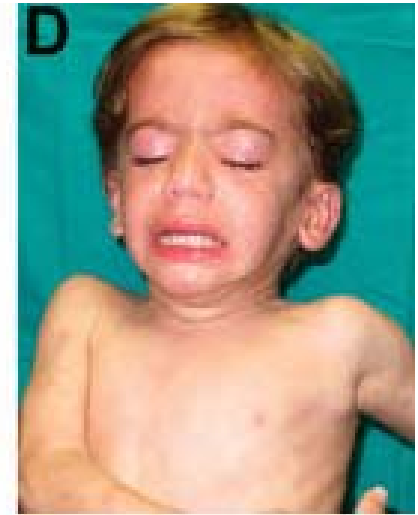
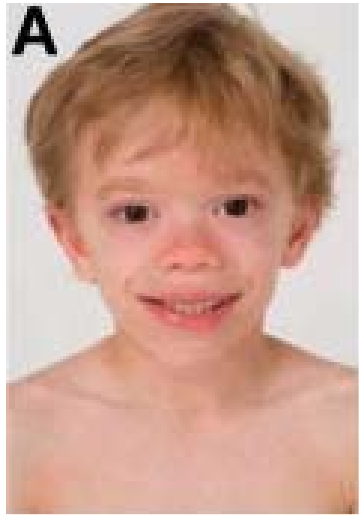
	Relacionadas con NLPR	Enfermedades granulomatosas	Errores en el proteasoma	E. piógenas
<b>Patrón de Herencia</b>	Autosómica Dominante	Autosómica Dominante	Autosómica Dominante	Autosómica dominante
<b>Gen</b>	<i>NLPR12</i>	<i>CARD15/NOD2</i>	<i>PSMB8</i>	<b>PSTPIP</b>
<b>Locus</b>	19q13	16q12	6p21	15q24
<b>Proteína</b>	<b>NLPR12</b>	<b>CARD15</b>	<b>PSMB8</b>	<b>PSTPIP1</b>
<b>Inicio Síntomas</b>	Primera década	Primera década	Inicio en la primera infancia	Inicio en la infancia
<b>Identificación gen</b>	2008	2001	2010	2002

FCAS2

BLAU /  
EOS

CANDLE

PAPA  
Majeed  
DIRA  
DITRA



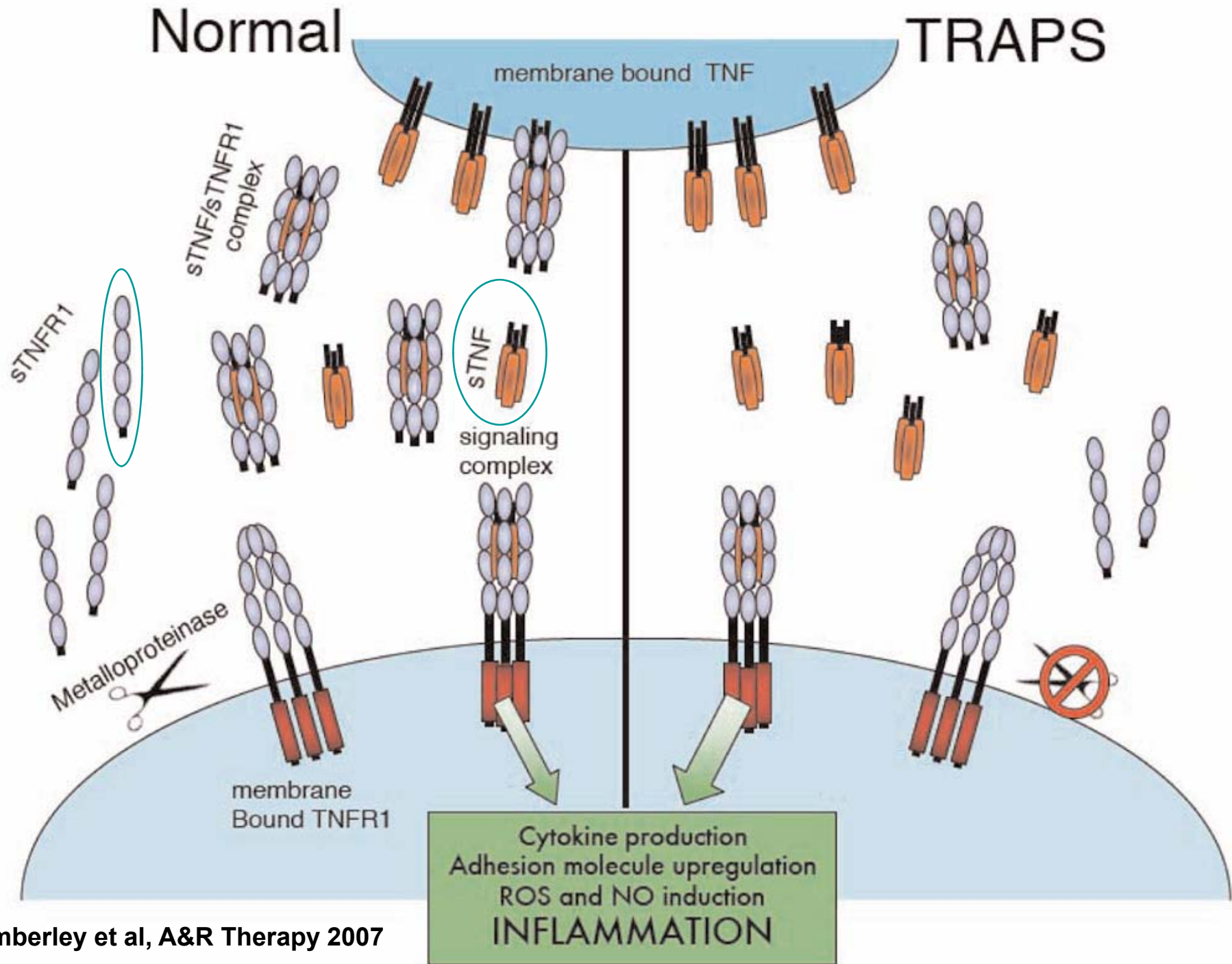


# TRAPS

TNF-receptor associated  
autoinflammatory syndrome



**TRAPS : edema periorbitario; exantema anular (SJD, Italia)**



Kimberley et al, A&R Therapy 2007

25 pacientes, con mutaciones conocidas, fiebre en el 100%  
Edad en el momento del estudio: 4 a 56 años  
Edad al inicio de los síntomas: RN a 28 años

Síntoma	Número	Porcentaje
Máculas eritematosas	21	84
Placas eritematosas	10	40
Lesiones equimóticas	9	36
Conjuntivitis/edema PO	11	44
Mialgias	20	80
Artralgias	13	52
Dolor abdominal	22	88
Dolor torácico pleurítico	10	40
Amiloidosis	2	8





a) Sinovitis y b,c) fasciitis en recto anterior y gastrocnemios.

Quillinan et al, Ann Rheum Dis 2010



*"Don't say: 'I got caught in a mousetrap.'  
Say: 'I'm a mousetrap survivor.'"*

**FIEBRE + EXANTEMA + MIALGIA**

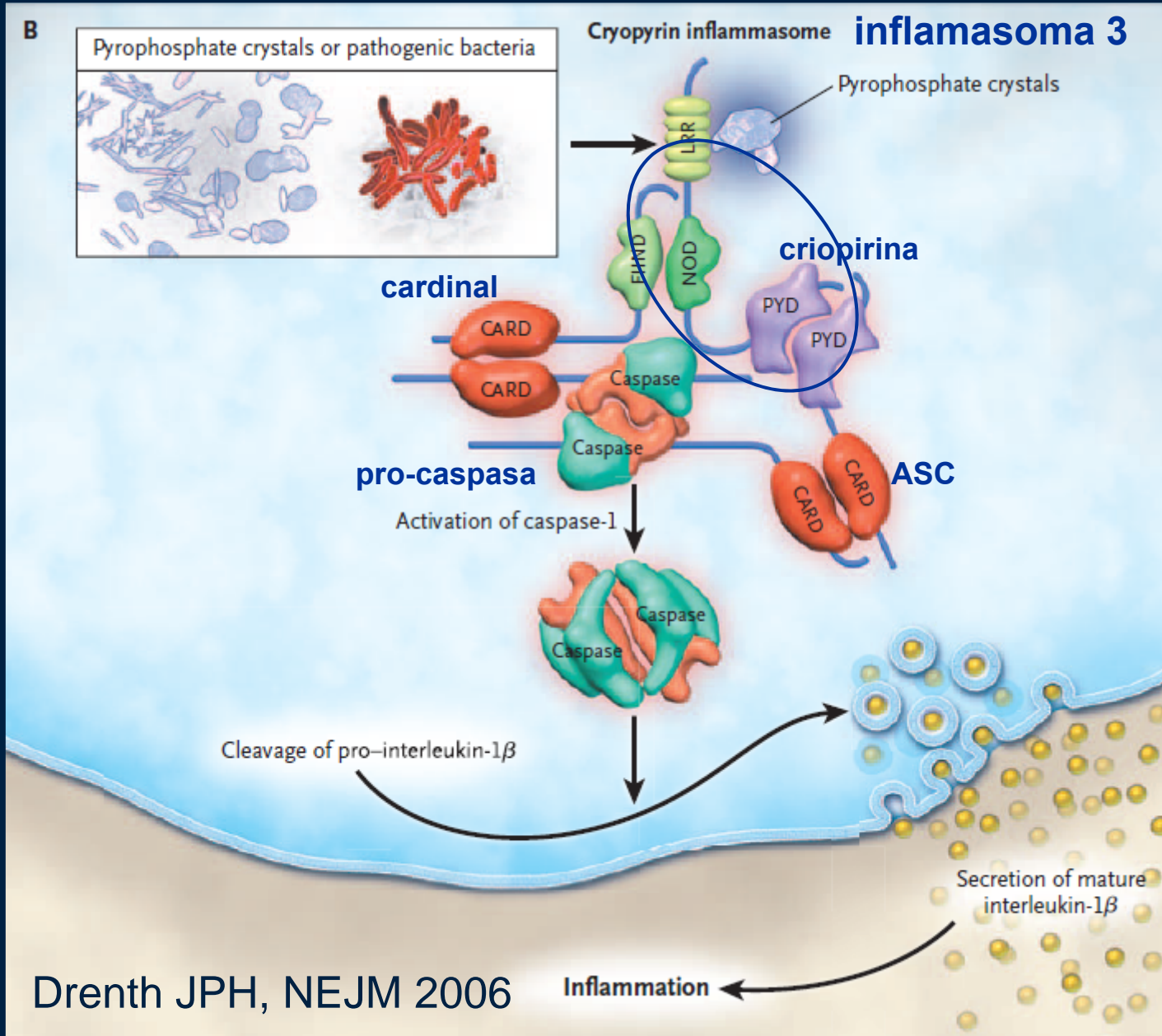


# **Síndrome de Muckle-Wells**



**Hawkins PH, Arthritis&Rheum 2004.**

**Aróstegui JI, Med Clin (Barc) 2008.(cortesía del Dr. Ramos, H. General de Asturias)**



---

# Muckle-Wells, características clínicas

- Ataques agudos de fiebre, mal estado general, escalofríos, tiritona.
- Con dolores lancinantes en la parte distal de las extremidades y articulaciones.
- Exantema urticarial difuso (toda la superficie corporal).

Estos ataques duran entre 12-36 hs. con una periodicidad variable

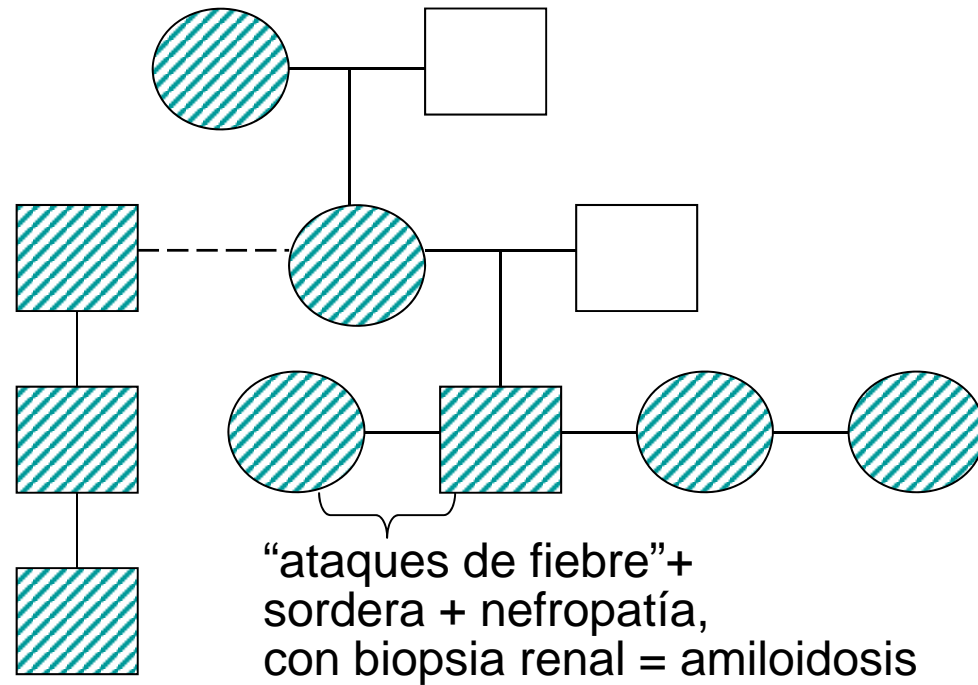
+ sordera neurosensorial

+ amiloidosis (renal)

( a veces, talla baja, frente abombada, hundimiento raíz nasal, papiledema – OVERLAPPING)

---

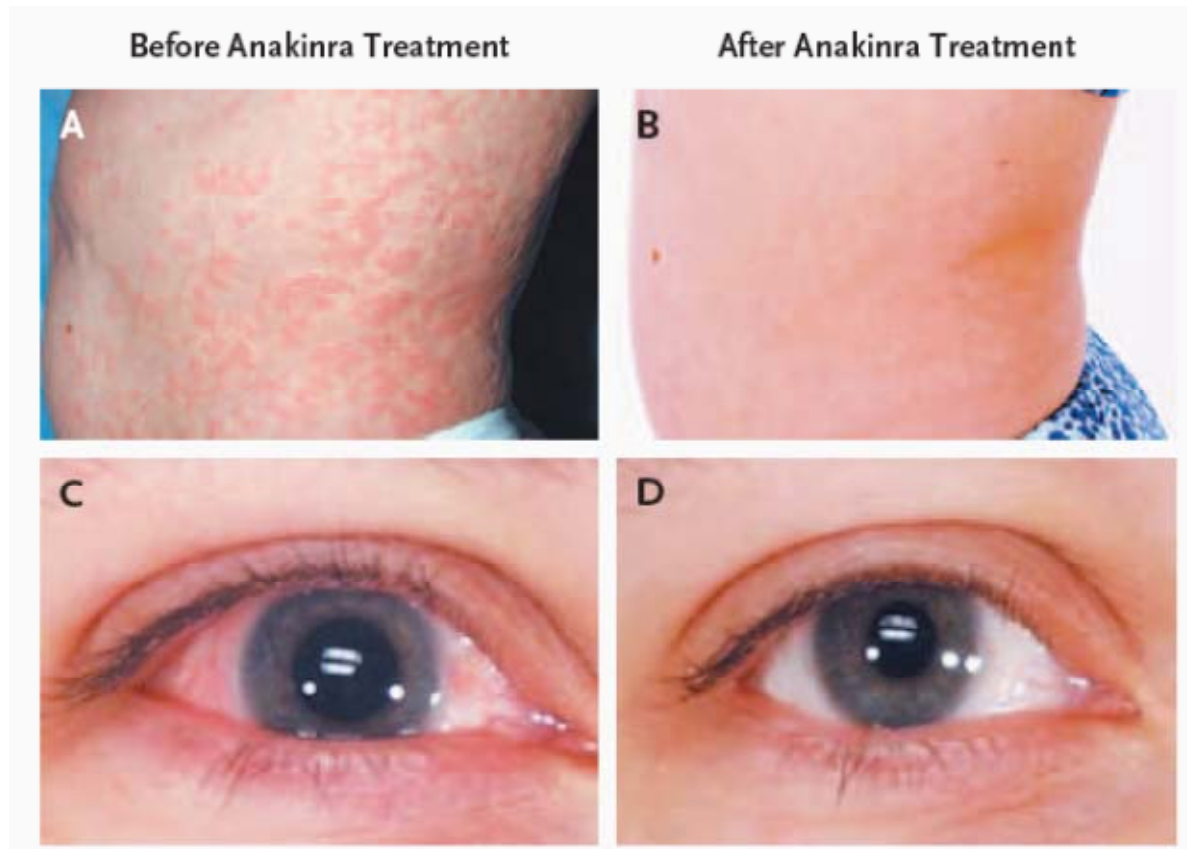
## Esquema de la primera familia estudiada por Muckle



En la familia estudió 97 miembros más que no estaban afectados (1962); en 1979 había 77 pacientes referidos en la literatura.

Datos clínicos	Muckle-Wells	CINCA/NOMID
Edad de inicio	<10 años	Neonatal
Agente desencadenante	Stress emocional/trauma	Ausente
Exantema urticariforme	Presente	Presente
M. articulares	Artralgias/artritis	Artritis/ crecimiento epifisario
M. neurológicas	Leves	Meningitis aséptica, hipertensión endocran.
M. oculares	Conjuntivitis	Papiledema, uveitis
M. auditivas	Sordera neurosensorial 60% de los pacientes	Sordera neurosensorial ocasional
Antecedentes familiares	SI	Habitualmente casos esporádicos
Amiloidosis	Frecuente (25%)	Rara





Goldbach-Mansky R, NEJM 2006



Antes de Canakinumab

Después de Canakinumab



## **URTICARIA + SORDERA+ AMILOIDOSIS**

Lachman H et al, NEJM 2009



**Síndrome de Blau  
Enfermedades  
granulomatosas  
de la infancia**

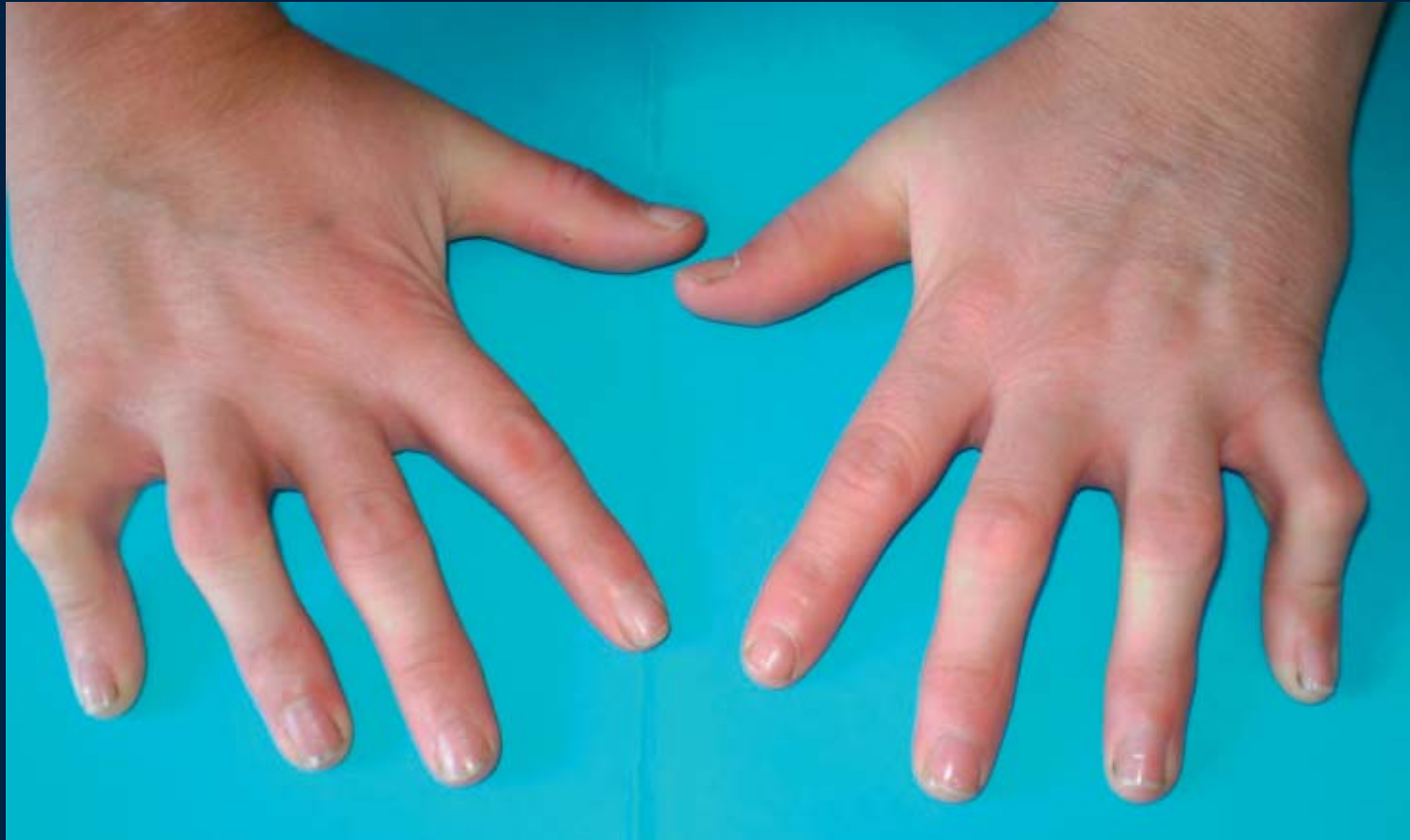


**Sinovitis + tenosinovitis, síndrome de Blau**

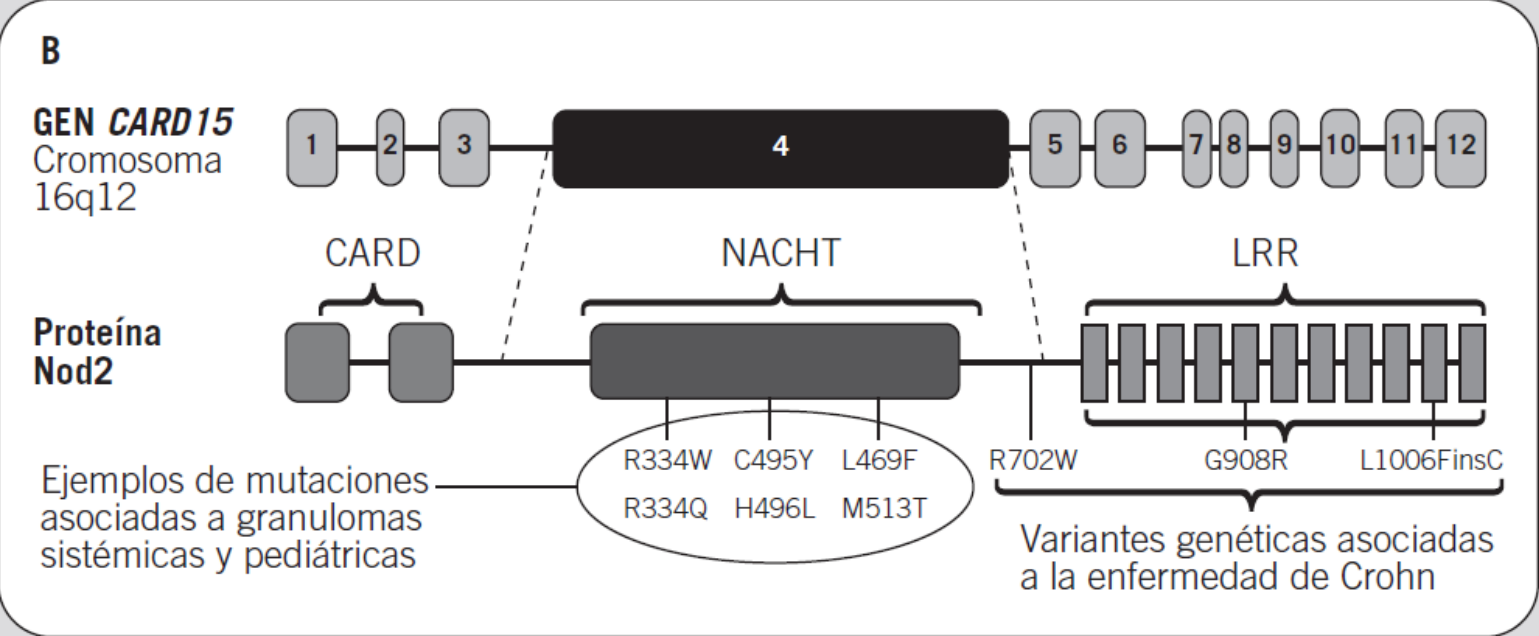
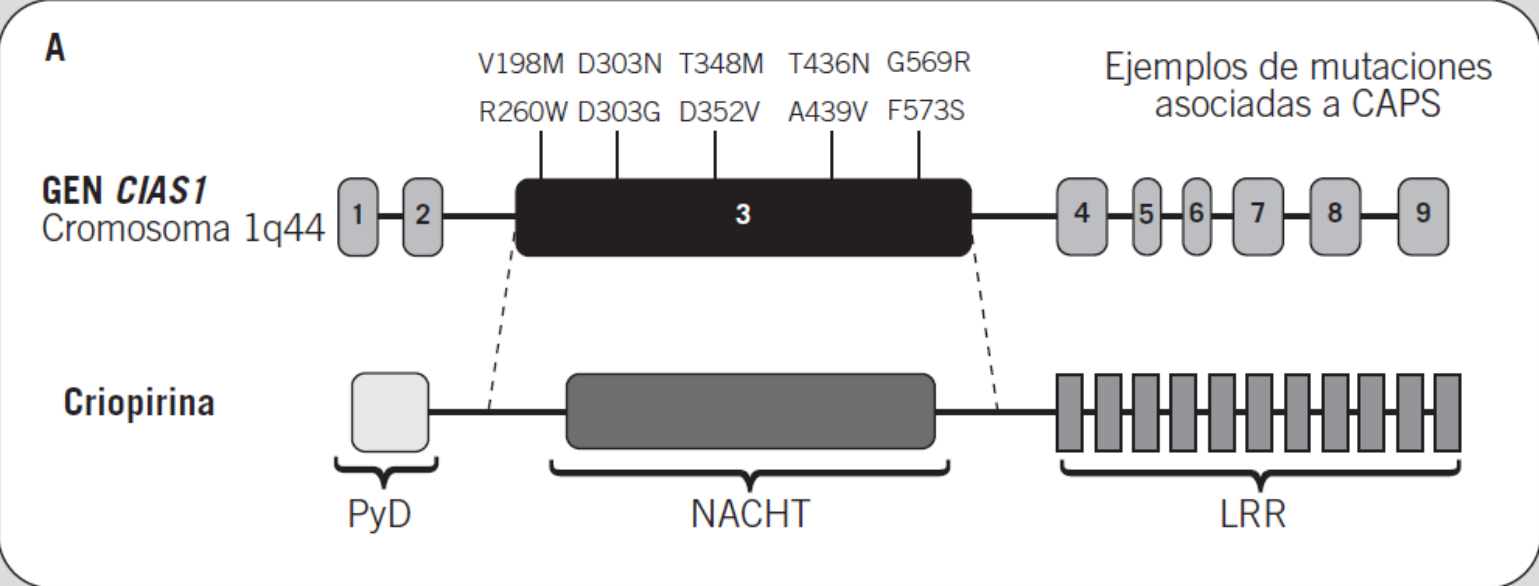
Federici, Caorsi, Gattorno 2012



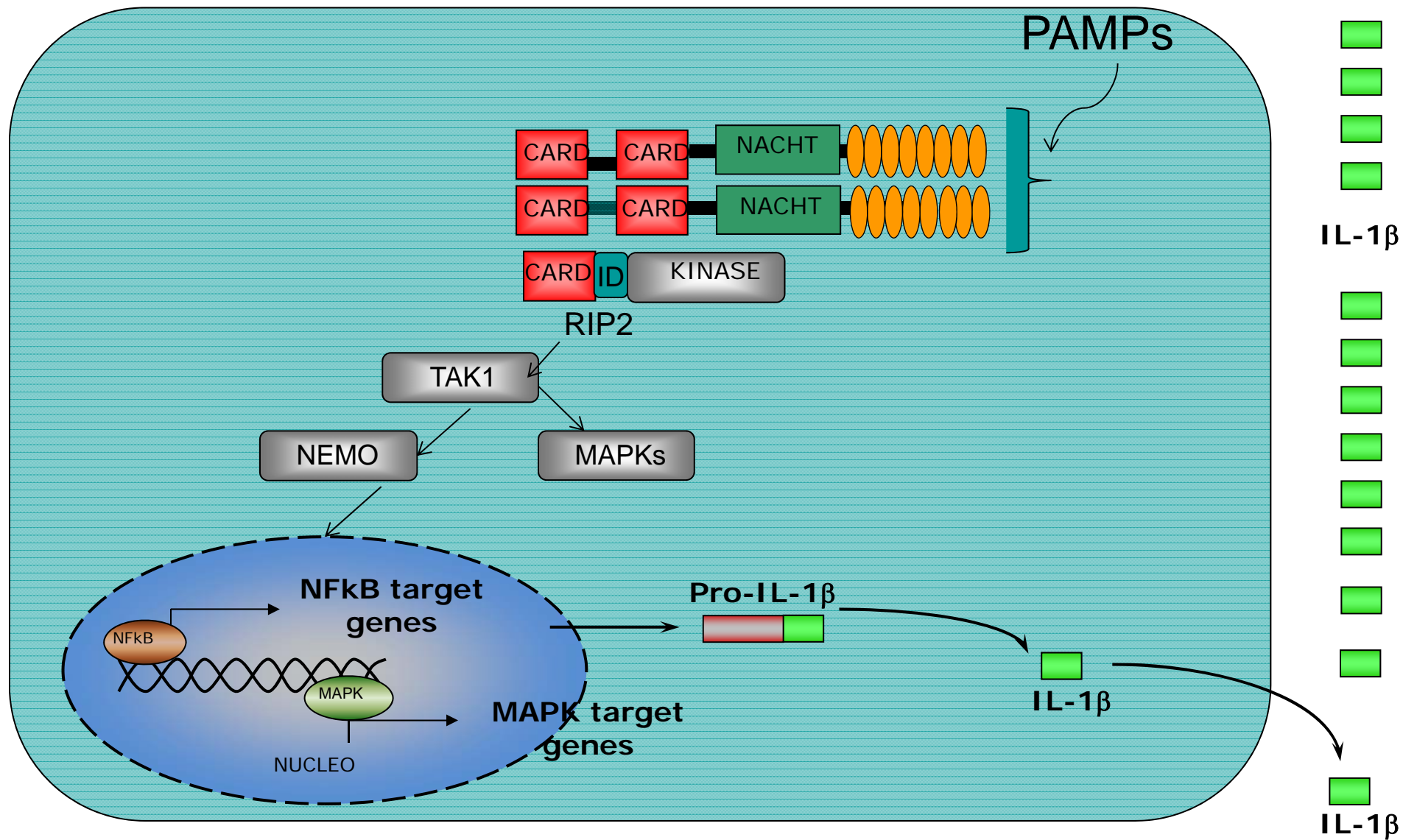
Raiji VR, JAA Oph Strab 2011



J. Martin et al, Q J Med 2012





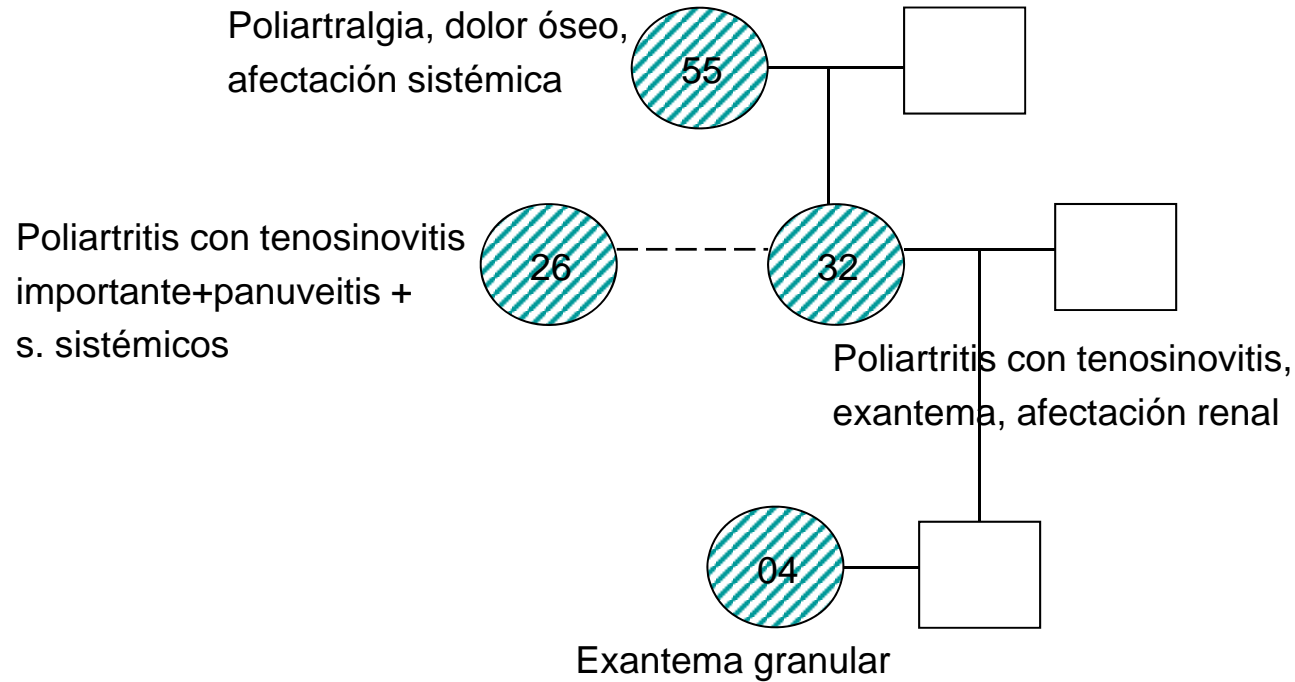


Enfermedades granulomatosas de la infancia- Hiperactivación de los genes dependientes de NFkB y MAPK.

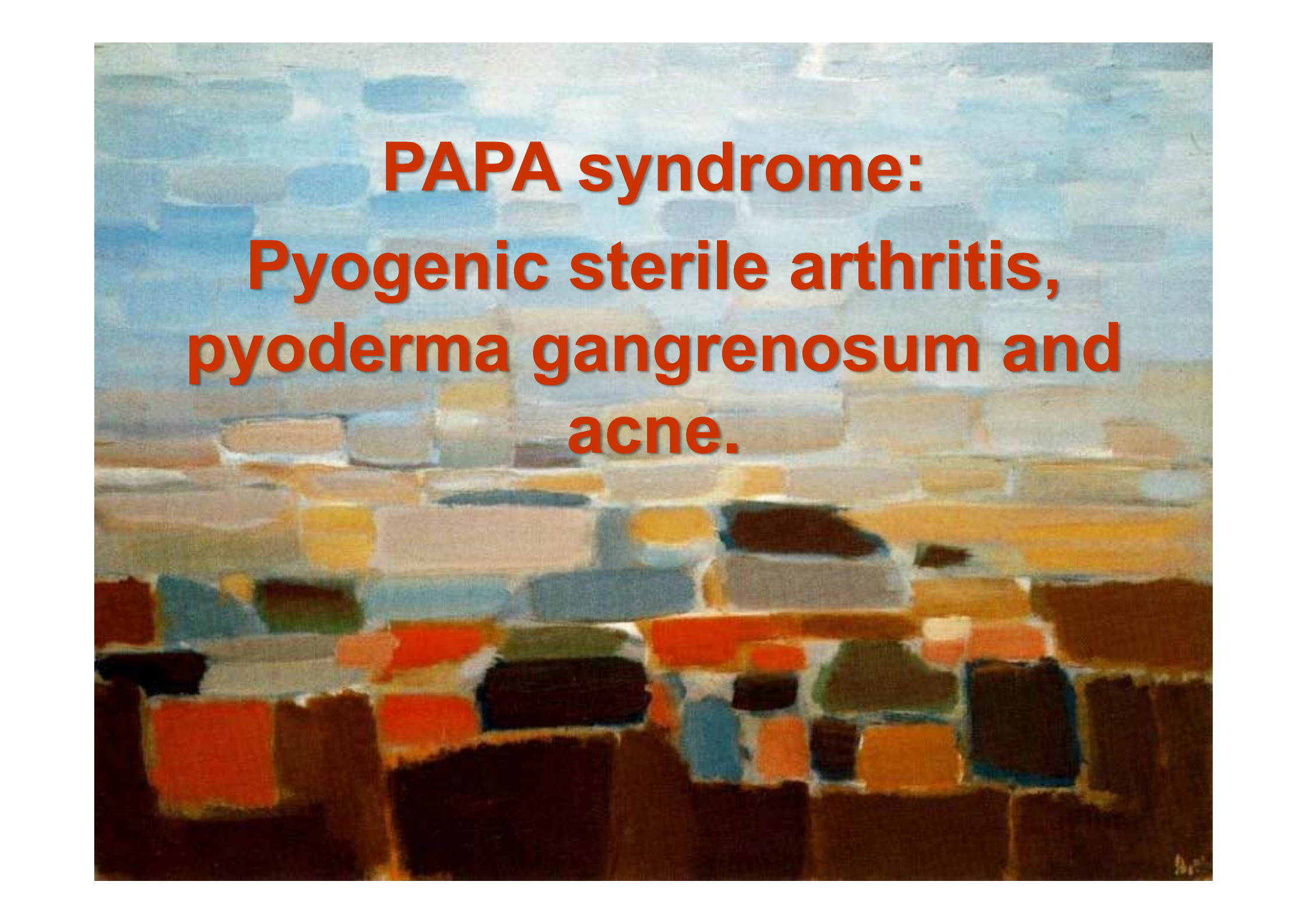
## Síndrome de Blau, características clínicas

Síntoma	características
Edad de inicio	< de 4 años
Exantema cutáneo	“dirty skin”; eritema granular
Manifestaciones articulares	Poliartritis crónica simétrica con intensa tenosinovitis; camptodactilia
Manifestaciones oculares	Uveitis anterior / panuveitis granulomatosa
Manifestaciones pulmonares	Muy raras
Manifestaciones neurológicas	Neuropatía craneal transitoria
Manifestaciones sistémicas	Fiebre, adenopatías, hepato-esplenomegalia
Pronóstico	Depende de la afect. articular y ocular

## Esquema de la primera familia diagnosticada HVH



**TENOSINOVITIS + EXANTEMA+ UVEITIS**

An abstract painting with a textured, layered appearance. The top half features light blue and white brushstrokes, while the bottom half is dominated by dark brown, orange, and black tones. The overall style is expressive and modern.

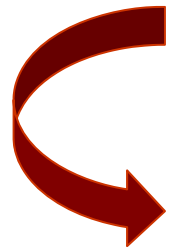
**PAPA syndrome:  
Pyogenic sterile arthritis,  
pyoderma gangrenosum and  
acne.**



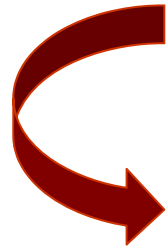
Federici, Caorsi, Gattorno 2012

---

**Artritis piogénica estéril**



**pyoderma gangrenosum**



**acne quístico**

---



## Síndrome PAPA

Tallon B, Corkill, Rheumatology 2006

Paciente	Edad /estudio	Artritis	Piel	Otros
I-1	Fallecido	TPM, rodillas, tobillos, caderas, c. cervical	Acné mod. Psoriasis ulceras EII	Hernia inguinal
II-1	58 a.	TPM, rodillas, pies, caderas, hombros	Rosácea pustular	
II-2	48 a.	TPM, rodillas, manos, caderas, codos, c. cervical	Pyoderma gangrenos. Acné grave	HTA, Alergia pen. Hepatitis Id. CIN
III-1	36 a.	TPM, rodillas, tobillos, caderas, hombros, codos, muñecas, manos	Acné mod. Lesiones quísticas.	Uveitis, alergia pen.
III-2	17 a.	Rodilla I, tobillo I, codos, muñeca I, manos, codos, pies, TPM.	Inicia acné.	Alteración lenguaje, dificultad aprendizaje

CIN = cervical intraepitheal neoplasia

Tallon B, Corkill, Rheumatology 2006





**PAPA = ARTRITIS ASÉPTICA + ACNÉ+ P. GANGRESOSUM**

Newel B, 2002

---

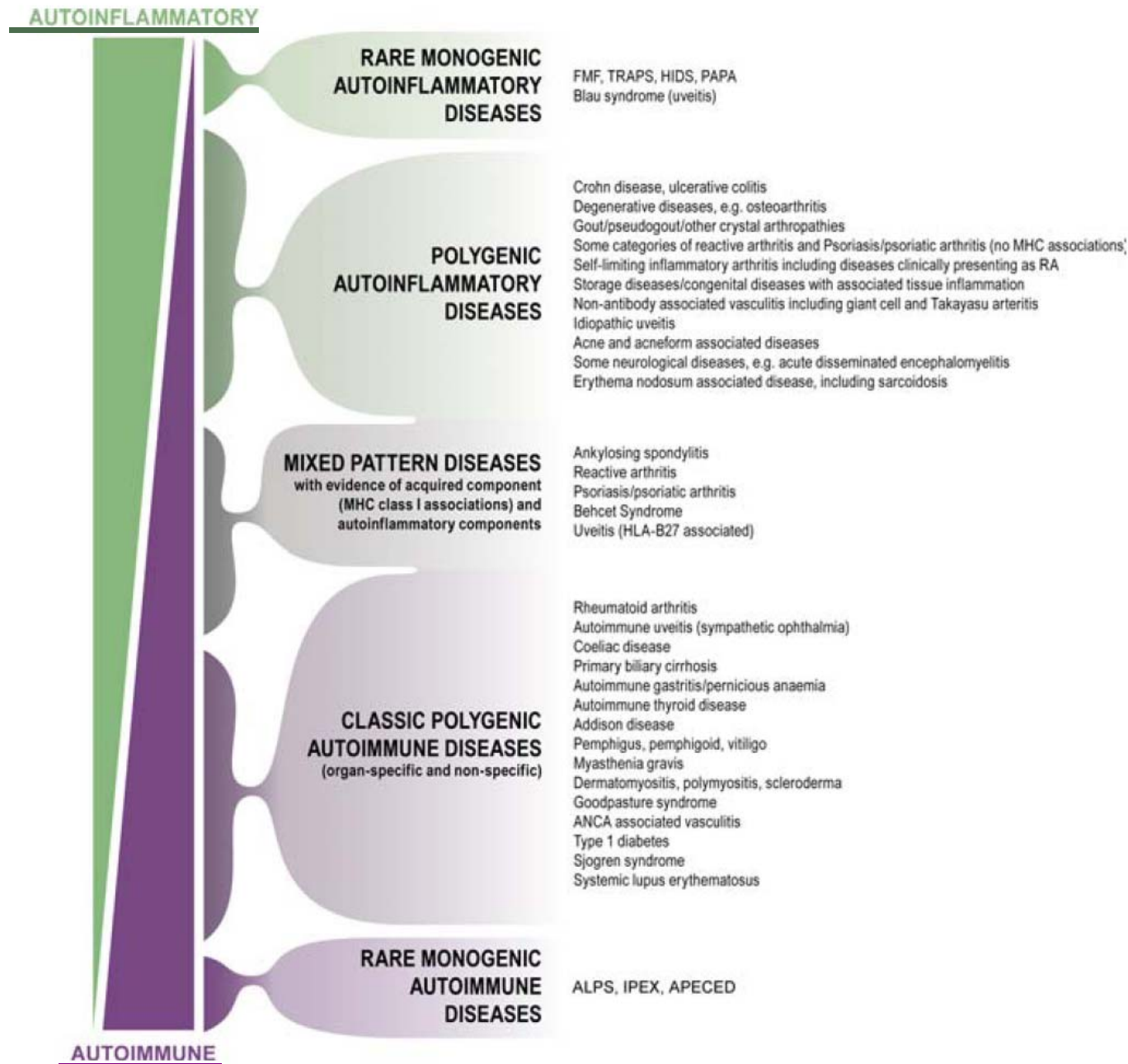
**TRAPS = FIEBRE + EXANTEMA + MIALGIA**

**MKW = URTICARIA + SORDERA+ AMILOIDOSIS**

**BLAU =TENOSINOVITIS + EXANTEMA+ UVEITIS**

**PAPA = ARTRITIS ASÉPTICA + ACNÉ+ P. GANGRESOSUM**

---





***Gràcies per la  
vostra atenció.***