

Síndromes periódicos asociados a criopirina: etiopatogenia, características clínicas, diagnóstico y tratamiento

Cryopyrin-associated periodic syndrome: etiopathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment

Miriam Sánchez Segura, Vianed Marsán Suárez, Daily Pino Blanco, Gabriela Díaz Domínguez, Consuelo Macías Abraham

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Los desórdenes autoinflamatorios monogénicos comprenden un grupo de enfermedades caracterizadas por episodios recurrentes y espontáneos de fiebre e inflamación sistémica, en ausencia de infección, autoanticuerpos o células T específicas para antígenos propios (autorreactivas). Estas condiciones se deben a mutaciones en genes que codifican para proteínas que son claves en la regulación de la respuesta inflamatoria innata y se consideran como inmunodeficiencias primarias. Las enfermedades que comprenden estos síndromes representan un espectro clínico de diferentes mutaciones, con ganancia de función, de un gen denominado NLRP3 o CIAS1 que codifica para la proteína criopirina, de ahí que estos desórdenes sean también conocidos con el nombre de criopirinopatías. Dentro de estos se encuentran los síndromes periódicos asociados a criopirina que incluyen tres enfermedades: el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío; el síndrome de Muckle-Wells y el síndrome crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular. Clínicamente se caracterizan por rash tipo urticariano, fiebre periódica, inflamación a nivel del sistema nervioso central, artropatía, manifestaciones oculares y riesgo de amiloidosis como complicación a largo plazo. La función clave de la criopirina en la liberación de la IL- β sugiere el criterio racional de implementar terapias anti-IL-1 para el tratamiento de estos síndromes. La administración de drogas como anakinra, canakinumab y

riloncept muestra un efecto marcado sobre el control de las manifestaciones inflamatorias, clínicas y de los parámetros de laboratorio en estos síndromes. Se describe la etiopatogenia de estas entidades, sus principales características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento.

Palabras clave: síndromes autoinflamatorios, inflammasoma, inflamación, criopirina, sistema inmune innato.

ABSTRACT

Monogenic autoinflammatory disorders encompass a group of diseases characterized by spontaneous and recurring fever and systemic inflammation in the absence of infection, autoantibodies or specific T cells for self antigens (self-reactive). These conditions are caused by mutations in genes encoding proteins that play a key role in the regulation of innate inflammatory response and are considered primary immunodeficiencies. Diseases comprising these syndromes represent a different clinical spectrum of mutations, with gain of function of a gene called NLRP3 or CIAS1 encoding cryopyrin protein, hence these disorders are also known under the name cryopyrinopathies. Among these are the cryopyrin-associated periodic syndrome which include three conditions: familial cold autoinflammatory syndrome; Muckle-Wells syndrome and chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome. In clinical terms, it is characterized by urticarial rash, periodic fever, inflammation of central nervous system (CNS), arthropathy, ocular manifestations and risk of amyloidosis as a long-term complication. The key role of cryopyrin in the release of IL- β suggests rational approach to implement anti-IL-1 therapy for the treatment of these syndromes. The administration of drugs such as anakinra, canakinumab, and riloncept shows a marked effect on the control of inflammatory manifestations, as well as clinical and laboratory parameters in these syndromes effect. The pathogenesis of these entities, as well as their main clinical features, diagnosis and treatment are described.

Keywords: autoinflammatory syndromes, inflammasome, inflammation, cryopyrin, innate immune system.

INTRODUCCIÓN

Los desórdenes autoinflamatorios (DAI) monogénicos comprenden un grupo de enfermedades caracterizadas por episodios recurrentes y espontáneos de fiebre e inflamación sistémica, en ausencia de infección, autoanticuerpos o células T específicas para antígenos (Ags) propios (autorreactivas)¹⁻³. Estas condiciones se deben a mutaciones en genes que codifican para proteínas que son claves en la regulación de la respuesta inflamatoria innata y se consideran como inmunodeficiencias primarias^{2,4}.

Debido a su naturaleza genética, la mayoría de estos trastornos suelen iniciarse en la niñez, en algunos casos dentro de las primeras horas de vida y muy rara vez comienzan en la edad adulta, ya que solo el 10 % de los enfermos tendrán los primeros síntomas antes de los 30 años de edad⁵⁻⁸. Muchos de estos pacientes tienen algún familiar de primero o segundo grado con síntomas similares^{9,10}.

Dentro de los DAI se encuentran los síndromes periódicos asociados a criopirina o CAPS, (siglas en inglés: *cryopyrin-associated periodic syndrome*), los cuales engloban un espectro de trastornos hereditarios raros, de herencia autosómica dominante (AD), con penetración variable, aunque también se han encontrado casos con penetración *de novo*¹¹. Estos incluyen tres enfermedades, inicialmente descritas como entidades clínicas independientes: el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS); el síndrome de Muckle-Wells (MWS) y el síndrome crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular (CINCA, siglas en inglés, también conocido como NOMID)^{5, 12, 13}, con una prevalencia estimada de 1-2/millón de habitantes⁹.

Las enfermedades que comprenden los CAPS representan un espectro clínico de diferentes mutaciones, con ganancia de función, de un gen denominado NLRP3 o CIAS1 que codifica para la proteína criopirina, la cual tiene un importante función en el ensamblaje del complejo multiproteico molecular llamado inflamasoma, de ahí que estos desórdenes sean también conocidos con el nombre de criopirinopatías^{5,12}. El inflamasoma no es un orgánulo intracelular, sino un complejo multiproteico de localización citosólica, no delimitado por ninguna membrana y dinámico, en la medida en que sus componentes se acoplan y desacoplan en función de la presencia o ausencia de determinados estímulos^{14,15}. Este complejo trabaja como una plataforma, cuya activación por diferentes estímulos provoca el clivaje autoproteolítico de la procaspasa-1 a caspasa-1 activa, la cual a su vez, convierte a la pro-IL1 β inactiva en la IL1 β madura (activa), que es crucial en la inflamación sistémica debido a su capacidad para inducir la expresión de un gran panel de genes proinflamatorios y actuar en varios órganos blanco¹⁶⁻¹⁹.

En este trabajo de revisión, se describe la etiopatogenia de estas entidades, sus principales características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento, con la finalidad de lograr una mejor comprensión y manejo, lo que permitirá un diagnóstico precoz de estas enfermedades y una mayor calidad de vida de los pacientes afectados.

ETIOPATOGENIA

La inflamación debe ser un proceso controlado, ya que las alteraciones en los mecanismos que participan en esta, están asociados con fenómenos inmunopatológicos que modifican el desarrollo normal de muchas funciones vitales. En su control participan numerosos elementos, entre los que se encuentra la familia de citocinas IL-1, cuyo miembro más representativo es la IL-1 β . A diferencia de otras citocinas la producción de IL-1 β requiere de la maduración proteolítica promovida por los inflamasomas^{20, 21}.

La IL-1, la primera citocina descubierta en los años 80 del siglo pasado¹ es crucial en la regulación de los procesos inflamatorios, inductora poderosa de fiebre, inflamación, angiogénesis, remodelación tisular y otras características de la respuesta de fase aguda^{22, 23}. Estas citocinas se expresan en el citoplasma como proformas biológicamente inactivas y necesitan ser activadas proteolíticamente por la cisteína proteasa caspasa 1, la cual es una caspasa inflamatoria, procesos que tienen lugar en el interior del inflamasoma, cuyo ensamblaje ocurre en respuesta a productos bacterianos y otras señales exógenas y endógenas de daño^{24, 25}.

Dentro del sistema inmunitario innato existen sensores tanto intracelulares como de la superficie celular. Entre estos se encuentran los receptores tipo NOD (NLRs) que son proteínas intracelulares involucradas en vías de señales inflamatorias. Los NLRs forman parte del inflamasoma, los cuales usualmente contienen receptores tipo NOD, una proteína adaptadora llamada ASC y caspasa-1 como proteína proinflamatoria^{16,17,20}. El inflamasoma mejor caracterizado es el NLRP3, también conocido como criopirina, cuya activación induce cambios conformacionales que llevan finalmente a la producción incrementada de varias citocinas inflamatorias^{20-22, 26}.

La desregulación de esta cascada se puede producir por mutaciones en los genes que codifican para componentes del inflamasoma, sus vías de interacción, o ambos, lo que conduce a escenarios autoinflamatorios¹. La presencia de mutaciones en el gen NLRP3, localizado en el cromosoma 1q44, que genera una criopirina hiperfuncionante, es la base molecular de los CAPS. Esta criopirina mutada, con ganancia de función, es la responsable de la producción incrementada y no regulada de varias citocinas proinflamatorias, entre las que se destaca la IL-1 β ^{12, 14, 27, 28}. Esta citocina se libera del citoplasma y desencadena una respuesta inflamatoria, que incluye la producción de reactantes de fase aguda por el hígado, la inducción de fiebre a través del centro termorregulador en el hipotálamo, estimula la activación de linfocitos y neutrófilos y actúa también sobre el hueso, lo que provoca resorción ósea y daño del cartílago, es decir, se produce un estado de hiperinflamación^{2, 14, 26}. La producción excesiva de la citocina proinflamatoria IL-1 β por criopirinas mutantes es la principal responsable de los síntomas autoinflamatorios en los CAPS y de la cronicidad que caracteriza a estos síndromes²⁹⁻³¹.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de los CAPS constituyen el espectro de gravedad de la enfermedad, con características fenotípicas que se solapan pero que pueden separarse sobre la base de las manifestaciones orgánicas y la forma de comienzo de los síntomas. Todas tienen un patrón de herencia AD y comparten un mismo mecanismo molecular. El FCAS es la forma más leve, el MWS es la forma intermedia, mientras que el NOMID/CINCA es la más grave.^{32, 33} Clínicamente se caracterizan por *rash* tipo urticariano, fiebre periódica, inflamación a nivel del sistema nervioso central (SNC), artropatía, manifestaciones oculares y riesgo de amiloidosis como complicación a largo plazo. Aproximadamente el 20 % de los pacientes fallecen alrededor de los 20 años de edad en los casos más graves^{2, 34}.

Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS)

El FCAS (MIM (Mendelian Inheritance Men) 120100), también conocido como urticaria familiar por frío es la entidad que da comienzo al espectro de los CAPS, con el pronóstico más favorable de todas las criopirinopatías, cuyas primeras descripciones se realizaron en 1940^{4, 35-38}. Es una enfermedad hereditaria que afecta al 50 % de la descendencia, cuya prevalencia es desconocida y no se ha comprobado predominio con respecto al sexo^{36, 37}.

El principal desencadenante de esta enfermedad es la exposición al frío que va seguida por una sintomatología clínica episódica que incluye erupción cutánea, fiebre, artralgia y conjuntivitis^{35, 39}. Otros factores que pueden provocar los episodios inflamatorios son: la inmersión en agua, exposición al aire, los ambientes con aire acondicionado y los cambios bruscos de temperatura. Los primeros síntomas aparecen entre los 10 min y 8 horas después de la exposición con duración

aproximada de 3 días y los pacientes pueden presentar múltiples episodios durante el año ⁴⁰.

El *rash* cutáneo (presente en el 100 % de los casos) es de aspecto urticariforme, en forma de placas eritematosas que a veces confluyen, por lo general no dolorosas ni pruriginosas, aunque con sensación de quemazón. La localización más frecuente es en las extremidades y en la cara, puede persistir hasta por 12 horas y los síntomas son de mayor intensidad en los adultos jóvenes ⁴¹.

A nivel articular destacan las poliartalgias que afectan principalmente las pequeñas articulaciones de las manos, rodillas y tobillos. Menos frecuentemente aparecen en articulaciones de los pies, muñecas y codos. Se ha descrito conjuntivitis en el 84 % de los pacientes y otras manifestaciones oculares como visión borrosa y dolor ocular. Otros síntomas descritos son las náuseas, cefalea, sudoración y astenia. La amiloidosis en esta entidad es bastante infrecuente ^{2,13, 40}.

Síndrome de Muckle-Wells (MWS)

El MWS (MIM 191900) fue descrito por vez primera en 1962 por los doctores Muckle y Wells en una familia de Derby Shire (Reino Unido) ^{2, 42}. Es la forma intermedia de los CAPS y se caracteriza por episodios de inflamación de 2-5 días de duración que recurren con una frecuencia de 6 a 8 por año. Se inicia en la infancia, aunque en ocasiones el diagnóstico se realiza en la edad adulta, momento en que ya han aparecido complicaciones típicas de la enfermedad ^{32, 33, 35, 43}. Este síndrome se ha descrito solo raramente en individuos no caucásicos ¹¹.

Entre las manifestaciones clínicas se destaca el *rash* cutáneo en edades tempranas de la vida, descrito por algunos autores en el 100 % de los pacientes estudiados en una misma familia y que generalmente es el primer síntoma que aparece. Es un *rash* maculopapular migratorio de tipo urticariforme, no prurítico, a veces confluyente, localizado en el tronco, las extremidades y con menor frecuencia en la cara, con una duración de 5 a 24 horas. En el examen histológico de las lesiones se puede apreciar inflamación dérmica, con infiltración neutrofílica perivascular. El término de pseudourticaria es utilizado por algunos autores para describir la erupción del MWS ^{11, 33, 44, 45}.

Estas lesiones cutáneas se asocian con fiebre recurrente, escalofríos, sudoración, vómitos, dolor abdominal, mialgias, conjuntivitis y artralgias. Las manifestaciones articulares pueden aparecer hasta en el 75 % de los pacientes y se presentan como artralgias difusas o artritis, habitualmente mono u oligoarticular que afecta principalmente las rodillas, tobillos, hombros y pequeñas articulaciones de las extremidades. La poliartritis suele ser asimétrica, no erosiva ni deformante ^{11, 43, 46}.

La manifestación ocular más frecuente es la conjuntivitis recurrente, generalmente bilateral, aunque en un caso de la literatura revisada se describió uveítis anterior aguda grave ⁴⁷. En estos pacientes pueden encontrarse algunas manifestaciones neurológicas como cefalea crónica e irritabilidad, debidas a hipertensión endocraneana, que guarda relación con una meningitis crónica aséptica leve, con papiledema bilateral ^{11, 40, 43}.

La sordera neurosensorial progresiva es una complicación mucho más temprana que la amiloidosis y aparece por lo general en la edad pediátrica, descrita en el 60 % de los casos afectados, la que puede considerarse como la manifestación clínica que define a este síndrome. Se debida a inflamación crónica del órgano de Corti con atrofia del nervio coclear ^{11, 40, 41, 48,49}. Otra complicación tardía es la amiloidosis secundaria, presente hasta en el 25 % de los enfermos, manifestada casi siempre

como un síndrome nefrótico por depósito renal de amiloide debido a los procesos inflamatorios recurrentes y no controlados. Esta complicación grave aparece por lo general en la tercera década de la vida y puede llevar al fallo renal ^{29, 41, 48, 50-52}.

En el MWS se han descrito algunas dismorfias como cuello corto y baja estatura. Otros síntomas asociados, menos frecuentes comprenden: retraso mental ligero, cistinuria, pericarditis (muy rara), ictiosis, hipertrichosis, hiperpigmentación, así como úlceras orales y genitales ^{40, 41, 49, 53}.

Síndrome crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular (CINCA/NOMID)

El CINCA/NOMID (MIM 607115) fue identificado por Prieur y Griscelli en 1981 como una entidad clínica independiente, quienes la diferenciaron de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de inicio sistémico y es el fenotipo clínico más grave en el espectro de los CAPS, pero solo el 60 % de los pacientes tienen una mutación conocida en el gen NLRP3 ^{46, 54}. Esta enfermedad se caracteriza por un estado inflamatorio persistente que puede presentar exacerbaciones a lo largo del tiempo, sin que se pueda identificar un factor desencadenante ^{13, 41, 55}.

Las manifestaciones clínicas ocurren a nivel de la piel, articulaciones, ojo y SNC; los niños afectados tienen una *facies* típica (dismorfia facial) caracterizada por prominencia frontal que da aspecto de frente abombada, implantación baja del cuero cabelludo, filtro largo, nariz en silla de montar e hipoplasia medio facial, además de dedos en maza. Los rasgos faciales son similares en todos los pacientes afectados, aunque entre ellos no haya ningún grado de consanguinidad ^{2, 46, 53, 56, 57}.

Las manifestaciones cutáneas que se observan en forma de exantema urticariforme generalizado, están presentes en el 100 % de los casos desde el nacimiento o en las primeras horas de vida (en algunos casos dentro del útero materno) y es la presentación inicial característica del NOMID, que histológicamente aparece como un infiltrado celular dérmico constituido principalmente por neutrófilos ^{35, 41, 45, 46, 58}. Posteriormente aparecen las características clínicas más graves del síndrome: articulares, neurológicas y oculares. Las primeras son muy variables y pueden ser desde leves, en forma de artralgiyas difusas y ocasionalmente artritis recurrentes que no dejan secuelas permanentes; hasta artritis grave que conlleva a una artropatía deformante, de carácter bilateral, con predominio de la articulación de la rodilla, que son consecuencia del sobrecrecimiento de metáfisis y epífisis con osificación precoz de la rótula, este signo es un hallazgo característico de esta entidad. La artropatía típica del NOMID suele encontrarse en el 50 % de los casos. También pueden afectarse las articulaciones distales de manos y pies, lo que conduce a la aparición de contracturas musculares, miembros acortados, grandes deformidades articulares y un retraso del crecimiento normal. En los estudios radiológicos articulares se aprecia una imagen típica "en miga de pan" ^{2, 45, 46, 57, 59}.

Las manifestaciones neurológicas, presentes en el 100 % de los enfermos, son debidas a las afectaciones que sufre el SNC. Las más frecuentes son el desarrollo de meningitis crónica aséptica, que puede ocasionar cefalea, vómitos e irritabilidad; hipertensión endocraneana con la aparición de papiledema uni o bilateral; aumento de volumen de los ventrículos cerebrales y grados variables de celularidad en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Otros síntomas y signos neurológicos incluyen: retraso mental, convulsiones, hidrocefalia, atrofia cerebral y retraso en el cierre de las fontanelas ^{46, 54, 60-62}. Aproximadamente el 80 % de los pacientes no tratados desarrollan enfermedad ocular que se manifiesta como conjuntivitis, uveítis anterior y posterior, con pérdida de la visión, por atrofia del nervio óptico ^{45, 48}.

Aunque no en todos, en muchos pacientes con CINCA/NOMID el pronóstico a largo plazo es devastador por el desarrollo de sordera neurosensorial, la afectación de la visión y el empeoramiento de los síntomas y signos relacionados con el SNC ^{13, 53}.

DIAGNÓSTICO DE LOS CAPS

El diagnóstico de los síndromes hereditarios de fiebre periódica, de los cuales forman parte los CAPS, constituye un desafío. Por su baja frecuencia y reciente identificación, es habitual el retraso en el diagnóstico. Debe hacerse hincapié en una buena historia clínica, antecedentes familiares y étnicos, registro de los episodios y examen físico ^{22, 63-65}.

Los CAPS deben sospecharse cuando se observan las lesiones características de la piel, los episodios típicos de fiebre periódica, las manifestaciones oculares, musculoesqueléticas y el involucramiento del SNC ⁶⁶.

A diferencia del resto de los síndromes que comprenden los CAPS, en el FCAS no existen manifestaciones articulares severas ni auditivas y es muy infrecuente la aparición de amiloidosis secundaria ^{46, 67}. De forma característica los signos y síntomas de esta enfermedad se desencadenan por exposición al frío ^{36, 37, 39}.

En el MWS, aunque no existen criterios diagnósticos establecidos para esta entidad, es importante considerar la tríada referida en la literatura de: *a)* episodios recurrentes de fiebre, *rash* urticariforme, artralgias asociadas a dolor abdominal y conjuntivitis, *b)* sordera neurosensorial progresiva y *c)* amiloidosis secundaria, pero estas últimas aparecen más tardíamente ^{40, 46, 52}. El diagnóstico se confirma por el hallazgo de una mutación en el gen CIAS1. Otros hallazgos de laboratorio incluyen trombocitopenia, anemia y niveles incrementados de reactantes de fase aguda ^{13, 48, 68, 69}.

En el CINCA/NOMID el diagnóstico descansa en una adecuada sospecha clínica y en las pruebas genéticas confirmatorias ⁴¹. La aparición temprana del *rash* urticariforme, casi siempre presente desde el nacimiento, los rasgos dismórficos faciales, la artropatía severa y las manifestaciones del SNC ayudan a establecer el diagnóstico ^{2, 13, 45, 46, 60}. Se encuentran hallazgos de laboratorio no específicos, presentes también en otros DAI como la anemia, trombocitosis, leucocitosis moderada y marcadores inflamatorios elevados como la proteína C reactiva (PCR) y otros reactantes de fase aguda ^{59, 70}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Varias condiciones clínicas pueden aparecer inicialmente como DAI, entre estas, infecciones ocultas o recurrentes, inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes atípicas o enfermedades neoplásicas. Si estos ataques persisten por un tiempo mayor de un año, especialmente si están asociados con una historia familiar de fiebre periódica, la posibilidad de síndrome hereditario de fiebre periódica (SHFP) debe tomarse en consideración ^{3, 31}.

El FCAS debe distinguirse de la urticaria adquirida por frío, que es autolimitada, esporádica, más frecuente en adultos jóvenes, donde la prueba del cubito de hielo es positiva, mientras que en el FCAS siempre es negativa. En este último, el infiltrado que

aparece en las biopsias de piel es a predominio de neutrófilos, en contraste con el infiltrado típico de eosinófilos y linfocitos que se observa en la urticaria adquirida ^{45, 71, 72}.

Respecto a los CAPS, el diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente entre las 3 enfermedades que engloba este síndrome ^{2, 13, 40}. Si bien es cierto que el FCAS comparte con el MWS y el NOMID las manifestaciones cutáneas de aspecto urticariforme con otros síntomas de carácter sistémico, la ausencia de artritis deformante y de manifestaciones neurológicas y auditivas, junto a la escasa presentación de amiloidosis, permiten descartar estas entidades ^{2, 13, 40}.

Debe hacerse también el diagnóstico diferencial con aquellos pacientes con MWS donde se ha descrito mayor sensibilidad al frío, la humedad y el estrés, pero los episodios de inflamación no guardan relación con un factor desencadenante, como sucede en el FCAS ^{32, 43}.

Se debe diferenciar el MWS del FCAS por el comienzo de los episodios inflamatorios en la edad escolar y su duración, que es menor de 24 horas. Se descarta el NOMID por la ausencia de las características clínicas ya descritas, propias de esta grave enfermedad, articulares, neurológicas, auditivas, con los rasgos dismórficos típicos del síndrome ^{2, 40}.

Además, debe hacerse el diagnóstico diferencial con otros SHFP, como la fiebre mediterránea familiar (FMF), el síndrome de hiper IgD (HIDS) y el síndrome asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS). Las características propias de estos síndromes como el exantema no urticariano, serositis, linfadenopatías y otras manifestaciones clínicas guían hacia este tipo de DAI ^{37, 40, 73}.

Por último, es importante tomar en consideración los síndromes de solapamiento en diferentes miembros de una misma familia afectados por CAPS. El diagnóstico definitivo y confirmatorio de estas criopirinopatías se hace por el estudio genético, donde se comprueba la mutación del gen CIAS1 ^{13, 37, 74}.

TRATAMIENTO DE LOS CAPS

La función clave de la criopirina en la liberación de la IL-1 β sugiere el criterio racional de implementar terapias anti-IL-1 para el tratamiento de los CAPS. La administración de drogas como anakinra, canakinumab y riloncept muestra un efecto marcado sobre el control de las manifestaciones inflamatorias, clínicas y de los parámetros de laboratorio en estos síndromes. Si bien la eficacia es sostenida, para los fenotipos más graves se requiere de un ajuste de las dosis a utilizar ^{75- 77}.

- **Anakinra:** agente biológico antagonista del receptor de IL-1, bloquea al receptor de IL-1 y reduce por tanto la actividad tanto de la IL-1 α como de la IL-1 β . Se administra en dosis de 1-2 mg/kg/día por vía subcutánea (s/c). Dosis estándar: 100mg/ 24h en adultos y 1mg/kg/24h en niños. Tiene como efecto colateral que puede provocar hinchazón dolorosa en el sitio de inyección ^{13, 16, 66}.

- **Canakinumab (ACZ-885):** es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado, IgG anti-IL-1 β , desarrollado por Novartis AG (Basel Switzerland), que es capaz de neutralizar la actividad de la IL-1 β humana, a la cual se une con elevada afinidad y especificidad, lo que evita la interacción de esta citocina con su receptor. Se administra por vía s/c, en dosis de 150 mg en pacientes con más de 40 kg de peso o 2 mg/kg en aquellos cuyo peso oscila entre 15 y 40 kg cada 8 semanas. Se obtienen

excelentes respuestas clínicas de instauración rápida. Por lo general es mejor tolerado por los pacientes que la anakinra (2-7 días) ⁷⁸⁻⁸⁰.

- **Rilonacept (Arcalyst)**: proteína de fusión dimérica, que bloquea las acciones biológicas de las citocinas IL-1 α , IL-1 β e IL-1 Ra. Se administra semanalmente por vía s/c. Es el primer tratamiento probado para el FCAS y el MWS y además, el primero en una nueva línea de drogas designadas para el bloqueo de la IL-1 con actividad prolongada. Su uso en los pacientes afectados por CAPS se ha asociado con una disminución en la actividad de la enfermedad, así como con la normalización de la PCR y del amiloide sérico incrementados ^{41, 81, 82}.

Además del uso de estos tratamientos en las 3 entidades que comprenden los CAPS, en el FCAS deben indicarse medidas para evitar la exposición al frío. El uso de corticosteroides y de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como el Naproxeno o el Ibuprofeno tienen eficacia variable. Los antihistamínicos no han demostrado ser eficaces en esta enfermedad ^{13, 45, 83}.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cantarini L, Lopalco G, Cattalini M, Vitale A, Galeazzi M. Interleukin-1: Ariadne's Thread in Autoinflammatory and Autoimmune Disorders. *IMAJ*. 2015;17(4):93-97.
2. Meorin SM, Espada G, Rose C. Enfermedades autoinflamatorias en pediatría. *Arch. Argent. Pediatr*. 2013;111(3):237-43.
3. Hinojosa-Azaola A, Alcocer- Varela J. enfermedades autoinflamatorias: una mirada a la inmunidad innata y su patología. *Rev Inv Clin*. 2012;64(5):477-86.
4. Jiménez Treviño S, Ramos Polo E. De la fiebre periódica a los síndromes autoinflamatorios. *Bol Pediatr*. 2011;51(4):194-203.
5. Federici S, Caorsi R, Gattorno M. The autoinflammatory diseases. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13602. Doi: 10.4414/smw.2012.13602.
6. Hausmann JS, Dedeoglu F. Autoinflammatory diseases in pediatrics. *Dermatol Clin*. 2013;31(3):481-94. doi: 10.1016/j.det.2013.04.003.
7. Lachmann HJ. Autoinflammatory syndromes as causes of fever of unknown Origin. *Clin Med*. 2015;15(3):295-8.
8. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, Woo P, Koné-Paut I, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: The Eurofever experience. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1177-82.
9. Lery R, Gerard L, Kuemmerle-Deshler J, Lachmann HJ, Koné-Paut I, Cantarini L, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis* 2015 Nov;74(11):2043-9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204991

10. Zeff A, Spalding S. Autoinflammatory síndromes: Fever is not always a sign of infection. *CCJM*. 2012;79(8):569-81.
11. Abdulla MC, Aleingal J, Hawkins PN, Mohamed S. Muckle-Wells syndrome in an Indian family associated with NLRP3 mutation. *J Post Med*. 2015;61(2):120-2.
12. Bozkurt Y, Demir A, Erman B, Gül A. Unified Modeling of Familial Mediterranean Fever and Cryopyrin Associated Periodic Syndromes. *Comput Math Methods Med* 2015;2015:893507. doi:10.1155/2015/893507.
13. Antón J. Síndromes periódicos asociados a criopirina. *Protoc diegn ter Pediatr* 2014;1:211-17.
14. Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinical review series; focus on autoimmflamatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Immunol*. 2012;167(3):382-90.
15. Mankan AK, Kubarenko A, Hornung V. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases. Inflammasomes: Mechanisms of activation. *Clin Exp Immunol*. 2011;167(3):369-81.
16. Jéru I, Amselen S. [Inflammasome and interleukin-1]. *Rev Med Intern*. 2011;32(4):218-24. doi: 10.1016/J.revmed.2010.02.013.
17. Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes: guardians of cytosolic sanctity. *Immunol Rev* 2009;227(1):95-105. doi: 10. 1111/J. 1600-065X.2008.00730.X.
18. Heymann MC, Rösen-Wolff A. Contribution of the inflammasomes to autoinflammatory diseases and recent mouse models as research tools. *Clin Immunol*. 2013;147(3):175-84. doi: 10.1016/J. Clin.2013.01.006.
19. Beer HD, Contassot E, French LE. The inflammasomes in autoinflammatory diseases with skin involvement. *J Invest Dermatol*. 2014;134(7):1805-10. doi: 10.1038/jid.2014.76.
20. Dinarello CA. IL-1: discoveries, controversies and future directions. *Eur J Immunol*. 2010;40(3):599-606.
21. Hernández López JC, Urcuqui Inchima S. Activación y regulación del inflammasoma NLRP3 en las enfermedades infecciosas. *IATREIA*. 2012;25(4):380-7.
22. Peñaranda Panda E, Spirel Bejerano N, Restrepo JF, Rondón-Herrera F, Millán A, Gamarra Iglesias A. Enfermedades autoinflamatorias. *Rev Colomb Reumatol*. 2010;17(2):86-95.
23. Martiron F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:229-65.
24. Martiron F, Tschopp J. inflammatory caspases and inflammasomes master switches of inflammation. *Cell Death Differ*. 2007;14(1):10-22.

25. Martiron F, Gaide O, Pétrilli V, Mayor A, Tschopp J. NALP inflammasomes: a central role in innate immunity. *Semin Immunopathol.* 2007;29(3):213-29.
26. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med.* 2014;65:223-44. doi: 10.1146/annurev-med-061512-150641.
27. González de Dios J. Síndromes periódicos asociados a criopirina y canakinumab. 2011. [citado 2015 Ago 10]. Disponible en: <http://www.pediatribasadaenpruebas.com/2011/08/sindromes-periodicos-asociados.html>
28. Aróstegui JI. Pathophysiological mechanisms underlying cryopyrin associated periodic syndromes: genetic and molecular basis on the inflammasome. *Med Clin (Barc).* 2011;136 Suppl 1:22-8. Doi: 10.1016/s0025.7753(11)70005-7.
29. Kuemmerle-Deschner JB, Lohse P, Koetter I, Dannecker GE, Russ F, Ummenhofer K, et al. NLRP3 E3 11k mutations in a large family with Muckle-Wells syndrome description of a heterogeneous phenotype and Response to treatment. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R 196.doi: 10.1186/ar 3526.
30. Saito MK. CAPS: Cryopyrin-associated periodic Syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2011;34(5):369-77.
31. Hernández P. Enfermedades Autoinflamatorias (EAI) en Pediatría. *Rev Med Clin Condes.* 2012;23(4):473-83.
32. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, Mc Dermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum.* 2004;50:607-12.
33. Farasat F, Aksentijevich I, Toro JR. Autoinflammatory diseases: clinical and genetic advances. *Arch Dermatol.* 2008;144(3):392-402.
34. Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kizawa T, Kanetaka T, Miyamae T, et al. An approach to the patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS): A new biologic response modifier, canakinumab. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2012;35(1):23-9.
35. Rigante D, Cantarini L. Monogenic autoinflammatory syndrome at a dermatological level. *Arch Dermatol Res.* 2011;303:375-80. doi: 10.1007/s00403-011-1134.z
36. Hoffman HM, Wanderer AA, Boride DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: Phenotype and genotype of autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:615-20.
37. Shpall RL, Jeffer EWB, Hoffman HM. A case familial cold autoinflammatory syndrome confirmed by the presence of a CIAS1 mutation. *Br J Dermatol.* 2004;150:1028-54.
38. Davis Bk, Went H, Ting JP. The inflammasome NLRs in Immunity, Inflammation and Associated Diseases. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:707-39.

39. Hedrich CM, Bruck N, Paul D, Hahn G, Gahr M, Rosen-Wolff A. "Mutation negative" familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) in an 8-years-old boy: clinical course and functional studies. *Rheumatol Int* 2012;32(9):2629-36. doi: 10.1007/s00296-011-2019-3.
40. Calvo Peñadés I, López Montesinos B, Marco Puche A. Síndrome de Muckle-Wells y síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío. *Med Clin (Barc)*. 2011;136 (Supl 1):16-21.
41. Jesus AA, Oliveira JB, Hilário MO, Terreri MT, Fujihira E, Watase M, et al. Pediatric hereditary autoinflammatory syndromes. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86 (5):353-66. doi:10.2223/JPED.2015
42. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness, and amiloidosis: a new heredo-familial syndrome. *QIM*. 1962;31:235-48.
43. Laquerre T, Viteoq O, Angier-veber P, Goldenberg A, Patoz P, Frebourg T. A criopyrin-associated periodic syndrome with joint destruction. *Rheumatol*. 2007;46:700-16.
44. Haas N, Kuster W, Zuberbier T, Henz BM. Clinical and laboratory investigations. Muckle-Wells syndrome: clinical and histological skin finding compatible with air urticaria in a large kindred. *Br J Dermatol*. 2004;151:99-104.
45. Neven B, Prieur AM, Quartier did Maire P. Cryopyrinopathies: Update on pathogenesis and treatment . *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4:481-9.
46. Aróstegui J, Yagüe J. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. Parte II: síndromes periódicos asociados a criopirina, granulomatosis sistémicas pediátricas y síndrome PAPA. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(11):429-38.
47. Shakeel A, Gouws P. Muckle-Wells syndrome: another cause of acute anterior uveitis. *Eye*. 2007;21:849-50.
48. Aróstegui JI. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. *Reumatol Clin*. 2011;7(1):45-50.
49. Dode C, Le Du N, Cuisset L, Letorneur F, Berthelot JM, Vaudour G, et al. New mutation responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold Urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet*. 2002;70:1498-506.
50. Kuemmerle- Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN, Koetter I, Lohse P, Ummenhofer K, et al. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1 blocking regimens. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):R64.
51. Kuemmerle- Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, Wittkowski H, Bialkowski A, Tzoribachev N, et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):840-9. doi: 10.1002/art.30149.

52. Duront MA, Marzouk SA, Abdel Halma MR: Report of six cases with Hiperpigmented scleroderma skin lesions. *Int J dermatol.* 2006;45:239-44.
53. De Sancti S, Nozzi M, Del Torto M, Scardapane A, Gaspari S, de Michele G, et al. Autoinflammatory syndrome: diagnosis and management. *Italian J Pediatr.* 2010;36:57.
54. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J Pediatr.* 1981;99:79-83.
55. Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(2):123-31.
56. Calvo Rey C, Soler-Palacín P, Merino Muñoz R, Saavedra Lozano J, Antón López J, Aróstegui JI, et al. Documento de Concenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. *An Pediatr (Barc).* 2011;74:194.e1-194.e16.
57. Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(2):123-31.
58. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence of genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID). *Arthritis Rheum.* 2002;46:3340-8.
59. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:577-609.
60. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence of genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID). *Arthritis Rheum.* 2002;46:3340-8.
61. Prieur AM. A recently recognized chronic inflammatory disease of early onset characterized by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:103-6.
62. Neven B, Callebaut I, Prieur AM, Feldmann J, Bodemer C, Lepore L, et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood.* 2004;103:2809-15.
63. Masters S, Simon A, Aksentijevich I, Kastner D. Horror autoinflammaticus: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Diseases. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:621-68.
64. Rigante D, Capoluongo E. The plodding diagnosis of monogenic autoinflammatory diseases in childhood: from the clinical scenery to laboratory investigation. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(5):783-91.

65. Ozen S, Frenkel J, Ruperto N, Gattorno M, Eurofever Project. The Eurofever Project: toward better care for autoinflammatory diseases. *Eur J Pediatr*. 2011;170(4):445-52.
66. Miyamae T. Cryopyrin - associated periodic syndromes: diagnosis and Management. *Pediatr Drugs*. 2012;14(2):109-17.
67. Kastner DL, Brydges S, Hull KM. Periodic fever syndromes. En: Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM, editors. *Primary immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press;2007. p. 367-89.
68. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:74-81.
69. Rigante D. Autoinflammatory syndromes behind the scenes of recurrent fevers in children. *Med Sci Monit*. 2009;15:RA179-87.
70. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med*. 2006;355:581-92.
71. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek M, Altrichtr R, Vieira de Santos S, Mauren M, et al. Acquired cold urticaria: clinical and update on diagnosis and treatment. *Clin Dermatol*. 2007;32:241-5.
72. Jiménez Treviño S, Ramos Polo E. Tratamiento de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS). *Med Clin (Barc)*. 2011;136(Suppl 1):29-33.
73. Johnstone RF, Dolen WK, Hoffman HM. A large kindred with familial cold autoinflammatory syndrome. *Ann Allergy Astma Immunol*. 2003;90:233-7.
74. Maksimovich L, Stineremann J, Caux F, Rovet N, Rovaghe S, Cuisset L, et al. New CIAS 1 mutation and anakinra efficacy in overlapping of Muckle-Wells and familial cold autoinflammatory syndromes. *Rheumatology*. 2008;47:309-10.
75. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P. Treatment of autoinflammatory Diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun 29.
76. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A. Neonatal-onset Multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *NEJM*. 2008;355(8):591-92.
77. Koné-Paut I, Piram M. Targeting IL-1 β in CAPS (cryopyrin associated periodic syndromes): what did we learn? *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):77-80.
78. Church LD, Mc Dermott MF. Canakinumab: a human anti- IL-1 β monoclonal antibody for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6(6):831-41.
79. Curran MP. Canakinumab: in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *Bio Drugs*. 2012;26(1):53-9.

80. Kuemmerle- Deschner JB, Ramos E, Blank N, Roesler J, Felix SO, Jung T, et al. Canakinumab (ACZ 885, a fully human IgG1 anti- IL-1 β Mo Ab) induced sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Arthritis Res Ther.* 2014;13(1):R 34. doi:10.1186/ar3266.

81. Gillespie J, Mathews R, Mc Dermott MF. Rilonacept in the management in cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *J Inflamm Res.* 2010;3:1-8.

82. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2443-52.

83. Gandhi C, Healy C, Wanderer AA, Hoffman HM. Familial atypical cold urticaria: description of a new hereditary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1245-50.

Recibido: diciembre 23, 2015.

Aceptado: mayo 17, 2016.

Dra. Miriam Sánchez Segura . Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Email: rchematologia@infomed.sld.cu