

# Enfermedades Autoinflamatorias: Diagnóstico

Dr. Jordi Yagüe

Unidad de Enfermedades Autoinflamatorias  
Sistémicas y Amiloidosis  
Servicio de Inmunología.  
Hospital Clínic de Barcelona.



# ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Daniel L. Kastner  
NIAMS-NIH

Cell, Vol. 97, 133-144, April 2, 1999, Copyright ©1999 by Cell Press

## Germline Mutations in the Extracellular Domains of the 55 kDa TNF Receptor, TNFR1, Define a Family of Dominantly Inherited Autoinflammatory Syndromes

by mutations in TNF receptors. Autoantibodies are not a general feature of these illnesses or the recessively inherited FMF, and for this reason the term *autoinflammatory* is preferable to *autoimmune* in describing these disorders. Variation in ethnic background, pattern of

Enfermedades caracterizadas por **episodios inflamatorios recurrentes**, que aparecen en ausencia de etiología **infecciosa**, **neoplásica** o **autoinmune** (Ausencia de autoanticuerpos a títulos elevados y de células T antígeno específicas).

# AUTOINFLAMATORIAS: diez años más tarde



Daniel L. Kastner  
NIAMS-NIH



## “IL-1-Mediated Diseases”

- ✓ Síntomas y signos compartidos.
- ✓ Respuestas clínicas y bioquímicas a **agentes bloqueantes de IL-1** (preferentemente **IL-1 $\beta$** ). No respuestas a agentes bloqueantes de TNF.

*Dinarello C. Annu Rev Immunol 2009*

## Autoinflammatory Disease Reloaded: A Clinical Perspective

Daniel L. Kastner,<sup>1,\*</sup> Ivona Aksentijevich,<sup>1</sup> and Raphaela Goldbach-Mansky<sup>1</sup>

Cell 140, March 19, 2010

*“the autoinflammatory diseases are clinical disorders marked by **abnormally increased inflammation**, mediated predominantly by the cells and molecules of the **innate immune system**, with a **significant host predisposition**. Such a definition is broad enough still to include the **Mendelian diseases** that initially stimulated the conception of the autoinflammatory terminology, as well as the **complex disorders** currently under investigation. “Significant host predisposition” might include both hereditary factors and proclivities that are the result of gene-environment interactions, and such a definition would also recognize that there is a **continuum between the autoinflammatory and the autoimmune.**”*

# AUTOINFLAMATORIAS vs AUTOINMUNES

**ENFERMEDADES  
AUTOINFLAMATORIAS**



**SISTEMA INMUNE INNATO**

Neutrófilos

Monocitos-Macrófagos

Citoquinas pro-inflamatorias

**ENFERMEDADES  
AUTOINMUNES**



**SISTEMA INMUNE ADQUIRIDO**

Linfocitos B

Linfocitos T

Autoanticuerpos

## Autoinflammatory Disease Reloaded: A Clinical Perspective

Daniel L. Kastner,<sup>1,\*</sup> Ivona Aksentijevich,<sup>1</sup> and Raphaela Goldbach-Mansky<sup>1</sup>

Cell 140, March 19, 2010

*“the autoinflammatory diseases are clinical disorders marked by **abnormally increased inflammation**, mediated predominantly by the cells and molecules of the **innate immune system**, with a **significant host predisposition**. Such a definition is broad enough still to include the **Mendelian diseases** that initially stimulated the conception of the autoinflammatory terminology, as well as the **complex disorders** currently under investigation. “Significant host predisposition” might include both hereditary factors and proclivities that are the result of gene-environment interactions, and such a definition would also recognize that there is a **continuum between the autoinflammatory and the autoimmune.**”*

# ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

## ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS HEREDITARIAS

- Base Genética. Monogénicas.
- Carácter Familiar
- Enfermedades Minoritarias.
- Etiopatogenia Autoinflamatoria Clásica
- Síndromes de Fiebre Periódica: FMF, TRAPS, HIDS,...

## ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS NO HEREDITARIAS

- Poligénicas. Adquiridas. Multifactoriales. Susceptibilidad
- Enfermedades mas Prevalentes
- Etiopatogenias mixtas
- SoJIA, Still, Gota, Pseudogota, Crohn, .....

# NUEVA PROPUESTA DE CLASIFICACION CLINICA

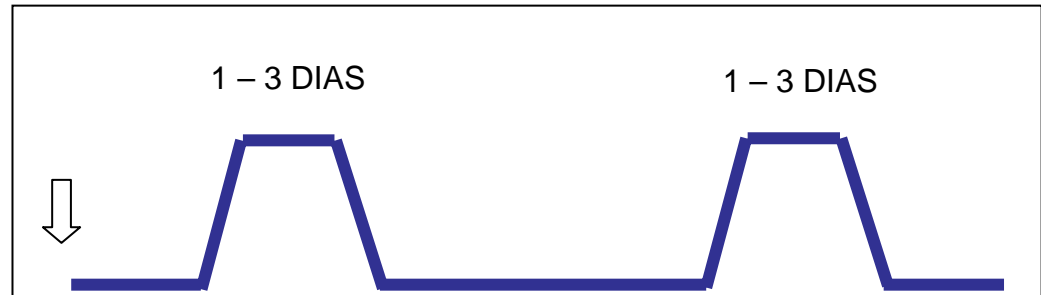
**Table 1. Clinical Classification of Selected Autoinflammatory Diseases**

Disease	Gene (Protein)
Hereditary Recurrent Fevers	
Familial Mediterranean fever (FMF)	<i>MEFV</i> (pyrin)
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	<i>TNFRSF1A</i> (TNFR1)
Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome (HIDS)	<i>MVK</i> (mevalonate kinase)
Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)
Muckle-Wells syndrome (MWS)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)
Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)



# ¿Como se presentan?

Episodios inflamatorios recurrentes y autolimitados:



Fiebre recurrente

Inflamación de serosas: Peritonitis, Pleuritis, Pericarditis

Inflamación sinovial: Artralgias, Artritis

Afectación cutánea

Afectación neurológica. Meningitis, papiledema

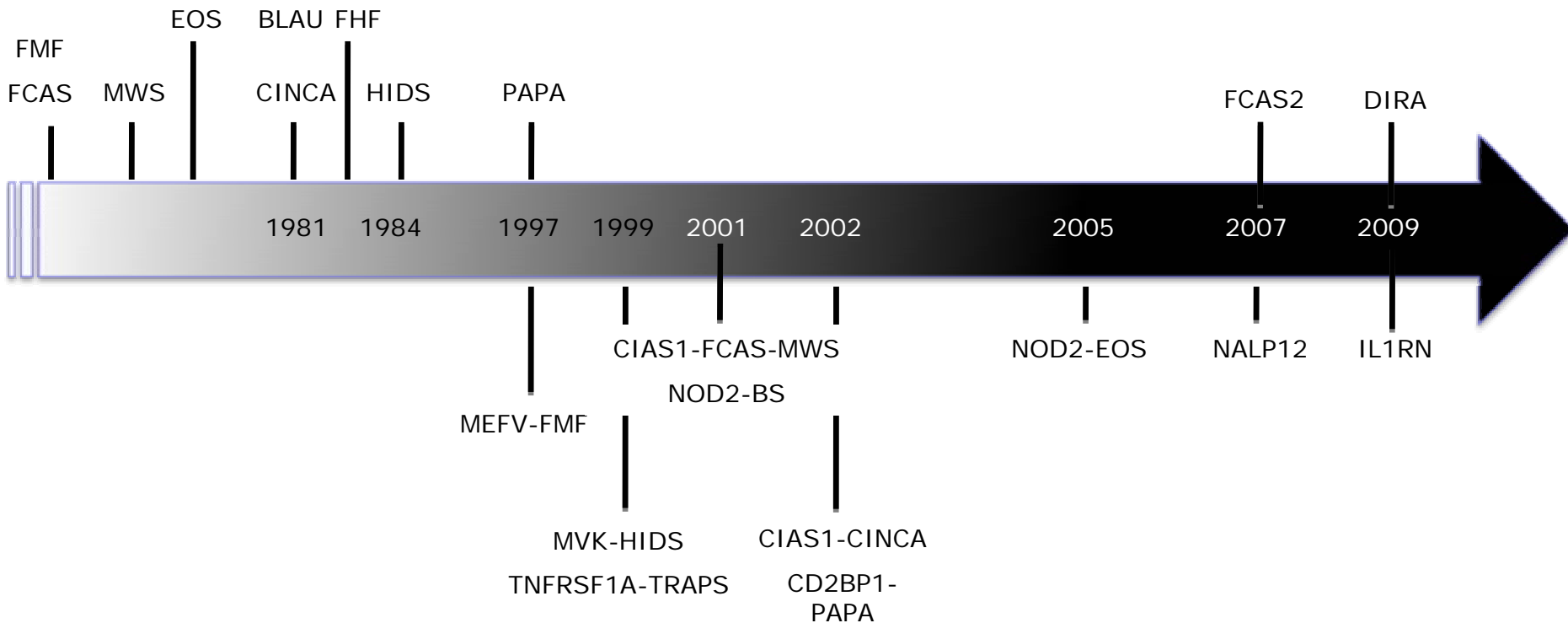
Afectación ocular: Conjuntivitis, uveitis, edema periorbital

Leucocitosis Neutrofilia, Trombocitosis y Anemia

Niveles elevados de reactantes de fase aguda: SAA, PCR y VSG

# CRONOLOGIA

## DESCRIPCIÓN CLINICA



## BASE GENETICA

# DIAGNÓSTICO

**Infecciones**

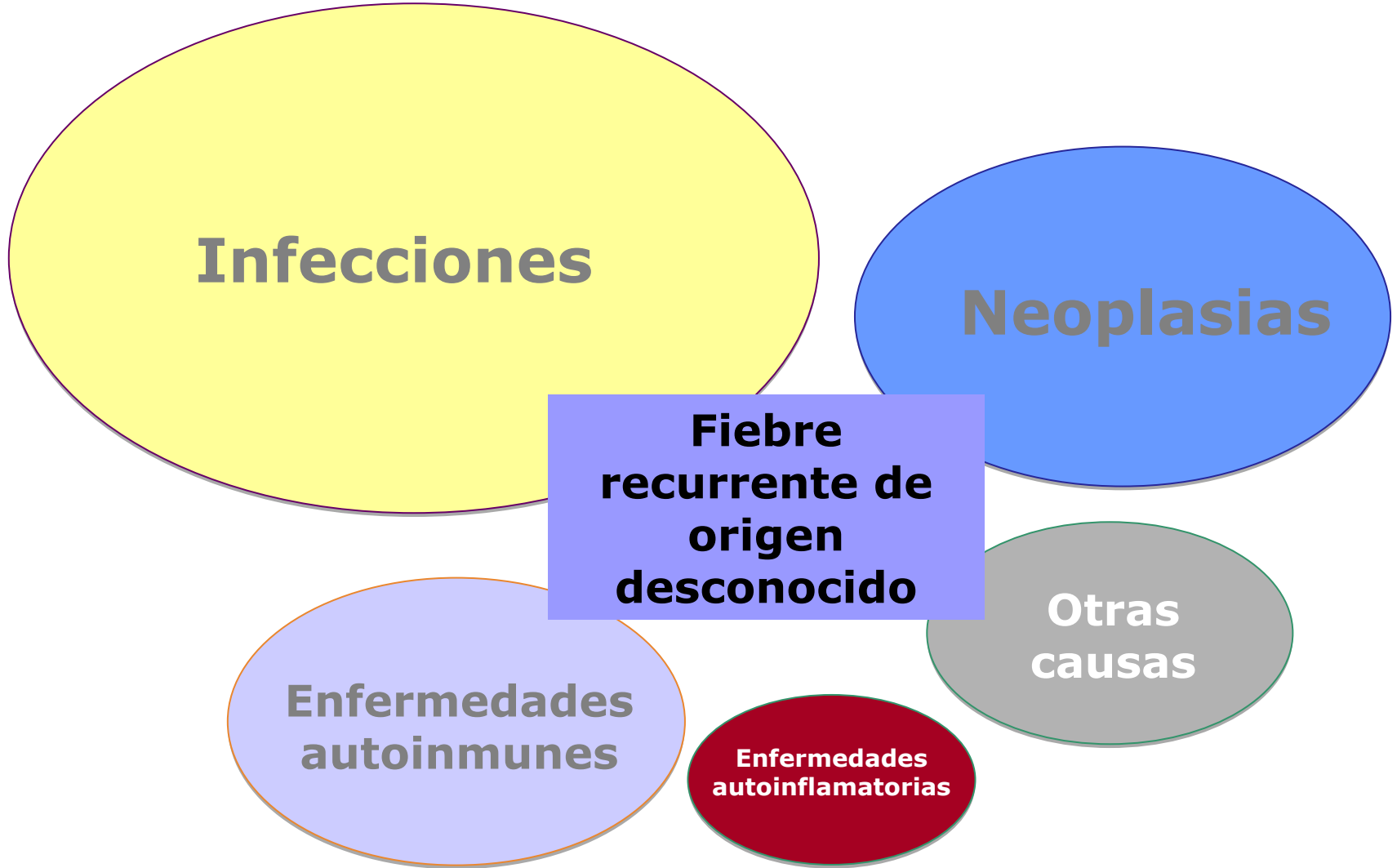
**Neoplasias**

**Fiebre  
recurrente de  
origen  
desconocido**

**Enfermedades  
autoinmunes**

**Otras  
causas**

**Enfermedades  
autoinflamatorias**



# MITOS DIAGNOSTICÓOS: Enfermedades raras

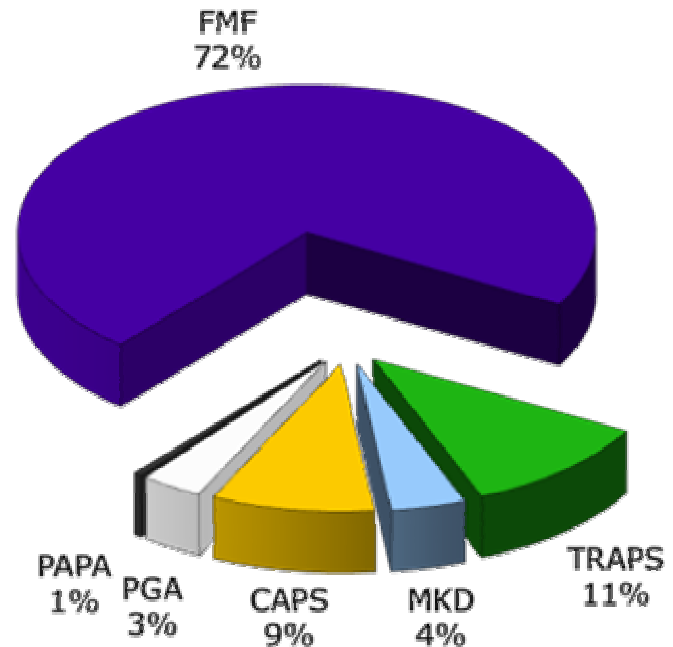
*“Las enfermedades autoinflamatorias son muy poco frecuentes. Es muy improbable que pueda diagnosticar algún caso en mi consulta”*

# MITOS DIAGNOSTICÓS: Enfermedades raras

*“Las enfermedades autoinflamatorias son muy poco frecuentes. Es muy improbable que pueda diagnosticar algún caso en mi consulta”*

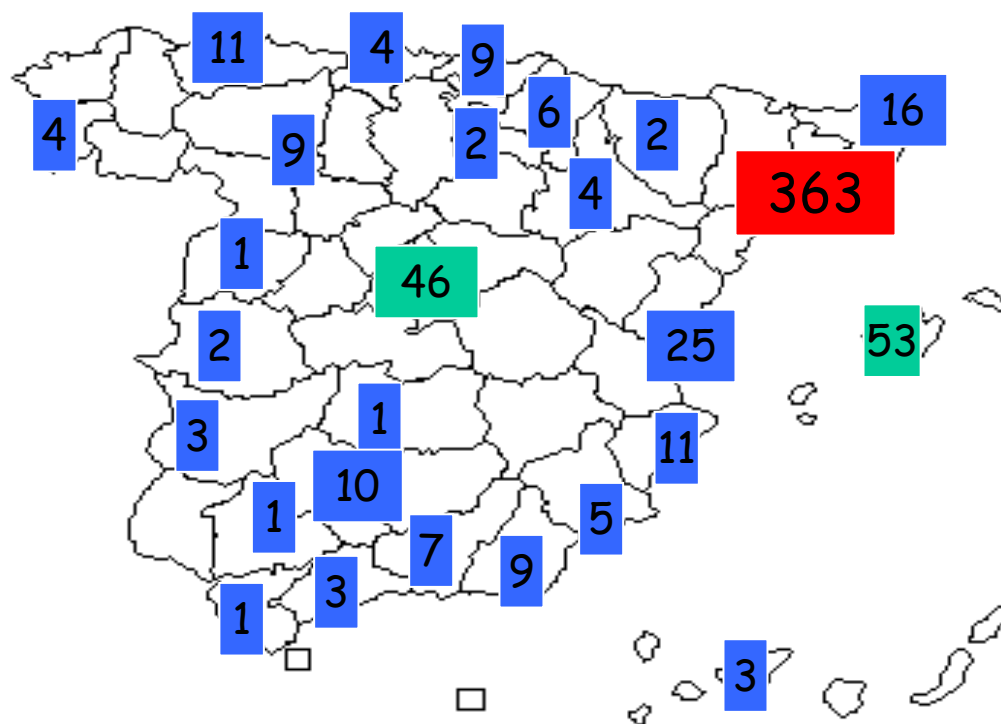
2050 individuos

FMF	350 pacientes
TRAPS	60 pacientes
HIDS	23 pacientes
FCAS	19 pacientes
MWS	13 pacientes
CINCA	7 pacientes
BS/Eo	13 pacientes
PAPA	2 pacientes



# MITOS DIAGNOSTICÓS: Enfermedades raras

*“Las enfermedades autoinflamatorias son muy poco frecuentes. Es muy improbable que pueda diagnosticar algún caso en mi consulta”*



# MITOS DIAGNÓSTICOS: Etnicidad

*“Son enfermedades genéticas que afecta a unas etnias determinadas como la Judía, Árabe, Turca o Armenia y es poco probable detectarlas en pacientes sin antecedentes étnicos de este tipo”*



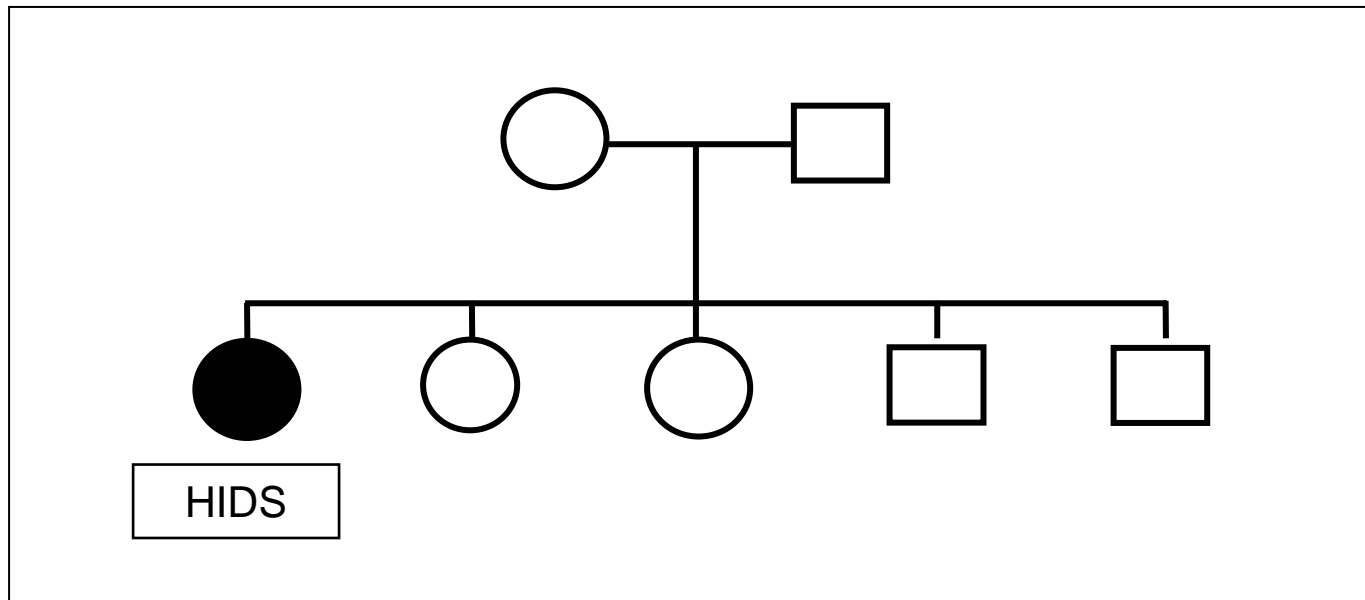


## **MITOS DIAGNOSTICOS: Antecedentes familiares**

*“Las enfermedades autoinflamatorias son enfermedades genéticas que presentan herencia familiar. Es poco probable que si un paciente no presenta antecedentes familiares padezca una de estas patologías.”*

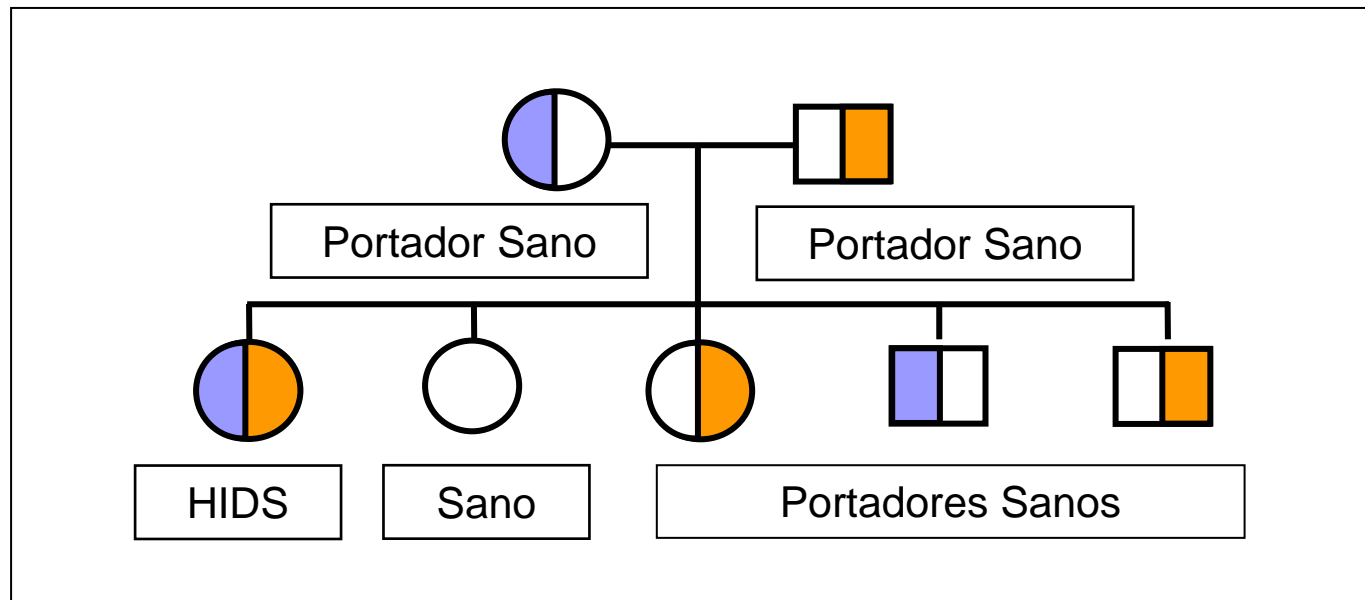
# MITOS DIAGNOSTICOS: Antecedentes familiares

*“Las enfermedades autoinflamatorias son enfermedades genéticas que presentan herencia familiar. Es poco probable que si un paciente no presenta antecedentes familiares padezca una de estas patologías.”*



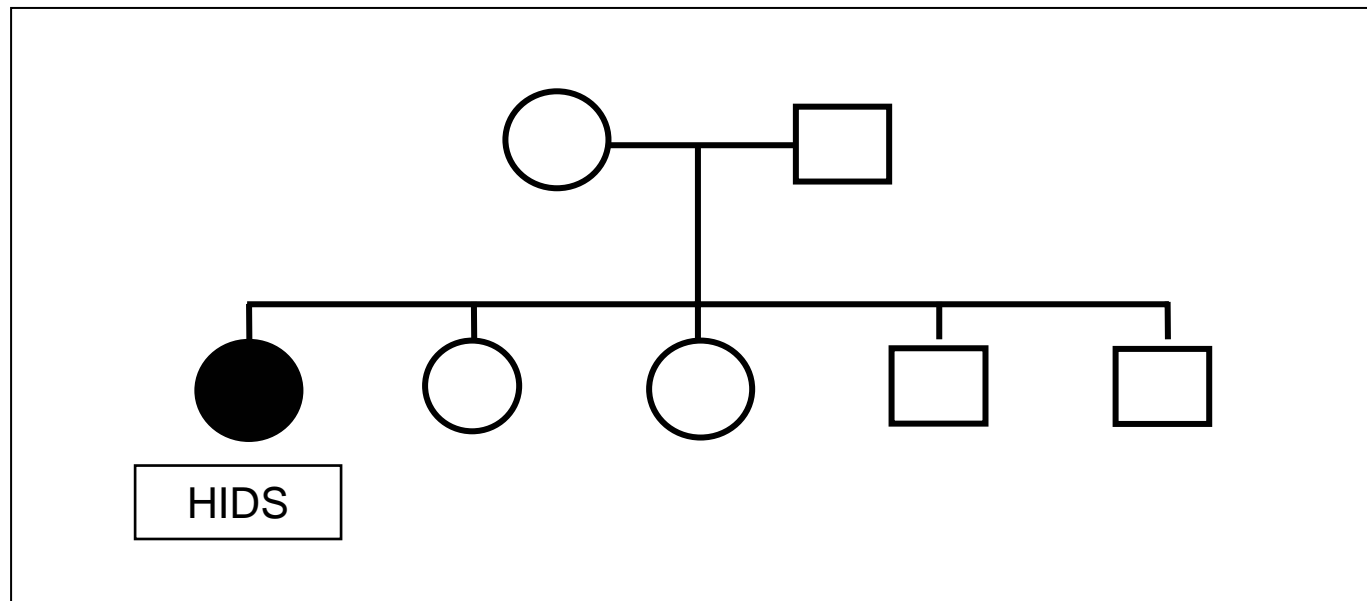
# MITOS DIAGNOSTICOS: Antecedentes familiares

*“Las enfermedades autoinflamatorias son enfermedades genéticas que presentan herencia familiar. Es poco probable que si un paciente no presenta antecedentes familiares padezca una de estas patologías.”*



# MITOS DIAGNOSTICOS: Antecedentes familiares

*“Las enfermedades autoinflamatorias son enfermedades genéticas que presentan herencia familiar. Es poco probable que si un paciente no presenta antecedentes familiares padezca una de estas patologías.”*

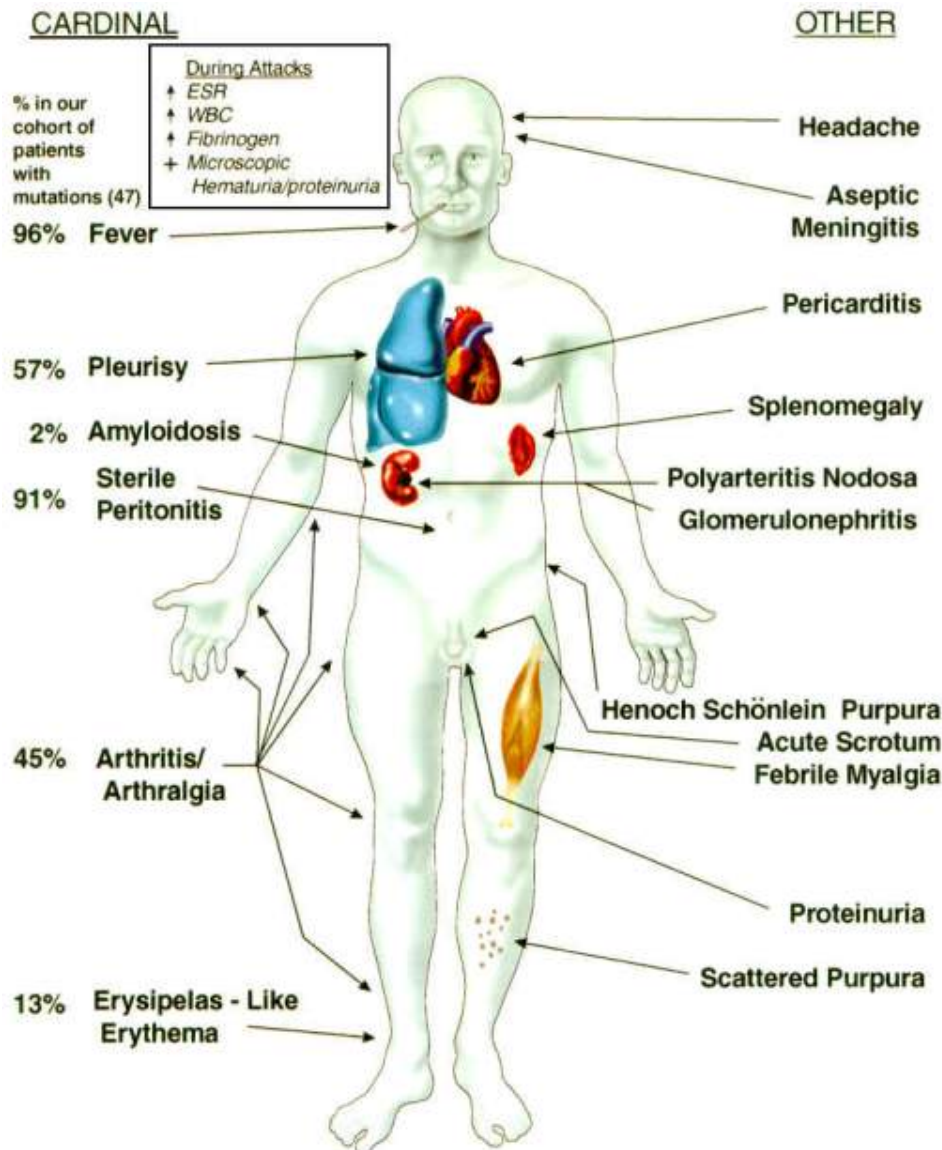


Solo un 10% de los casos estudiados presentan antecedentes familiares

# MITOS DIAGNÓSTICOS: Cuadro Clínico Completo

*“Las enfermedades autoinflamatorias hereditarias son patologías debidas a mutaciones en genes específicos y por tanto la sintomatología de los pacientes es completa y se detectan cuadros floridos”*

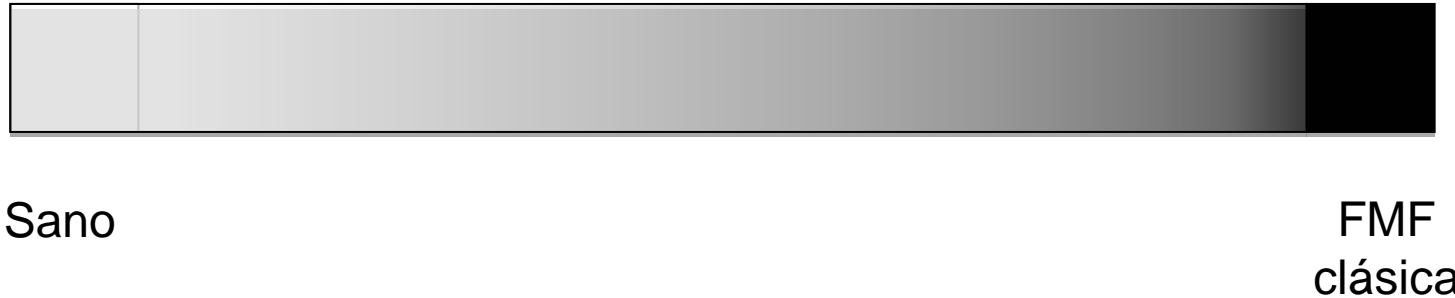
# FIEBRE MEDITERRANEA FAMILIAR. FMF



- Ataques autolimitados de fiebre recurrente. **2-3 días**
- Inflamación estéril de serosas: **Peritonitis**, Artritis, Pleuritis
- Lesiones Cutáneas. Eritema tipo erisipela
- Distribución poblaciones de la cuenca Mediterránea. Xuetas
- **Herencia Autosómica Recesiva**
- Tratamiento con **colchicina (90%)**
- **Amiloidosis** es la complicación más grave.

# MITOS DIAGNÓSTICOS: cuadro clínico completo

## Espectro Clínico de la FMF



### Formas paucisintomáticas

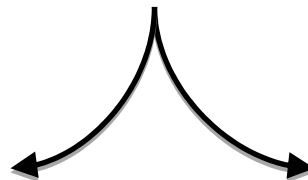
Episodios  
**recurrentes**  
de fiebre  
aislada

Episodios  
**recurrentes**  
de serositis  
aislada

Episodios  
**recurrentes**  
de artritis

Peritoneo

Pericardio



# MITOS DIAGNÓSTICOS: Patología Pediátrica

*“Las enfermedades autoinflamatorias hereditarias son patologías que se dan en las primeras etapas de la vida y por tanto se detectarían en las consultas pediátricas”*



# CAPS. Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina

- Síndromes Urticariformes Hereditarios
- Criopirinopatias
- Subgrupo de enfermedades autoinflamatorias
- Inicio neonatal o temprano en la infancia
- Episodios inflamatorios autolimitados
  - Rash cutáneo urticariforme
  - Fiebre o febrícula
  - Afectación articular característica
  - Afectación neurológica
- Herencia autosómica Dominante
- Mutaciones en el gen *NLRP3* o *CIAS1*
- Urticaria Familiar Fría FCAS, MWS, CINCA/NOMID

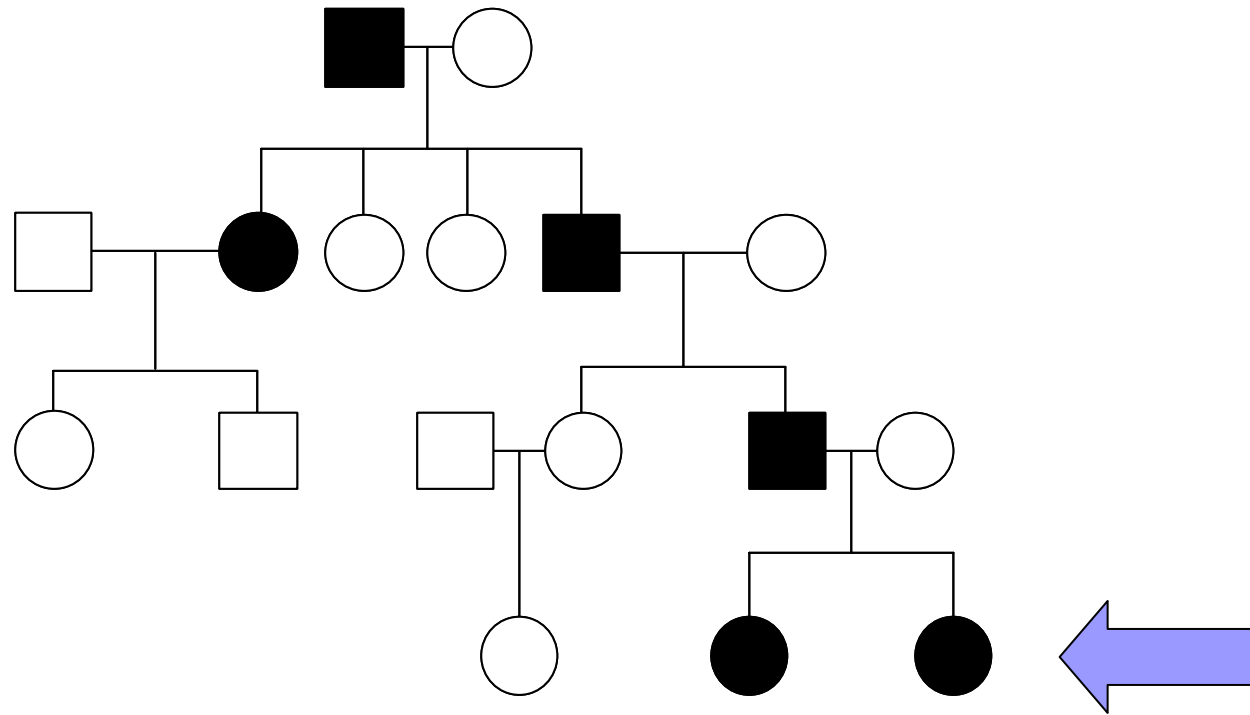
# CASO INDICE 149 URTICARIA FAMILIAR FRIA

- Niña 5 años de edad.
- Inicio de las crisis primeros días de vida
- Episodios de 10-12 horas que se repiten cada 1-2 días.
- **Desencadenadas por exposición generalizada al frío**
- Fiebre, escalofríos.
- Dolor Abdominal y/o Artralgias
- **Placas Eritematosas en manos, cara y extremidades inferiores.**  
**Habones pruriginosos y dolorosos**
- Mal estado general.
- Laboratorio inespecífico
- Mejora con ácido acetil salicílico
- Historia Familiar
- Mutaciones en el gen CIAS1



# CASO INDICE 149 URTICARIA FAMILIAR FRIA

- Patrón de Herencia Autosómica Dominante.
- Antecedentes Familiares en varias generaciones



# Síndrome de Muckle-Wells. MWS

- Síndrome de Muckle Wells. MIM 191900. MWS.
- Muckle TJ and Wells M. 1962
- Síndrome de fiebre periódica
- Artralgia, Urticaria, Dolor abdominal
- **Sordera progresiva.**
- **Amiloidosis**
- Independiente del frío
- Herencia Autosómica Dominante
- Asociada a mutaciones en el gen CIAS1

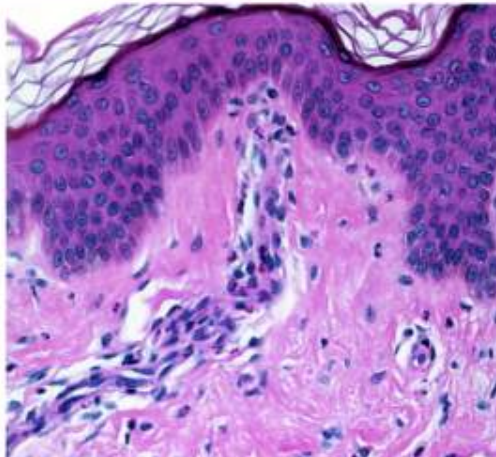
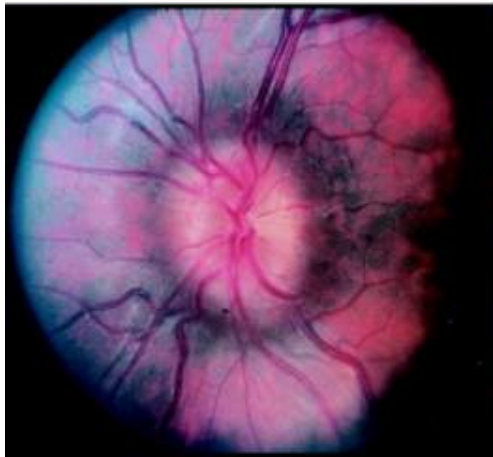
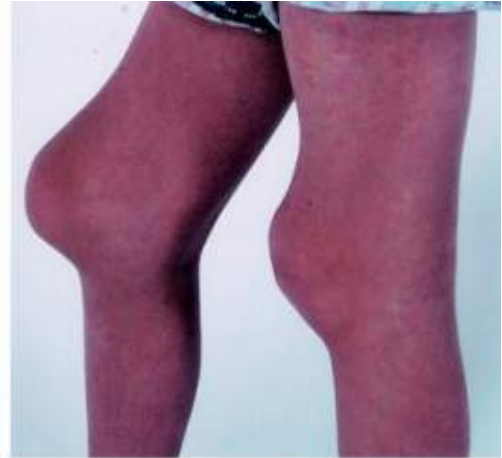


Cortesía Dr Rennebohm

# Diagnóstico Diferencial MWS / FCAS

Síntomas	MWS	UFF
● Urticaria	+	+
● Fiebre moderada	+	+
● Artralgias	+	+
● Sordera progresiva	+	-
● Amiloidosis	+	-
● Dependiente del frío	-	+
● Autosómica Dominante	+	+
● Mutaciones <i>CIAS1</i>	+	+

# CINCA- NOMID

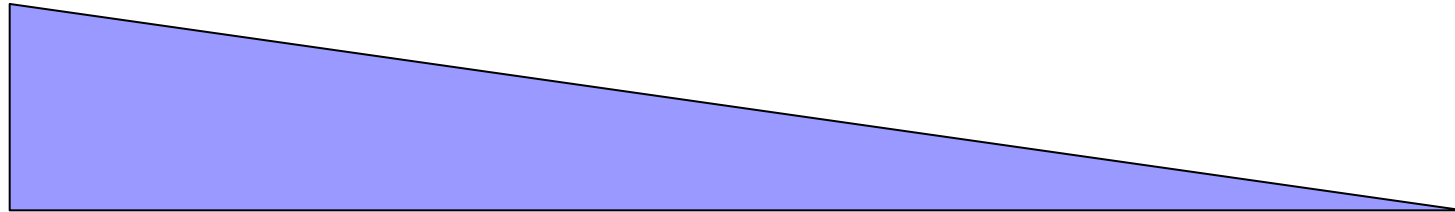


*Ivona Aksentijevich, et al . Arth & Rheum 46, 12 December 2002*

# CAPS : ESPECTRO FENOTIPICO ASOCIADO A CIAS1

+

-



## CINCA

Fiebre  
Exantema  
SNC  
Meningitis Crónica  
Papiledema bilateral  
Artritis Artropatía  
Fascies

SNC  
ARTICULAR

## Sd. Muckle-Wells

Fiebre  
Exantema  
Artralgias  
Artritis  
Conjuntivitis

SORDERA  
NEUROSENSORIAL  
AA AMILOIDOSIS

## FCAS - FCU

Febrícula - Fiebre  
Exantema  
Conjuntivitis  
Disconfort  
Abdominal  
Inducción por el frío

INDUCCION  
POR FRIO

# TRATAMIENTO CON ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE LA IL-1 EN UN CASO PEDIATRICO ESPORÁDICO DE CAPS

VARON 3 AÑOS

OVIEDO

NO HISTORIA FAMILIAR

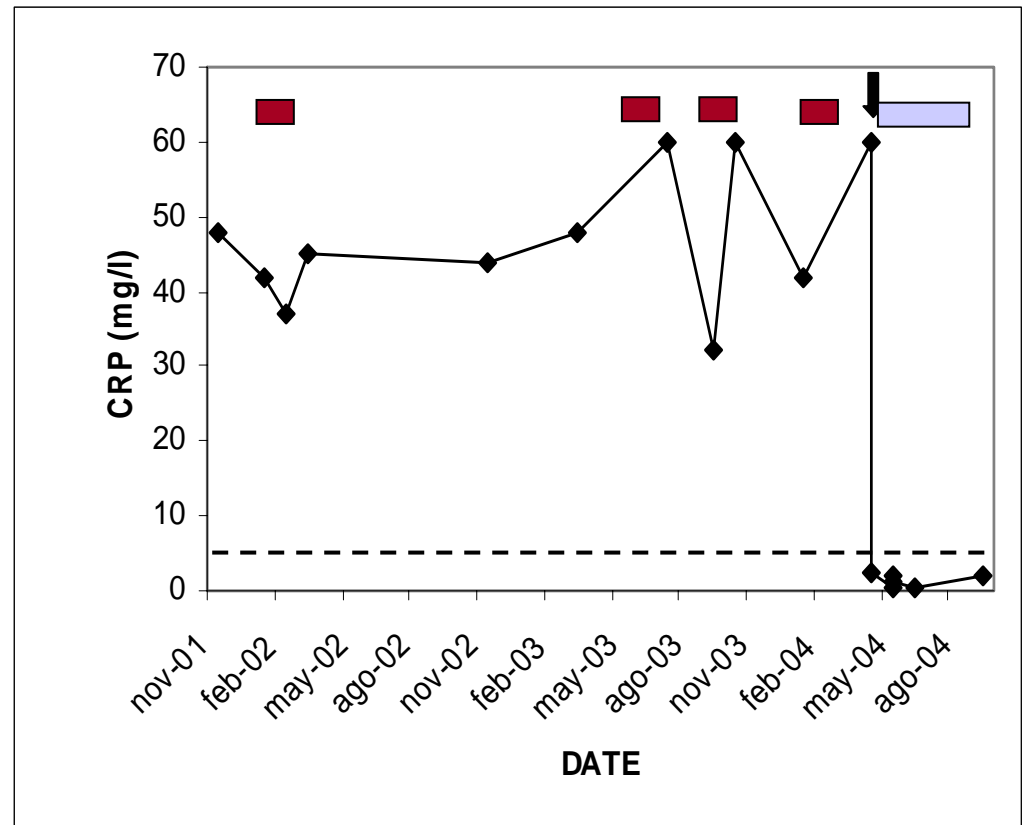
DEBUT 9 MESES.

CAPS/¿MUCKLE-WELLS?

CIAS1 MUTACION: T348M

PACIENTE MAS JOVEN EN  
TTO CON ANAKINRA.

EVOLUCION TRAS 7 MESES.



**OPTIMA RESPUESTA CLINICA. CONTROL DE LA RESPUESTA DE FASE AGUDA**

*Positive clinical and biochemical responses to anakinra in a 3-yr-old patient with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS).*

Ramos E, Arostegui JI, Campuzano S, Rius J, Bousño C, Yagüe J. **Rheumatology** 2005



# Caso : Amiloidosis secundaria de origen desconocido

Paciente de : 71 años de edad

Sin antecedentes familiares

Cistitis hemorrágica grave secundaria a amiloidosis reactiva (tipo AA)

Manifestación principal: Artritis recurrente (“Reumatismo palindrómico”)

No manifestaciones cutáneas

# Caso : Amiloidosis secundaria de origen desconocido

Paciente de : 71 años de edad

Sin antecedentes familiares

Cistitis hemorrágica grave secundaria a amiloidosis reactiva (tipo AA)

Manifestación principal: Artritis recurrente (“Reumatismo palindrómico”)

No manifestaciones cutáneas

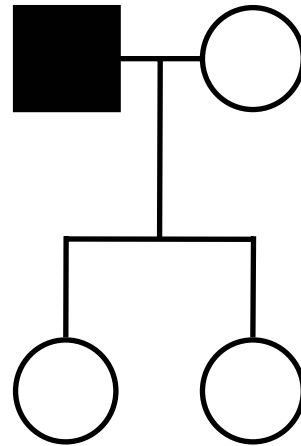
Estudio genético:

- *FMF gen MEFV* Normal
- *TRAPS gen TNFRSF1A* Normal
- *CAPS gen NLRP3* **p.Ala-439-Thr / wt**

Mutación ya descrita:

- Familia francesa (4 generaciones)
- Sd. De Muckle-Wells
- *Dodé C, et al. Am J Hum Genet 2002; 70: 1498*

# Caso Clínico : Sin Antecedentes Familiares



# Caso Clínico : Estudio Familiares

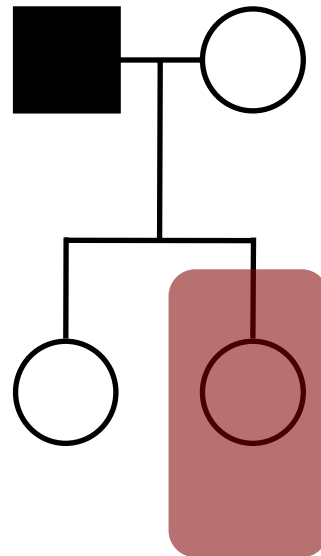
Sordera neurosensorial bilateral

Inicio 18-20 años

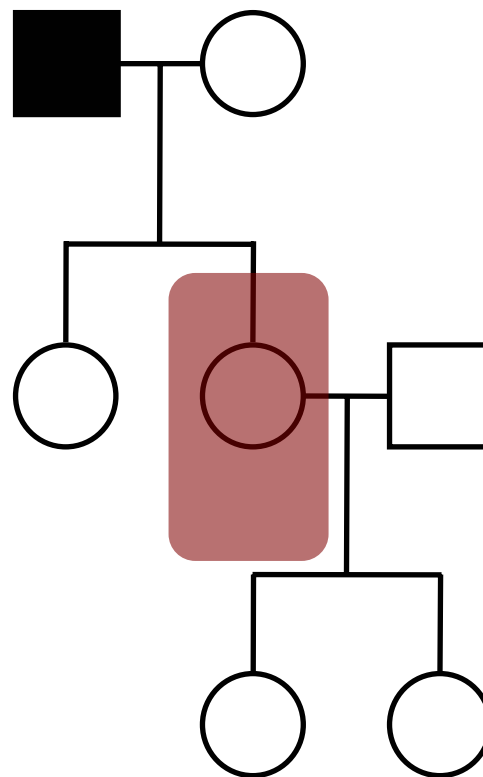
Sin otras manifestaciones clínicas

Estudio genético:

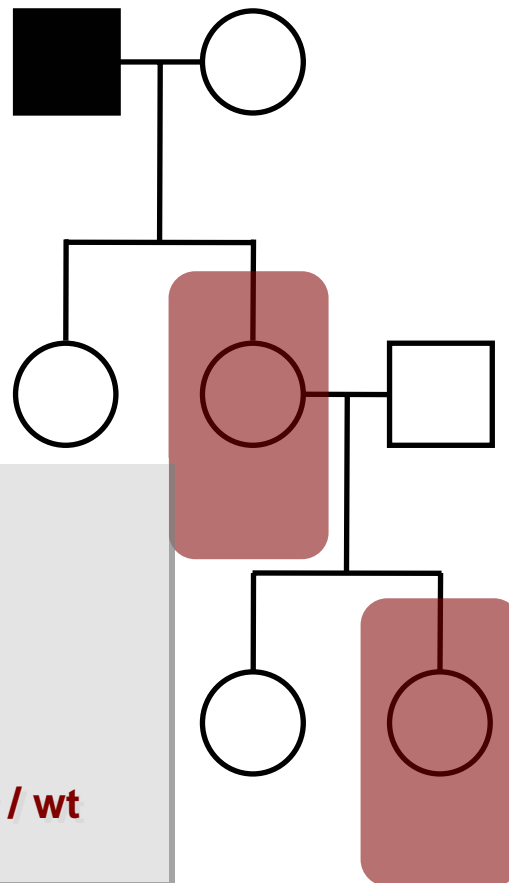
• *NLRP3* **p.Ala-439-Thr / wt**



# Caso Clínico : Antecedentes Familiares



# Caso Clínico : Antecedentes Familiares



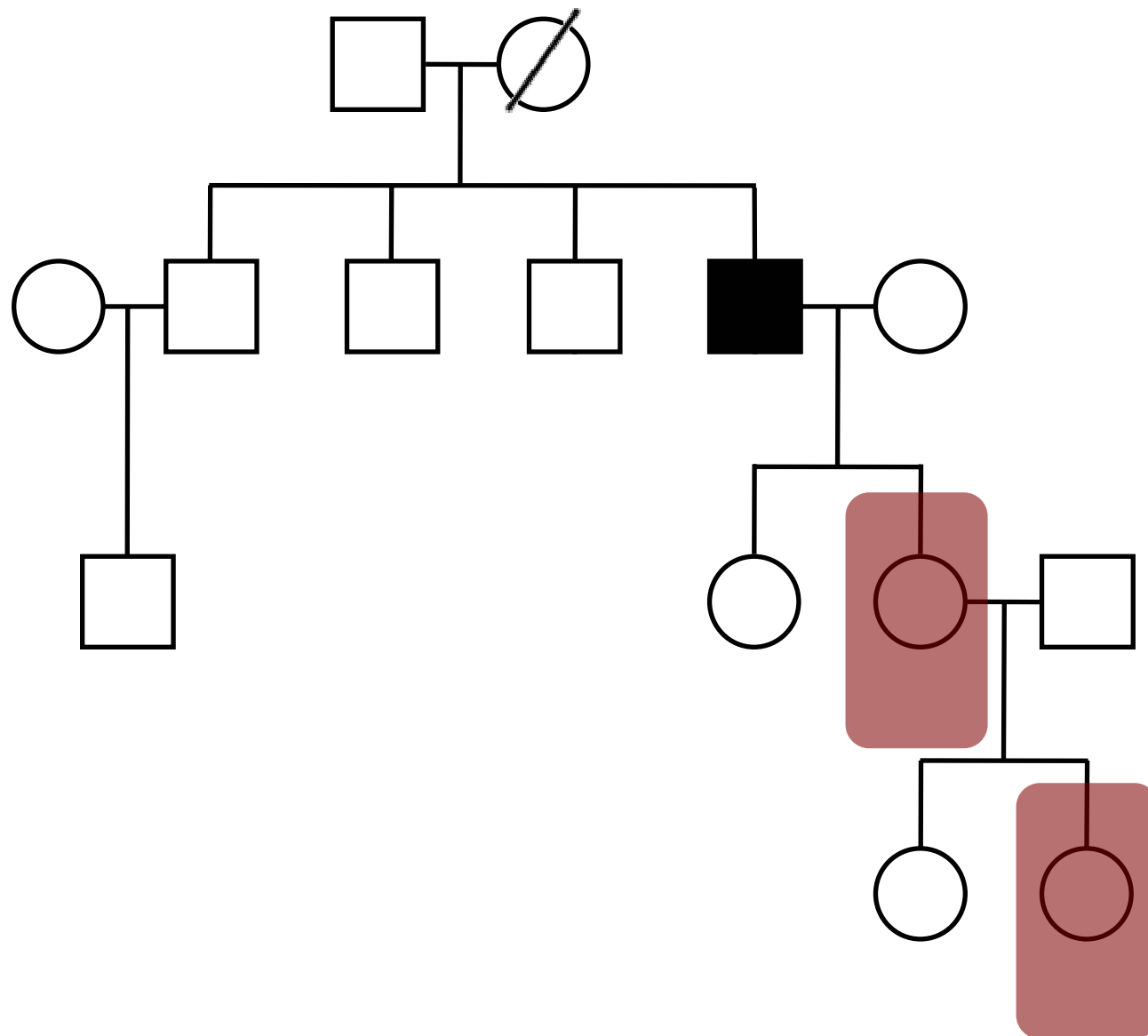
12 años

Asintomática

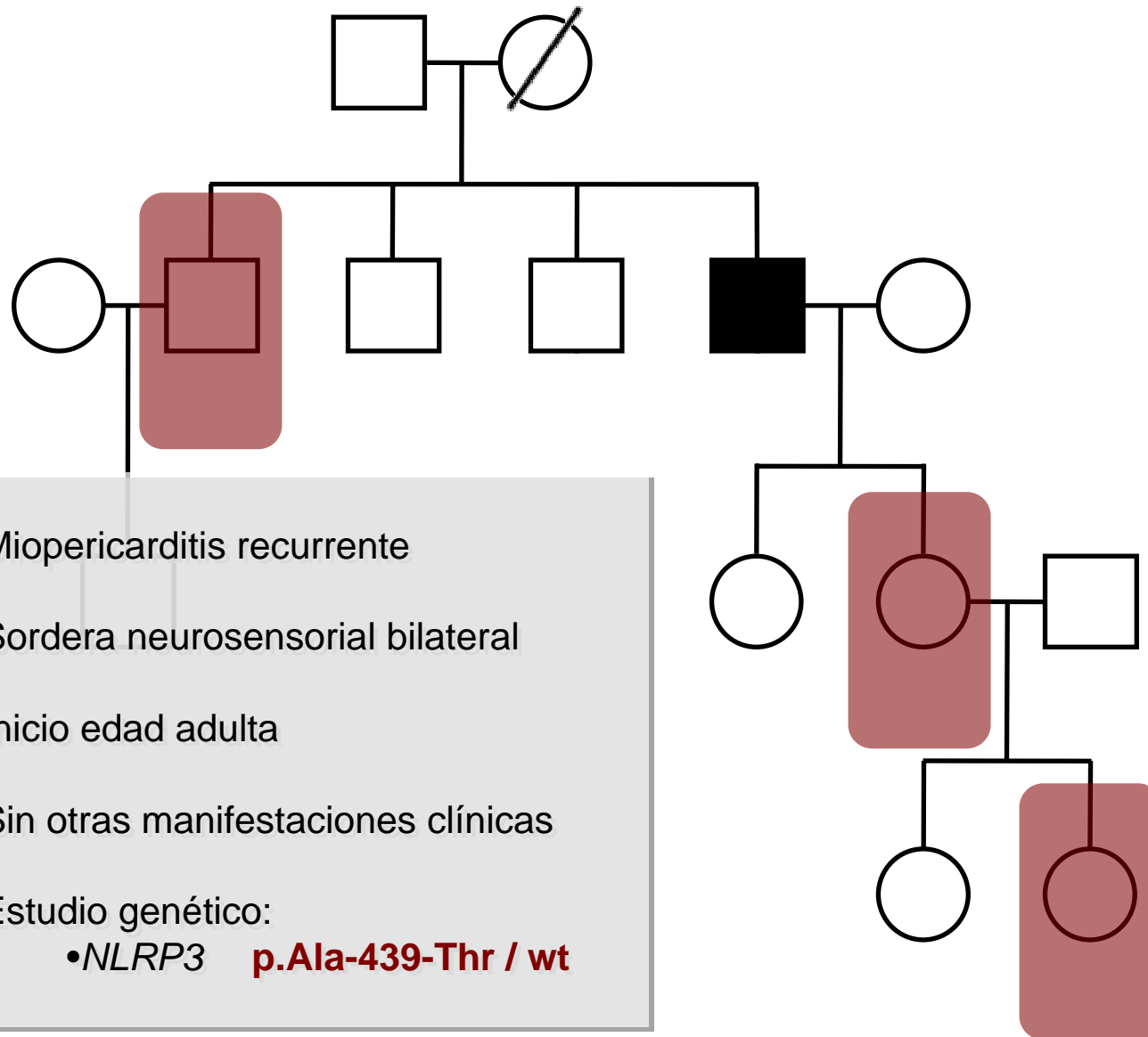
Estudio genético:

•*NLRP3* p.Ala-439-Thr / wt

# Caso Clínico : Antecedentes Familiares

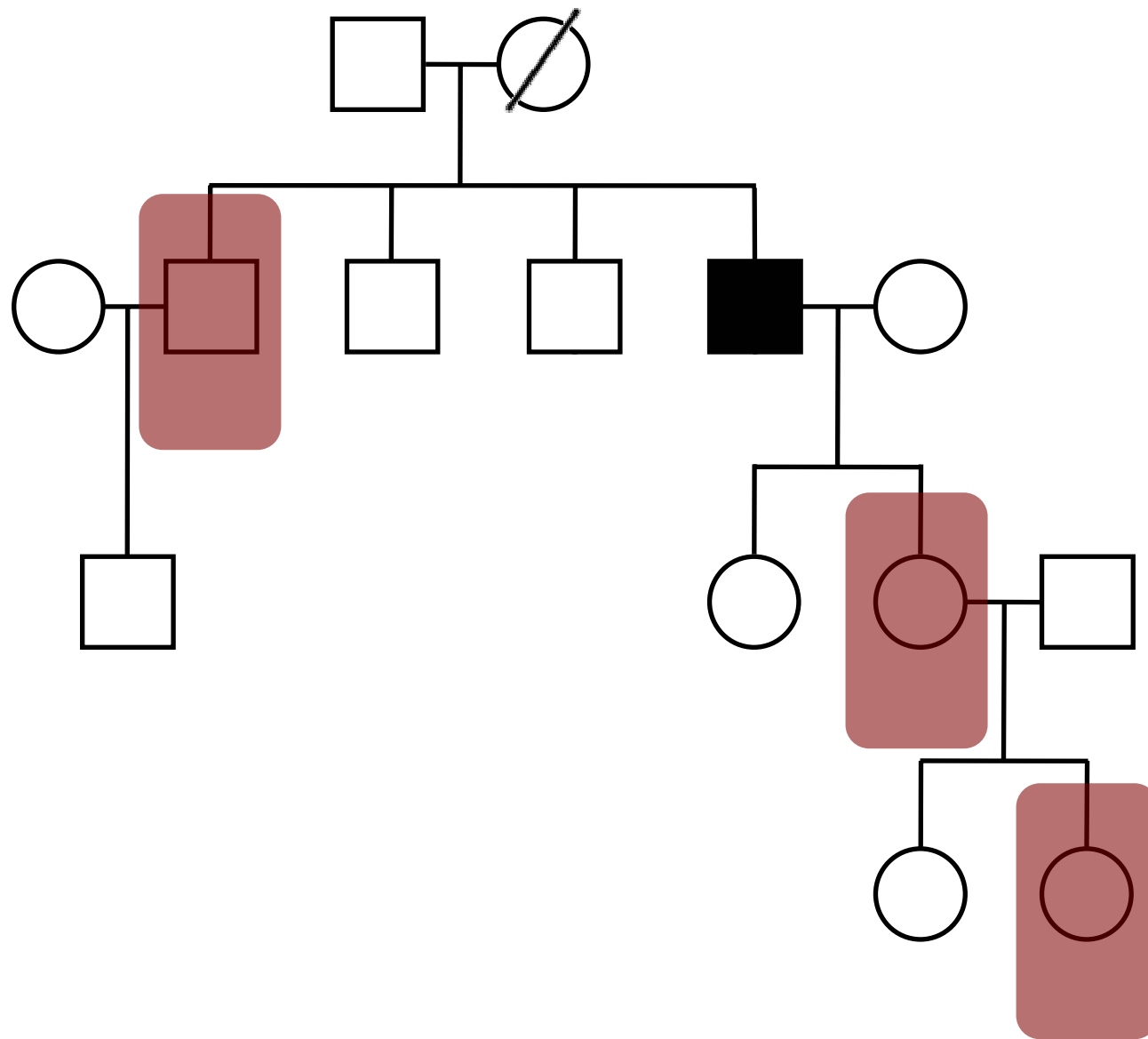


# Caso Clínico : Antecedentes Familiares



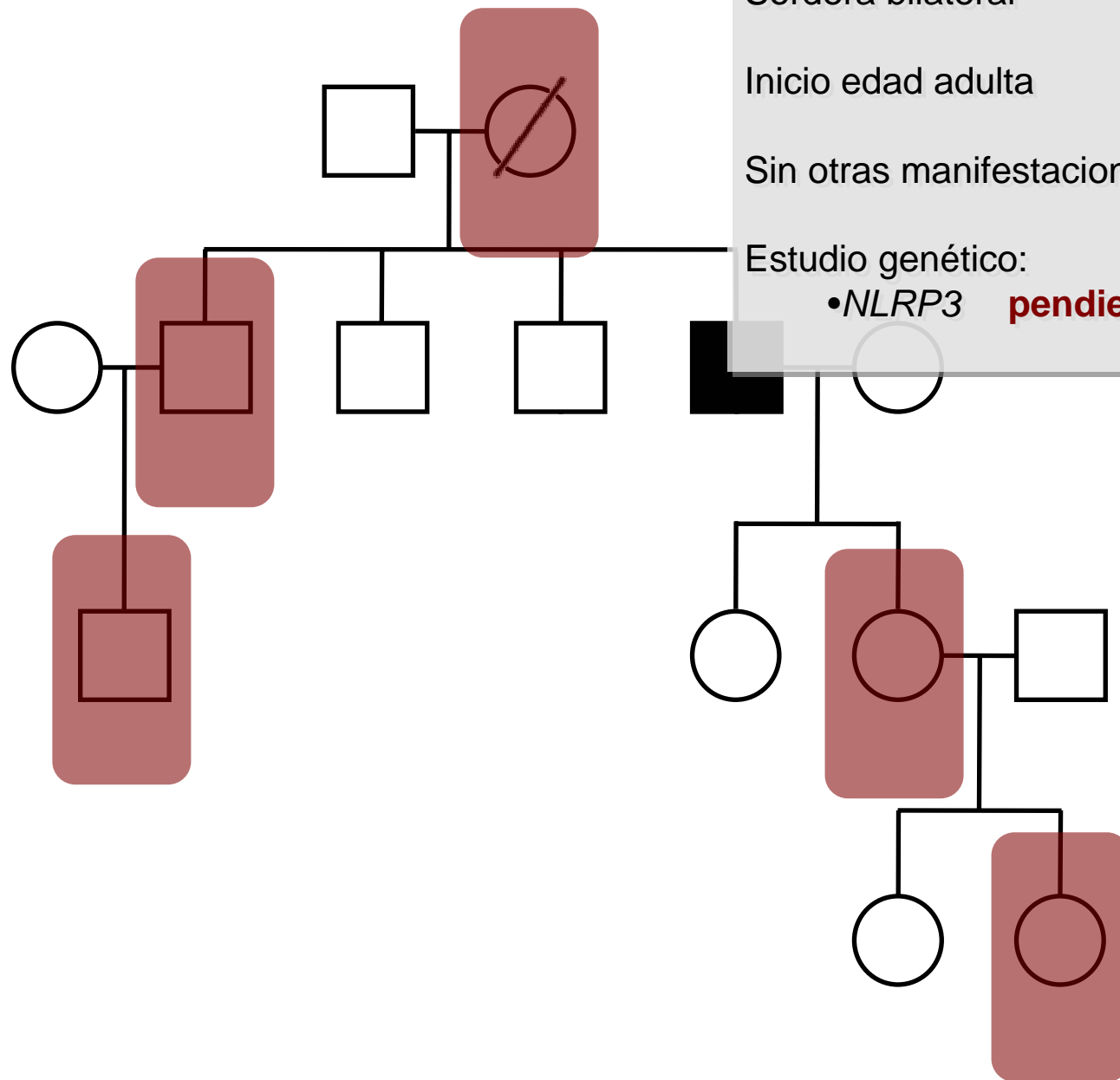


# Caso Clínico : Antecedentes Familiares





# Caso Clínico : Antecedentes Familiares



Sordera bilateral

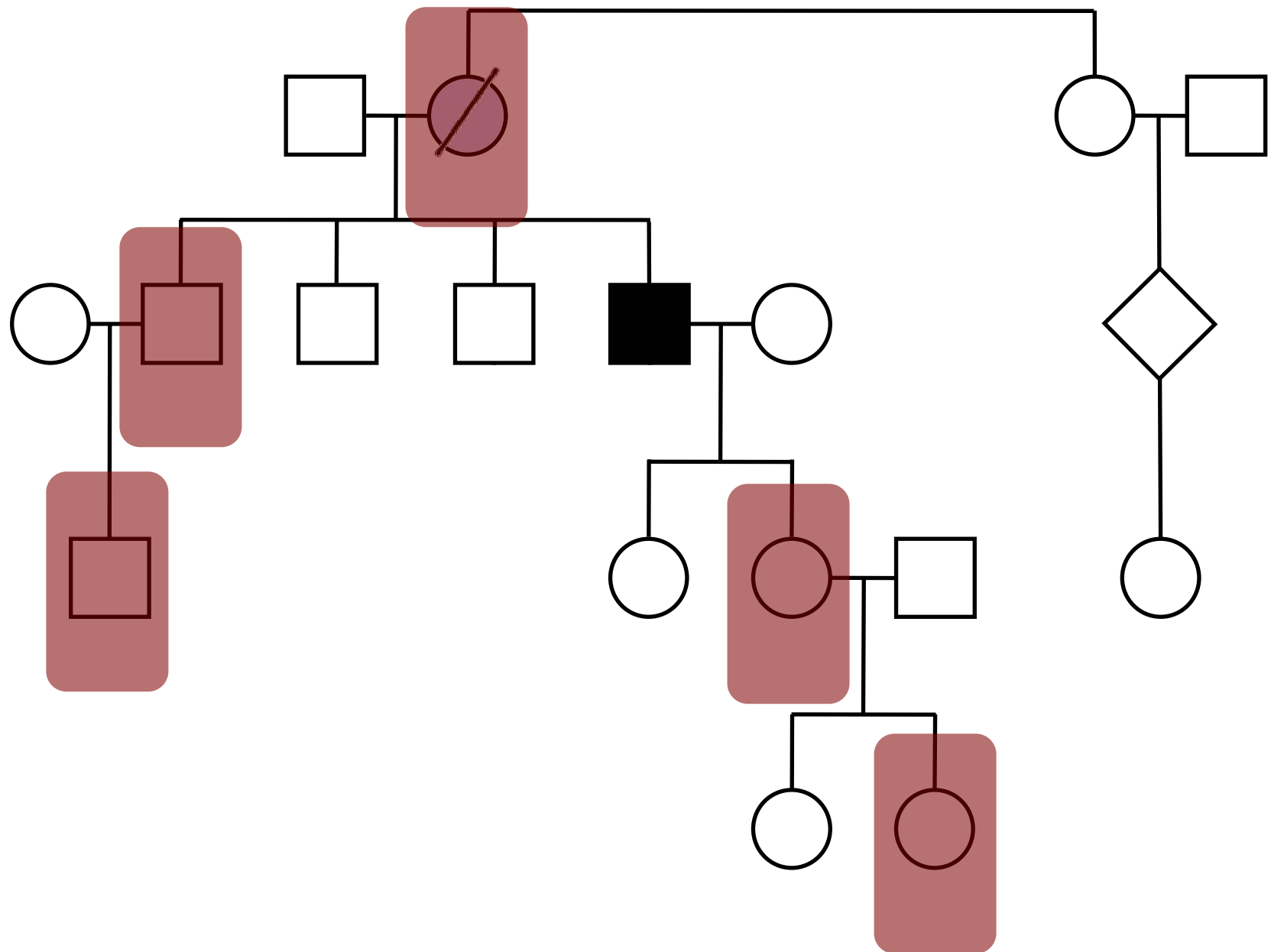
Inicio edad adulta

Sin otras manifestaciones clínicas

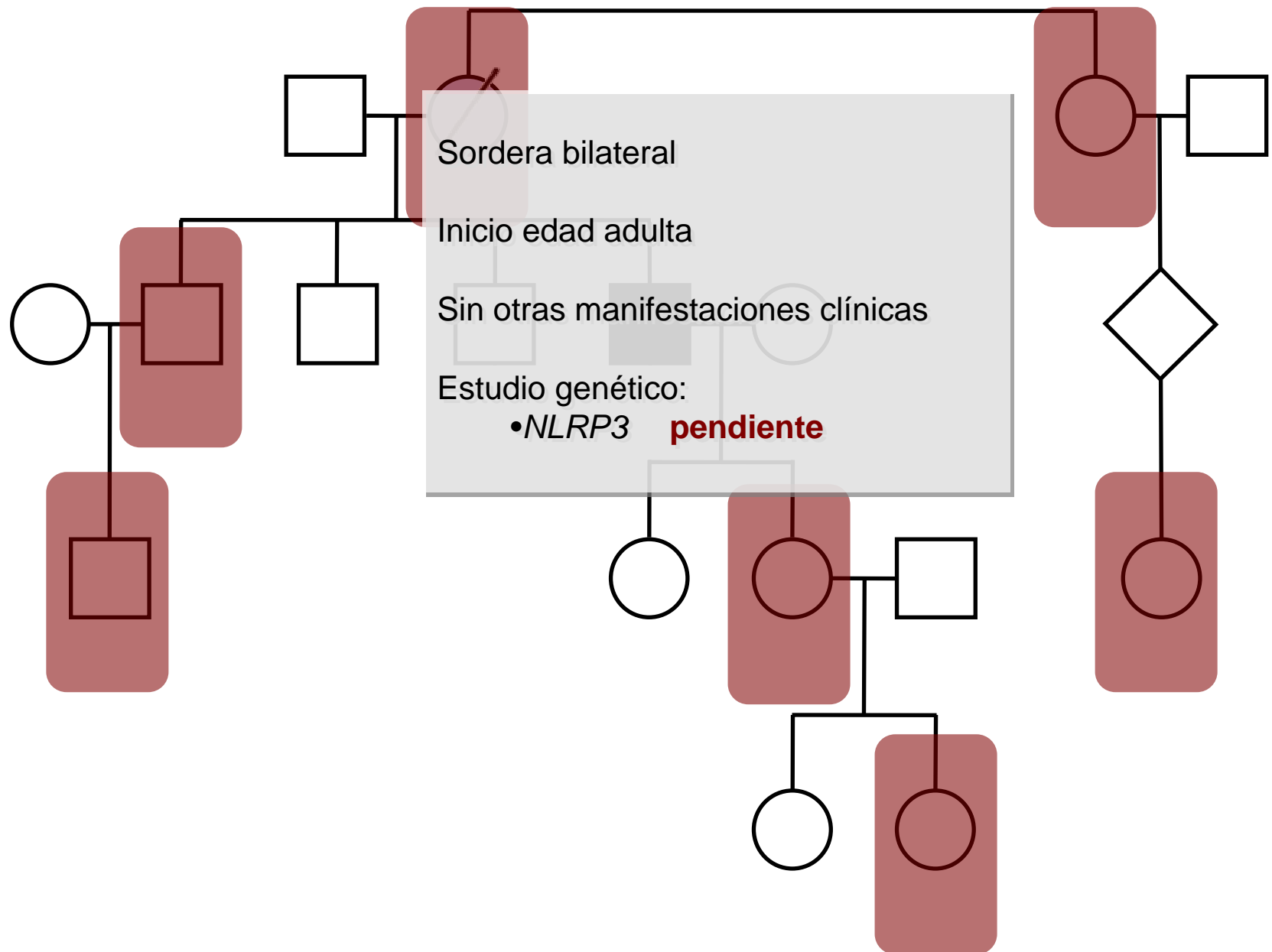
Estudio genético:

• *NLRP3* **pendiente**

# Caso Clínico : Antecedentes Familiares



# Caso Clínico : Antecedentes Familiares



# Clínica Familiar : Presentación Atípica

Inicio en edad adulta

Inicio a 18-20 años

Sordera Neurosensorial Bilateral

Artritis recurrente

Pericarditis y miopericarditis recurrente

Amiloidosis reactiva (tipo AA): Cistitis hemorrágica grave sin afectación renal

No manifestaciones cutáneas

Estudio genético: Segregación familiar

- *CAPS gen NLRP3* **p.Ala-439-Thr / wt** en los sintomáticos
- No mutados todos los adultos asintomáticos

# CAPS con Presentación Atípica

Dr. Hawkins , National Amyloidosis Center - London

2 casos esporádicos con presentación atípica

## Caso 1:

Cistitis hemorrágica grave, debido a amiloidosis tipo AA

Exantema cutáneo leve

Sordera

Fallecimiento antes de conocer estudio genético y de iniciar tto anti-IL-1

Estudio genético:

- *NLRP3* **p.Thr-348-Met / wt**

## Caso 2:

Amiloidosis sistémica tipo AA de causa desconocida

típica reacción de fase aguda observada

Estudio genético:

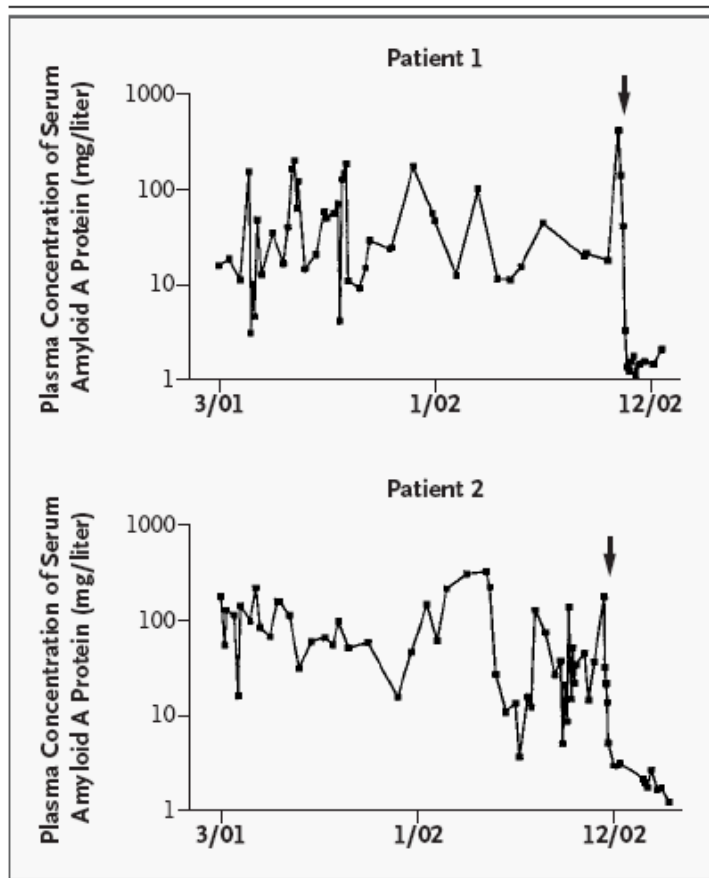
- *NLRP3* **p.Ala-439-Val/ wt**

(Bujan, Hawkins, Lachmann, Aróstegui, Yagüe; In preparation)

# INTERLEUKINA-1 $\beta$ Y ENF. AUTOINFLAMATORIAS

N ENGL J MED 348;25 WWW.NEJM.ORG JUNE 19, 2003

## Interleukin-1–Receptor Antagonist in the Muckle–Wells Syndrome



**Figure 1.** Serial Measurements of Plasma Concentrations of Serum Amyloid A Protein in Two Patients with the Muckle–Wells Syndrome.

The arrows indicate when treatment with the recombinant human interleukin-1–receptor antagonist began. The median plasma concentration of serum amyloid A protein in Patient 1 between May 1998 and October 2002 was 22 mg per liter (interquartile range, 12 to 56), and the median concentration in Patient 2 between August 1998 and November 2002 was 48 mg per liter (interquartile range, 14 to 82).



# MITOS DIAGNOSTICÓS:

- Son más frecuentes de los esperado
- Existen pacientes no diagnosticados
- Existen tratamientos específicos basados en la etiopatogenia
- La falta de antecedentes familiares no es excluyente
- La falta de origen étnico no es excluyente
- La clínica no siempre es florida. Paucisintomáticos
- La edad de inicio no siempre es pediátrica.
- La edad de inicio puede ser temprana pero la sintomatología severa se puede detectar en edad adulta.

## Autoinflammatory Disease Reloaded: A Clinical Perspective

Daniel L. Kastner,<sup>1,\*</sup> Ivona Aksentijevich,<sup>1</sup> and Raphaela Goldbach-Mansky<sup>1</sup>

Cell 140, March 19, 2010

*"the autoinflammatory diseases are clinical disorders marked by **abnormally increased inflammation**, mediated predominantly by the cells and molecules of the **innate immune system**, with a **significant host predisposition**. Such a definition is broad enough still to include the **Mendelian diseases** that initially stimulated the conception of the autoinflammatory terminology, as well as the **complex disorders** currently under investigation. "Significant host predisposition" might include both hereditary factors and proclivities that are the result of gene-environment interactions, and such a definition would also recognize that there is a **continuum between the autoinflammatory and the autoimmune**."*

# A Proposed Classification of the Immunological Diseases

Dennis McGonagle\*, Michael F. McDermott



## AUTOINFLAMMATORY

**RARE MONOGENIC AUTOINFLAMMATORY DISEASES**

FMF, TRAPS, HIDS, PAPA  
Blau syndrome (uveitis)

**POLYGENIC AUTOINFLAMMATORY DISEASES**

Crohn disease, ulcerative colitis  
Degenerative diseases, e.g. osteoarthritis  
Gout/pseudogout/other crystal arthropathies  
Some categories of reactive arthritis and Psoriasis/psoriatic arthritis (no MHC associ)  
Self-limiting inflammatory arthritis including diseases clinically presenting as RA  
Storage diseases/congenital diseases with associated tissue inflammation  
Non-antibody associated vasculitis including giant cell and Takayasu arteritis  
Idiopathic uveitis  
Acne and acneform associated diseases  
Some neurological diseases, e.g. acute disseminated encephalomyelitis  
Erythema nodosum associated disease, including sarcoidosis

**MIXED PATTERN DISEASES**  
with evidence of acquired component (MHC class I associations) and autoinflammatory components

Ankylosing spondylitis  
Reactive arthritis  
Psoriasis/psoriatic arthritis  
Behcet Syndrome  
Uveitis (HLA-B27 associated)

**CLASSIC POLYGENIC AUTOIMMUNE DISEASES**  
(organ-specific and non-specific)

Rheumatoid arthritis  
Autoimmune uveitis (sympathetic ophthalmia)  
Celiac disease  
Primary biliary cirrhosis  
Autoimmune gastritis/pernicious anaemia  
Autoimmune thyroid disease  
Addison disease  
Pemphigus, pemphigoid, vitiligo  
Myasthenia gravis  
Dermatomyositis, polymyositis, scleroderma  
Goodpasture syndrome  
ANCA associated vasculitis  
Type 1 diabetes  
Sjogren syndrome  
Systemic lupus erythematosus

**RARE MONOGENIC AUTOIMMUNE DISEASES**

ALPS, IPEX, APECED

## AUTOIMMUNE

# Unidad Bodiagnóstico de Enfermedades Autoinflamatorias. HCP

Josefina Rius  
Susana Plaza  
Mariona Pascal  
Juan Ignacio Aróstegui  
Jordi Yagüe

