

XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad
Canaria de Medicina Interna

26-28 Octubre 2011

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria. Las Palmas

**SEMI**
SOCIETAT CANARIA DE MEDICINA INTERNA
LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA

**FEMI**
FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA





XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



SINDROMES AUTOINFLAMATORIOS

Dr. S. BUJAN

SERVEI DE MEDICINA INTERNA – MALALTIES SISTÈMIQUES I
AUTOIMMUNES

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL HEBRON

BARCELONA

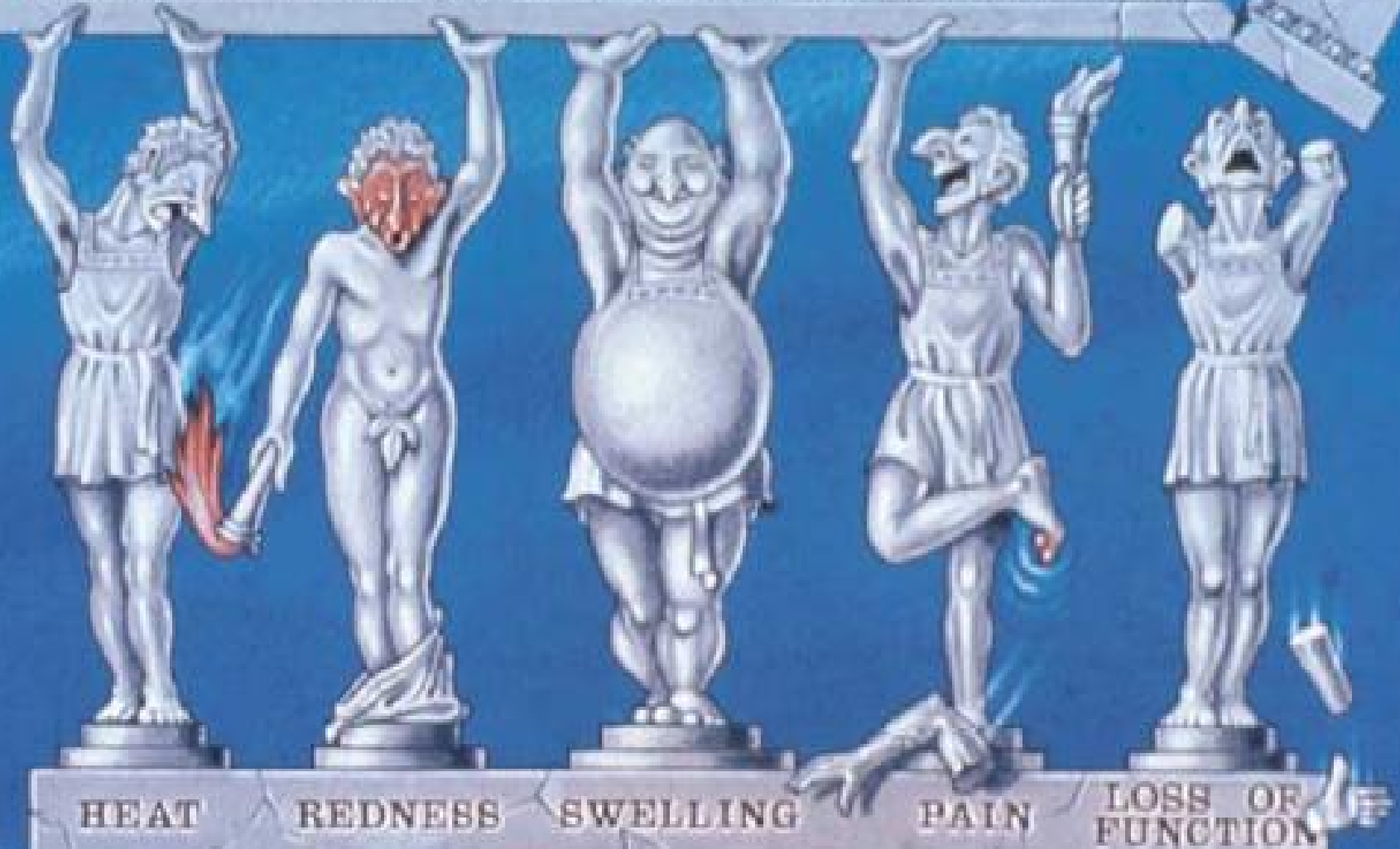


Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas



INFLAMMATION





XXXII Congreso Nacional de la SEMI

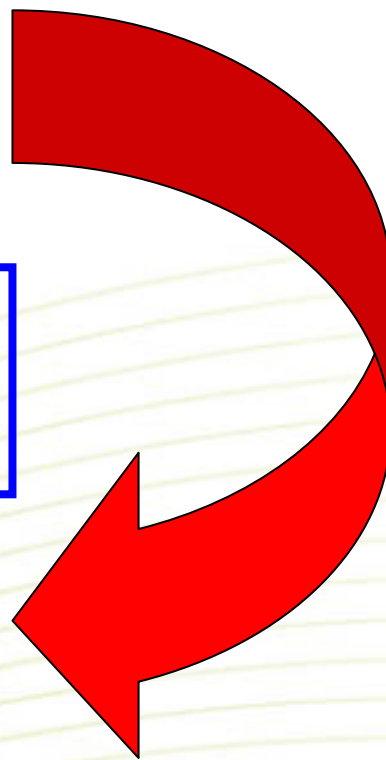
XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



- Episodios autolimitados
- Fenómenos inflamatorios
- Diferentes órganos o sistemas

- (+/-) carácter periódico
- (+/-) base genética
- (+/-) agrupación familiar / grupos étnicos

FIEBRES PERIODICAS FAMILIARES



Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas

**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 associations)
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)

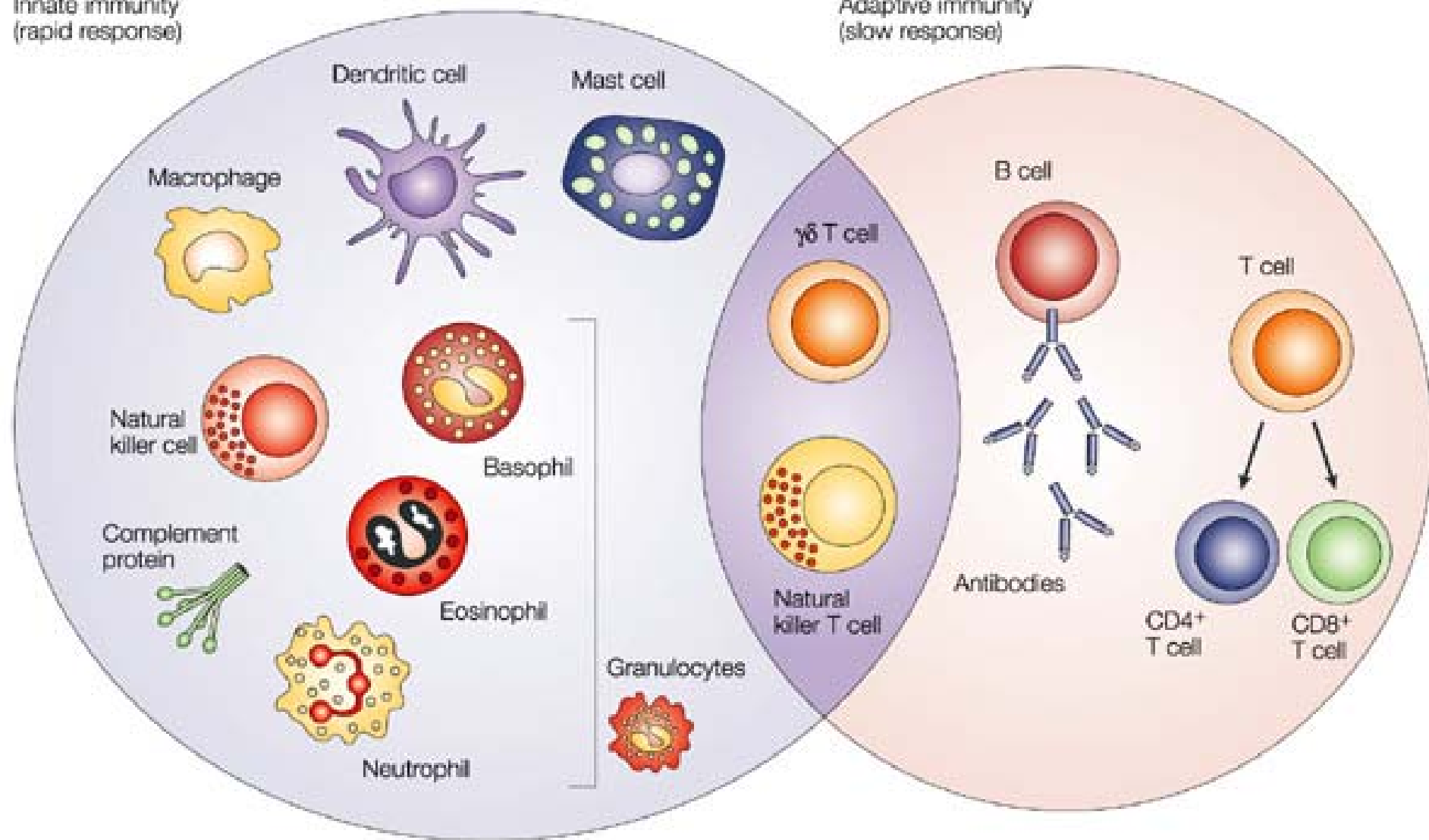
Rheumatoid arthritis
Autoimmune uveitis (sympathetic ophthalmia)
Coeliac disease
Primary biliary cirrhosis
Autoimmune gastritis/pernicious anaemia
Autoimmune thyroid disease
Addison disease
Pemphigus, pemphigoid, vitiligo
Myasthenia gravis
Dermatomyositis, polymyositis, scleroderma
Goodpasture syndrome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

**RARE MONOGENIC
AUTOIMMUNE
DISEASES**

ALPS, IPEX, APECED

Innate immunity
(rapid response)

Adaptive immunity
(slow response)



Nature Reviews | [Cancer](#)

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



- Células del sistema inmune innato
- ↓
- Pattern recognition receptors (PRR): Nod-Like-Receptors / Toll-Like-Receptors
- ↓
- Pathogen/Danger-associated molecular patterns (PAMPs/DAMPs)
- ↓
- Liberación de sustancias y activación de vías intracelulares proinflamatorias

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas

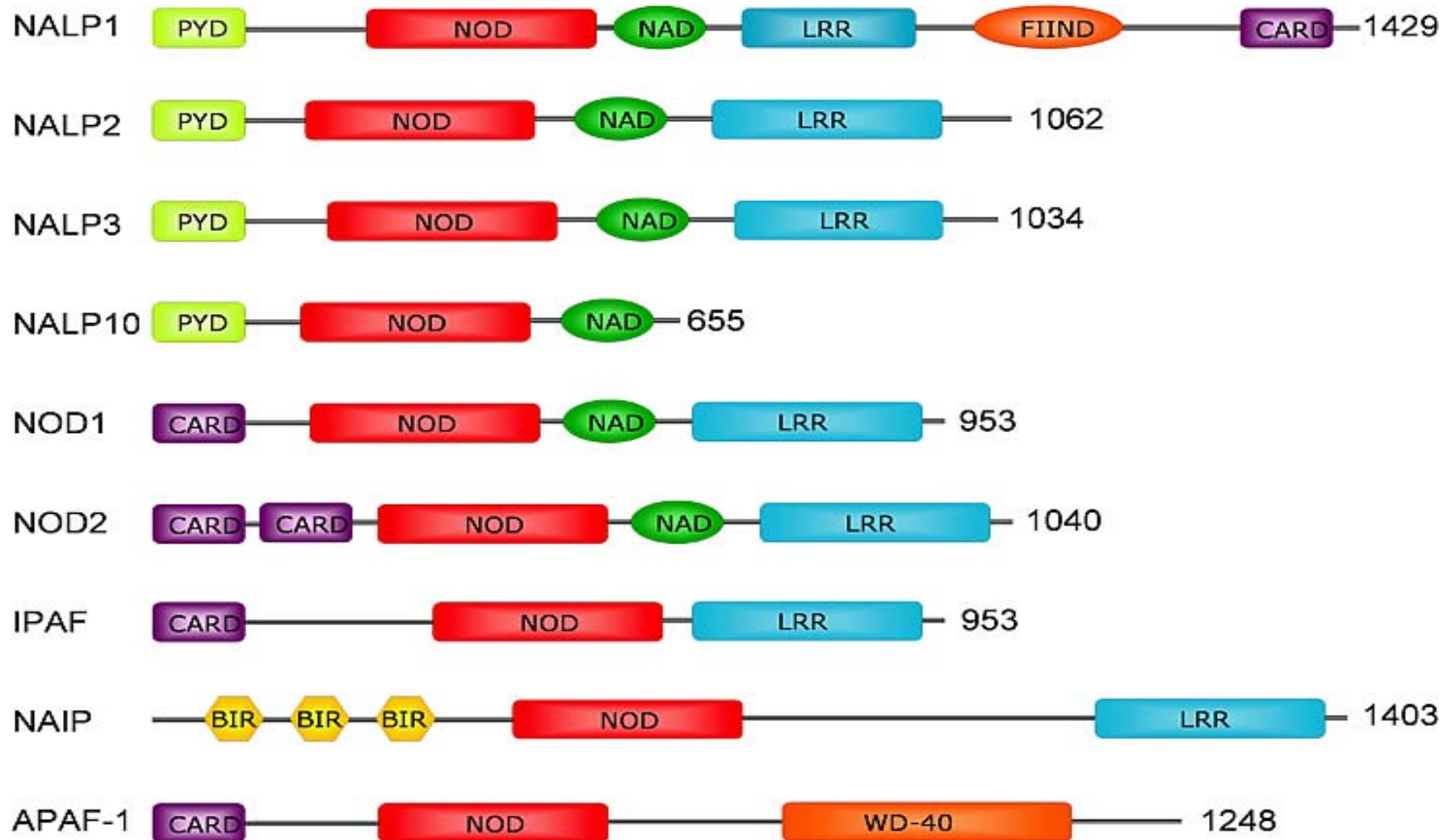
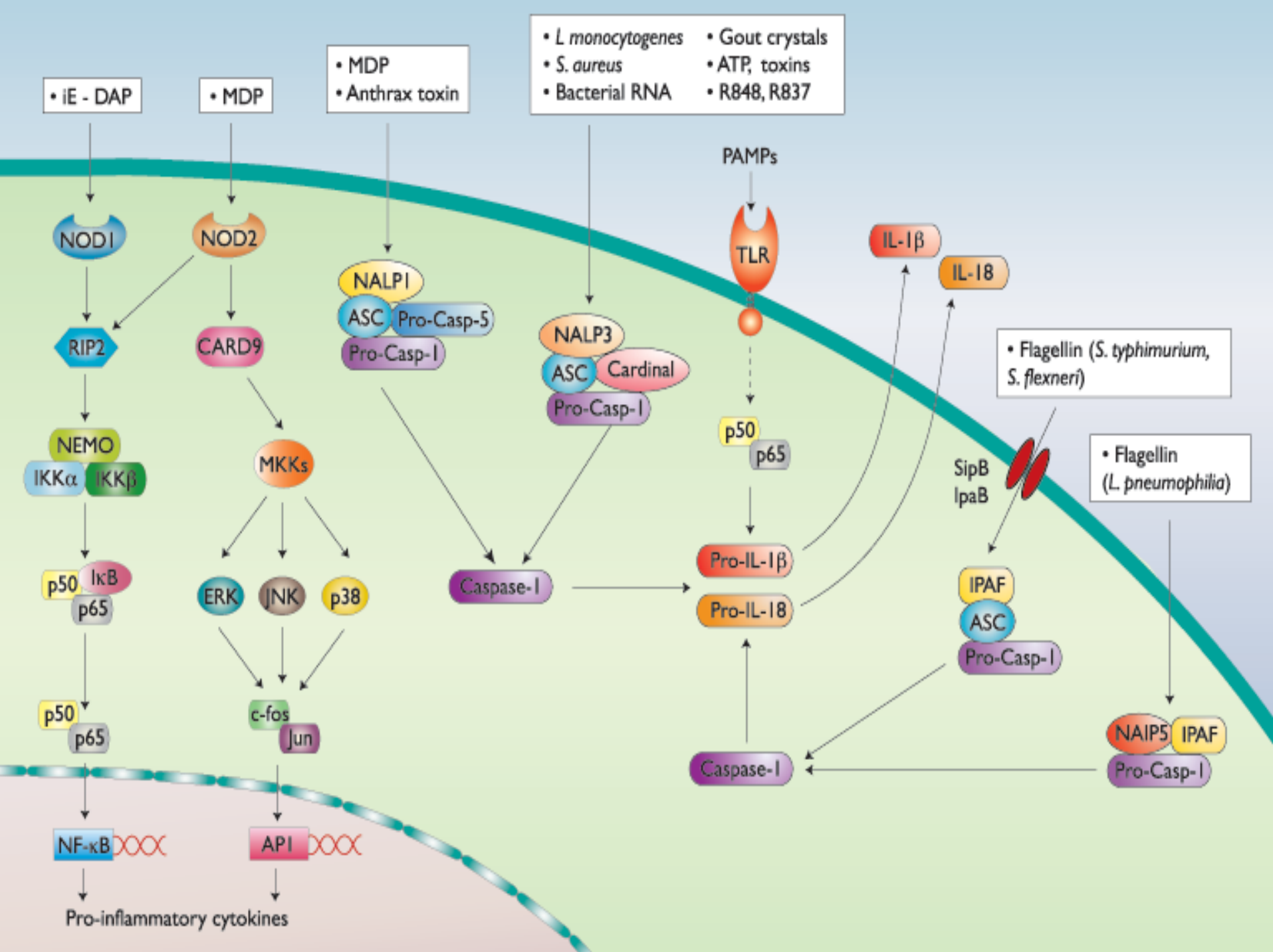


Fig. 1: Domain structure of NOD-NTPasases.

PYD: pyrin domain; NOD: nucleotide-binding oligomerization domain; NAD: NACHT-associated protein; LRR: leucine-rich repeat; FIIND: domain with function to find; CARD: caspase recruitment domain; BIR: baculovirus inhibitor of apoptosis repeat; WD-40: WD-40 repeat region. To date 14 different NALPs have been identified.



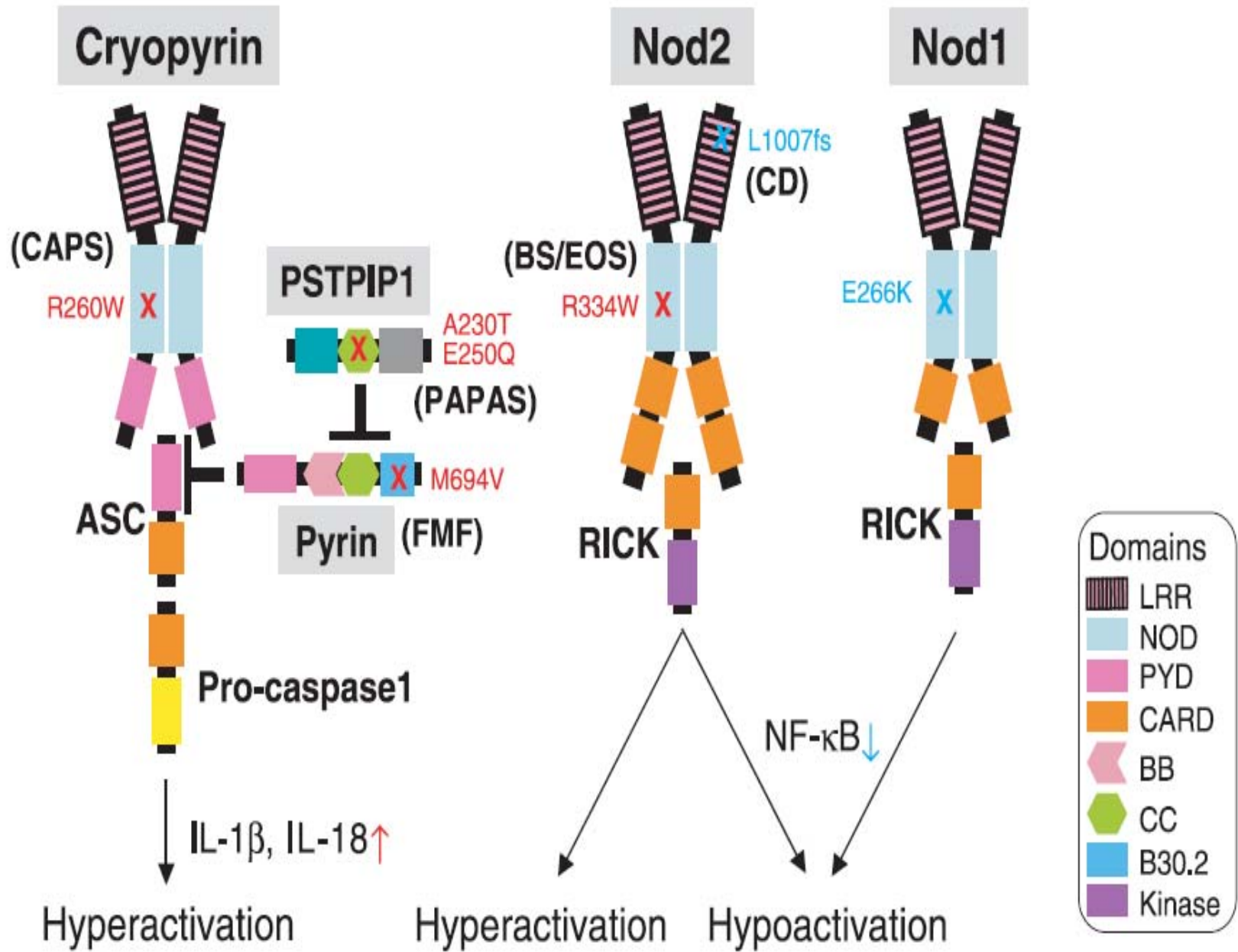


Figure 1. Schematic view of signaling pathways through cryopyrin, Nod2 and Nod1. Cryopyrin and Nods are shown as dimers. Major genetic mutations associated with autoinflammatory diseases are shown by X. Sar, sarcoidosis.

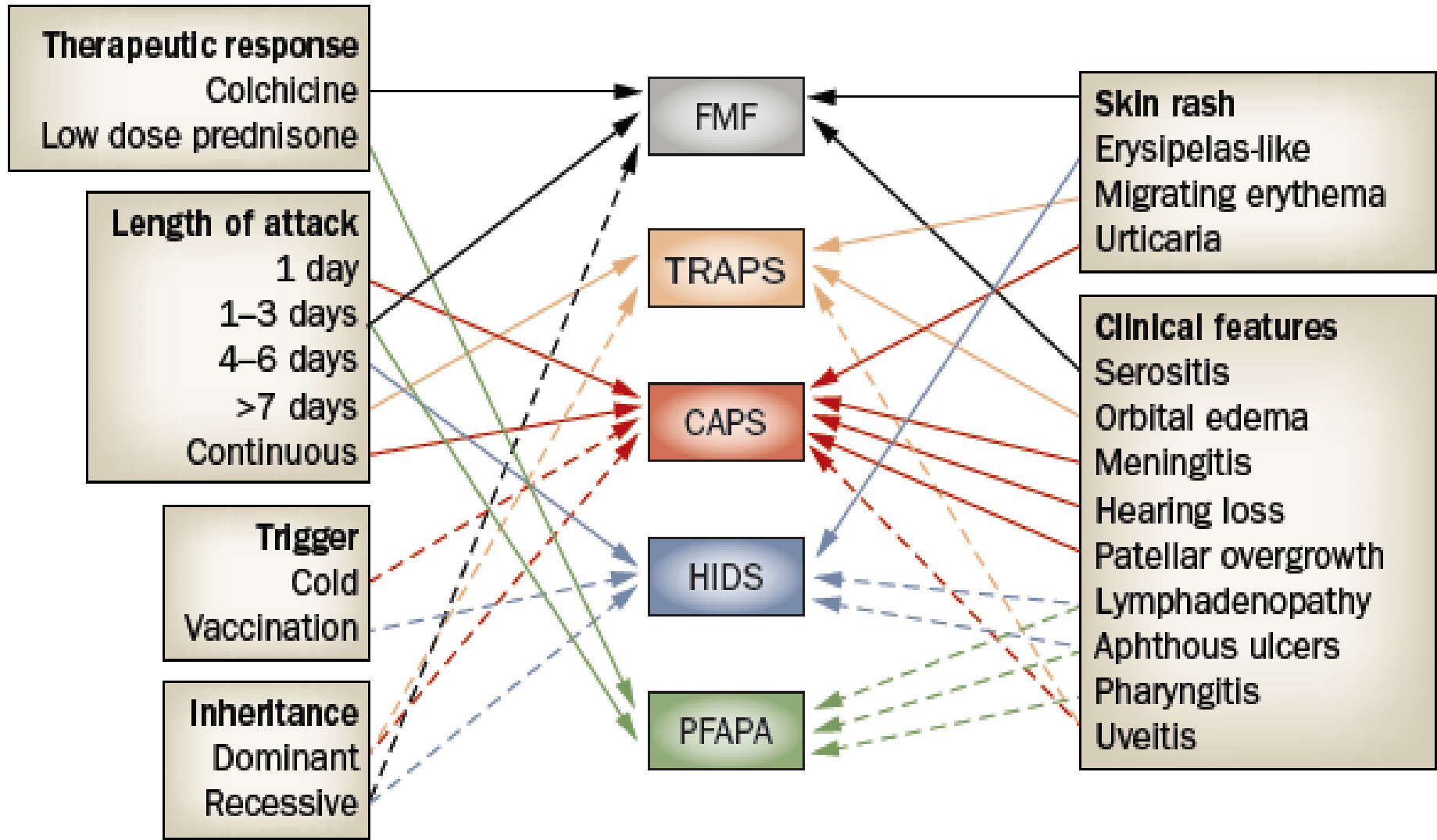
Syndrome feature	FMF	TRAPS	MKD	
			HIDS	Mevalonic aciduria
Mode of inheritance	Autosomal recessive	Autosomal dominant	Autosomal recessive	Autosomal recessive
Age at onset (years)	<20	<20	<1	<1
Duration of attack (days) ^a	<2	>14	4–6	4–5
Musculoskeletal features	Monoarthritis, myalgia	Severe myalgia, monoarthritis	Arthralgia, occasional oligoarthritis	Arthralgia
Abdominal features	Sterile peritonitis	Severe pain	Splenomegaly, severe pain	Splenomegaly, pain might occur
Cutaneous features	Erysipelas-like erythema, often on the shins and dorsum of foot	Centrifugal rash starting on trunk and migrating to extremities	Maculopapular rash	Morbilliform rash
Ocular features	Uncommon	Conjunctivitis, periorbital edema	Uncommon	Uncommon
Distinguishing clinical symptoms	Erysipelas-like erythema	Migratory myalgia and rash	Cervical lymphadenopathy	Dysmorphic features, neurological symptoms
Gene	<i>MEFV</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>MVK</i>	<i>MVK</i>
Protein	Pyrin	TNFRSF1A	Mevalonate kinase	Mevalonate kinase
Estimated incidence of amyloidosis	~50% (precolchicine era)	10–20%	<10%	Unknown
Standard therapy	Colchicine	Corticosteroids	NA	NA
Therapies or treatment approaches requiring additional study	IL-1-blocking drugs, TNF inhibitors	Etanercept, anakinra	Anakinra, TNF inhibitors	NA

Hoffman, H. M. & Simon, A. *Nat. Rev. Rheumatol.* **5**, 249–256 (2009)

Syndrome feature	CAPS			PFAPA
	FCAS	MWS	NOMID	
Mode of inheritance	Autosomal dominant	Autosomal dominant	Autosomal dominant	None
Age at onset (years)	<1	<20	<1	<5
Duration of attack (days) ^a	<2	1–2	Unknown	3–5
Musculoskeletal features	Arthralgia, occasional myalgia	Limb pain, arthralgia, arthritis	Epiphyseal bone formation	Uncommon
Abdominal features	None	Might occur	Hepatomegaly Splenomegaly	Uncommon
Cutaneous features	Cold-induced generalized urticaria-like rash	Generalized urticaria-like rash	Generalized urticaria-like rash	Uncommon
Ocular features	Conjunctivitis	Conjunctivitis	Papilledema, uveitis	Uncommon
Distinguishing clinical symptoms	Cold-induced episodes	Sensorineural hearing loss	Chronic aseptic meningitis, sensorineural hearing loss, arthropathy	Aphthous ulcers, lymphadenopathy, pharyngitis
Gene	<i>NLRP3</i>	<i>NLRP3</i>	<i>NLRP3</i>	None
Protein	Cryopyrin	Cryopyrin	Cryopyrin	None
Estimated incidence of amyloidosis	<10%	~25%	Unknown	None
Standard therapy	Anakinra, rilonacept	Anakinra, rilonacept	Anakinra	Single-dose corticosteroid (limited use)
Therapies or treatment approaches requiring additional study	Canakinumab	Canakinumab	Canakinumab, thalidomide	Colchicine, cimetidine, montelukast, tonsillectomy

^aDuration is variable; values given here are typical. Abbreviations: CAPS, cryopyrin-associated periodic syndrome; FCAS, familial cold autoinflammatory syndrome; MWS, Muckle–Wells syndrome; NOMID, neonatal-onset multisystem inflammatory disease; PFAPA, periodic fever adenitis pharyngitis and aphthous stomatitis.

Hoffman, H. M. & Simon, A. *Nat. Rev. Rheumatol.* **5**, 249–256 (2009)





XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



• CASO 1

- ♀ 21 años sin antecedentes familiares de interés ni de consanguinidad
- Episodios bimensuales autolimitados de fiebre y mialgias desde los 19 años
- Dolor centrotorácico opresivo que aumenta con la inspiración y mejora con flexión anterior del tronco ➔ PERICARDITIS
- Analítica general:
 - 17300 leucocitos
 - VSG 7, PCR 14.5, fibrinógeno 1.88, proteinograma normal
 - ANA, anti-dsDNA, anti- Ro/La/Sm/RNP, ANCA, FR negativos. C3, C4 normal
 - Estudio genético: mutación heterocigota E148Q en el gen MEFV sin otras mutaciones en los exones estudiados del mismo gen ni en los genes TNFRSF1A y MVK ➔ **FMF**
- Inicio de tratamiento con colchicina 1 mg/d
- Persistencia de clínica de pericarditis: aumento de dosis de colchicina hasta 1.5 mg/d

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas

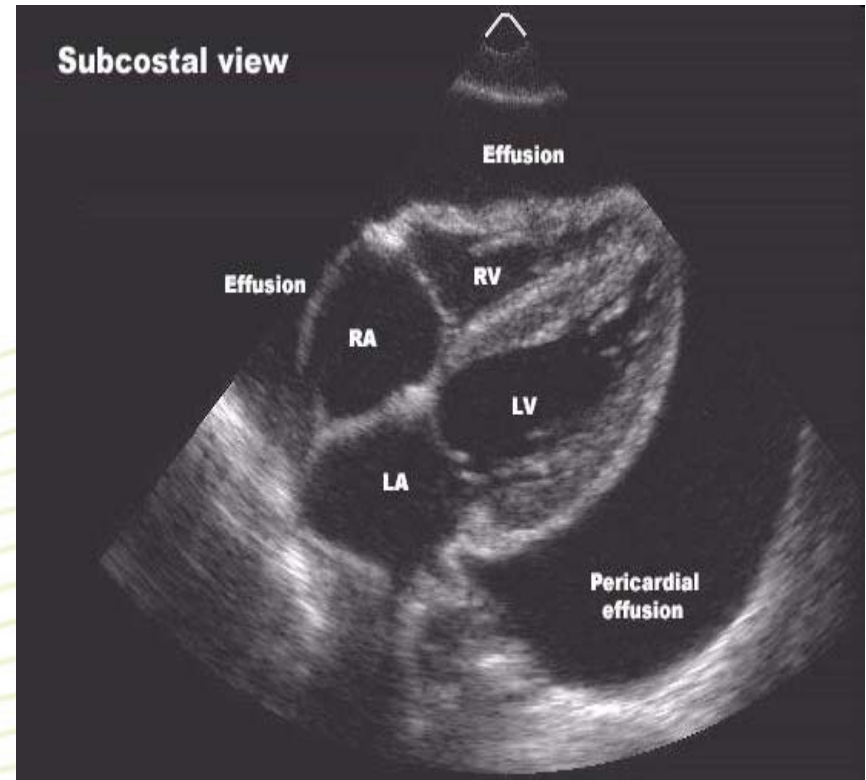


XXXII Congreso Nacional de la SEMI



XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011

- Ecocardiograma: derrame pericárdico moderado sin signos de compromiso hemodinámico
- Pauta terapéutica:
 - Embrel 50 mg/2 semanas + colchicina
 - Embrel 50 mg/semanal + colchicina
 - Anakinra 100 mg/d sc + colchicina
- Resolución clínica y ecocardiográfica del derrame pericárdico. Ausencia de episodios febriles
- Analítica de control: normalidad VSG, PCR, fibrinógeno y SAA



Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



- Disminución de dosis de anakinra tras 12 meses asintomática:
 - 100 mg/d x 3 m
 - 50 mg/d x 3 m
 - 50 mg/48 hs x 6 m
- Suspensión del tratamiento tras 24 meses asintomática
- REINICIO DE SINTOMAS DE PERICARDITIS + FEBRICULA <1 SEM. TRAS SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO
- Reintroducción anakinra: 50 mg/ 48 h sc. → nueva remisión clínica

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas



XXXII Congreso Nacional de la SEMI



XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011

• CASO 2

- ♂ 33 años, sin historia familiar de relevancia ni consanguinidad
- Episodios febriles autolimitados mensuales desde los 30 años:
 - 3 días de duración: ascenso – efervescencia - ´descenso
 - Mialgias de cintura escapular + cervical
 - Adenomegalias látero-cervicales y odinofagia
- Analítica:
 - Hemograma y proteinograma normales.
 - PCR 4.49. VSG y fibrinógeno normales. SAA no solicitado
 - ANA, anti-dsDNA, anti- Ro/La/Sm/RNP, ANCA, FR negativos. C3, C4 normal
 - Estudio genético. mutación heterocigota Ala 744 Ser en el gen MEFV sin otras mutaciones en los exones 1-10 del mismo gen ➔ **FMF**
- Tratamiento con colchicina 1- 1.5 mg/d sin disminución de la frecuencia o intensidad de los episodios.

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



- Tras 8-9 meses de ausencia de respuesta a colchicina...
 - Etanercept 25 mg / 2 veces semana
 - RNM y ENMG cervical sin evidencia de patología cervical o radicular
 - Escasa respuesta clínica: ligera disminución de frecuencia (episodios /6 sems) y de intensidad
 - Reacción local en zona de punción
- Tras cuatro meses sin clara respuesta...
 - Anakinra 100 mg/d sc
 - Persistencia mialgias x 3 semanas con posterior remisión
 - Ausencia de episodios febriles +/- odinofagia x 8 semanas
 - > 8 semanas: reinicio mialgias + episodios mensuales de fiebre + odinofagia x 3 meses

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



- Anakinra tras 7 meses de tratamiento:
 - 2 meses mejoría clínica
 - Reinicio de clínica mensual al tercer mes:
 - Fiebre mensual x 3m
 - Odinofagia + empeoramiento episódico de mialgias x 2 m



Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



*Clin Exp Rheumatol 2002; 20 (Suppl. 26):
S43-S44.*

Case report

Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient

E. Seyahi, H. Ozdogan, S. Masatlioglu, H. Yazici

Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: Thalidomide and etanercept as adjunctive agents

E. Seyahi, H. Ozdogan, S. Celik, S. Ugurlu, H. Yazici

*Clin Exp Rheumatol 2006; 24 (Suppl. 42):
S99-S103.*

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



- Revisión del estudio genético:
 - Estudio de mutaciones de genes MVK y TNFRSF1A negativo
- Inicio talidomida 100 mg/d + etanercept 50 mg/semana sc:
 - Mejoría de mialgias a las 4 s.
 - Remisión de episodios febriles: 1 brote en siete meses
 - Efectos secundarios: somnolencia transitoria
 - Control efectos 2º: leucopenia / polineuropatía
- Descenso de dosis de talidomida sin recidiva de síntomas
- Suspensión de talidomida y mantenimiento con etanercept?

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



CASO 3

- ♂ 70 a. sin antecedentes de consanguinidad, originario de Tarragona
- Fumador, vasculópata y afecto de cardiopatía isquémica
- Portador de MCP por AC x FA lenta con pausas
- Remitido de otro centro para evaluación de amiloidosis AA diagnosticada por biopsia vesical tras hematuria monosintomática
- Anamnesis:
 - Episodios de fiebre autolimitada y artritis desde la infancia
 - Sordera de inicio a los 30 años
 - Episodios de reumatismo palindrómico de varios años de evolución

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



– Exploraciones complementarias:

- VSG 45 mm/1^a h, fibr 3.6, ausencia de hipergammaglobulinemia o componente monoclonal
- ANA, anti-dsDNA, anti-Ro/La/Sm/RNP, ANCA, anti-MBG negativos. C3, C4 normales.
- Creat 1.08, Proteinuria 24 hs 3920 mg/24 h
- **Ecocardiograma:** disfunción diastólica compatible con afectación amiloidótica
- Ausencia de polineuropatía / afectación neurovegetativa
- **Estudio genético:** mutación heterocigótica p. A439T del exón 3 del gen CIAS1. Ausencia de mutaciones en los genes MEFV y TNFRSF1A



CAPS : SINDROME DE MUCKLE-WELLS

Costa Meloneras

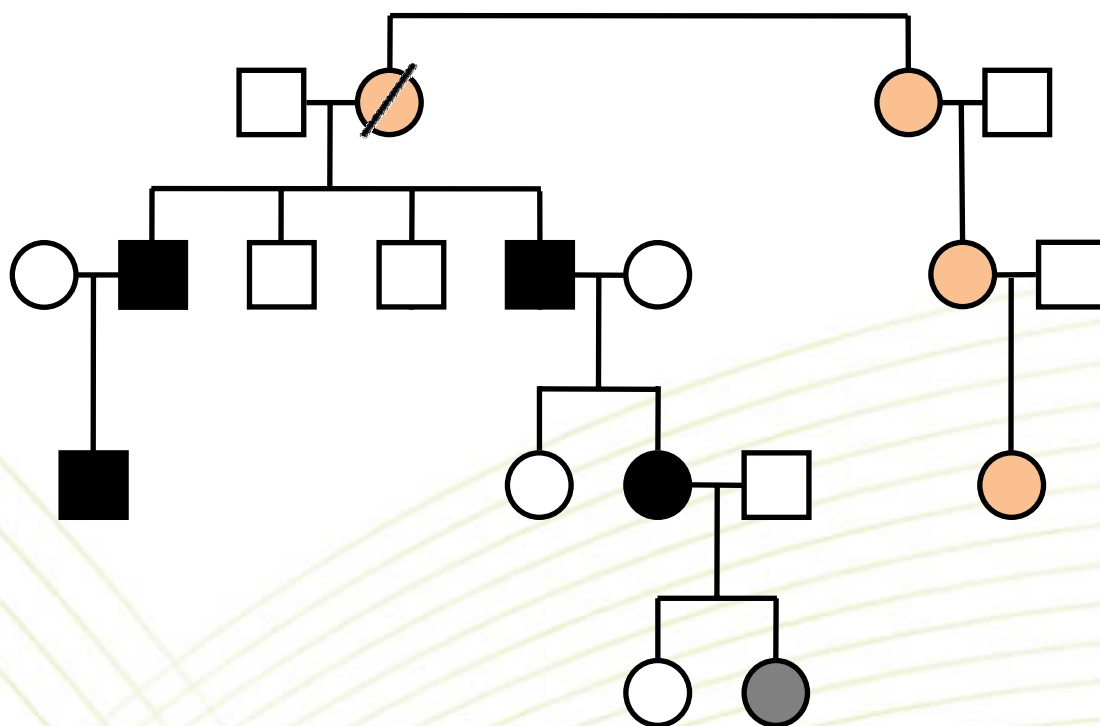
Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas



XXXII Congreso Nacional de la SEMI



XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



- Tratamiento con anakinra para TODOS los individuos con clínica
 - Auditiva
 - Articular / pericarditis
 - Amiloidosis

- Evolución:
 - Caso índice: resolución artritis, disminución de proteinuria a <0.5 gr/24 h
 - Resolución de brotes articulares y pericarditis en los casos varones
 - Seguimiento de hipoacusia neurosensorial
 - Control del paciente portador sin clínica

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



- Tratamiento con canakinumab?

Downloaded from ard.bmj.com on August 23, 2011 - Published by group.bmj.com
ARD Online First, published on August 21, 2011 as 10.1136/ard.2011.152728

Extended report

Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity

ORIGINAL ARTICLE

Use of Canakinumab in the Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome

Helen J. Lachmann, M.D., Isabelle Kone-Paut, M.D., Jasmin B. Kuemmerle-Deschner, M.D., Kieron S. Leslie, M.B., B.S., Eric Hachulla, M.D., Ph.D., Pierre Quartier, M.D., Xavier Gitton, Ph.D., Albert Widmer, M.Sc., Neha Patel, M.S., and Philip N. Hawkins, Ph.D., F.Med.Sci. for the Canakinumab in CAPS Study Group

N Engl J Med 2009; 360:2416-2425 | June 4, 2009

right,³ P N Hawkins,⁴ T A Tran,⁵
nith,¹⁰ K S Leslie,¹¹ S Jiménez,¹²
Preiss,¹³ H J Lachmann⁴

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



	CASO 1	CASO 2	CASO 3
Consanguinidad	No	No	No
H. familiar	No	No	Si
Fiebre periodica	Sí	Sí	Sí
Artritis	No	No	Sí
Serositis	Sí	No	No
Dolor abdominal	No	No	No
Afectación cutánea	No	No	No
Amiloidosis 2	No	No	Sí
Marcadores inflamatorios	Sí	No	No
Colchicina	No	No	-
Etanercept	No	Si (¿)	-
Anakinra	Sí	No	Sí (¿)



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



[An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist.](#)

Aksentjevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, Frenkel J, van Royen-Kerkhoff A, Laxer R, Tedgård U, Cowen EW, Pham TH, Booty M, Estes JD, Sandler NG, Plass N, Stone DL, Turner ML, Hill S, Butman JA, Schneider R, Babyn P, El-Shanti HI, Pope E, Barron K, Bing X, Laurence A, Lee CC, Chapelle D, Clarke GI, Ohson K, Nicholson M, Gadina M, Yang B, Korman BD, Gregersen PK, van Hagen PM, Hak AE, Huizing M, Rahman P, Douek DC, Remmers EF, Kastner DL, Goldbach-Mansky R.

N Engl J Med. 2009 Jun 4;360(23):2426-37.

[Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature \(**CANDLE**\) syndrome.](#)

Torrelo A, Patel S, Colmenero I, Gurbindo D, Lendínez F, Hernández A, López-Robledillo JC, Dadban A, Requena L, Paller AS.

J Am Acad Dermatol. 2010 Mar;62(3):489-95.

[Mutations in PSMB8 cause **CANDLE syndrome** with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity.](#)

Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, Paller AS, Si N, Babay S, Kim PW, Sheikh A, Lee CC, Chen Y, Vera A, Zhang X, Goldbach-Mansky R, Zlotogorski A.

Arthritis Rheum. 2011 Sep 27. doi: 10.1002/art.33368. [Epub ahead of print]

[**Interleukin-36-receptor antagonist** deficiency and generalized pustular psoriasis.](#)

Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, Zribi J, Bal E, Cluzeau C, Chrabieh M, Towne JE, Douangpanya J, Pons C, Mansour S, Serre V, Makni H, Mahfoudh N, Fakhfakh F, Bodemer C, Feingold J, Hadj-Rabia S, Favre M, Genin E, Sahbatou M, Munnich A, Casanova JL, Sims JE, Turki H, Bachelez H, Smahi A.

N Engl J Med. 2011 Aug 18;365(7):620-8.

[Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 \(PSMB8\) mutation causes the autoinflammatory disorder, **Nakajo-Nishimura syndrome**.](#)

Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, Ichinose K, Nakamura H, Tsujino A, Kawakami A, Matsunaka M, Kasagi S, Kawano S, Kumagai S, Ohmura K, Mimori T, Hirano M, Ueno S, Tanaka K, Tanaka M, Toyoshima I, Sugino H, Yamakawa A, Tanaka K, Niikawa N, Furukawa F, Murata S, Eguchi K, Ida H, Yoshiura K.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Sep 6;108(36):14914-9. Epub 2011 Aug 18.

