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

Enfermedades autoinflamatorias

Juan I. Aróstegui
Servicio de Inmunología
Hospital Clínic
Barcelona

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

Enfermedades autoinflamatorias

¿Qué son?

¿Cuáles son?

¿Cómo se manifiestan?

¿Cuándo sospecharlas?

¿Cómo diagnosticarlas?

¿Por qué se producen?

¿Cómo tratarlas?

Enfermedades autoinflamatorias

¿Qué son?

¿Cuáles son?

¿Cómo se manifiestan?

¿Cuándo sospecharlas?

¿Cómo diagnosticarlas?

¿Por qué se producen?

¿Cómo tratarlas?

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

Michael F. McDermott,[1,13,14] Ivona Aksentijevich,[2,13] Jérôme Galon,[3,13] Elizabeth M. McDermott,[5] B. William Ogunkolade,[1] Michael Centola,[2] Elizabeth Mansfield,[2] Massimo Gadina,[3] Leena Karenko,[6] Tom Pettersson,[6] John McCarthy,[7] David M. Frucht,[3] Martin Aringer,[3] Yelizaveta Torosyan,[2] Anna-Maija Teppo,[6] Meredith Wilson,[8] H. Mehmet Karaarslan,[9] Ying Wan,[10] Ian Todd,[5] Geryl Wood,[2] Ryan Schlimgen,[4] Thisum R. Kumarajeewa,[1] Sheldon M. Cooper,[9] John P. Vella,[11] Christopher I. Amos,[10] John Mulley,[12] Kathleen A. Quane,[7] Michael G. Molloy,[7] Annamari Ranki,[6] Richard J. Powell,[5] Graham A. Hitman,[1] John J. O'Shea,[3] and Daniel L. Kastner[2,14]

Summary

Autosomal dominant periodic fever syndromes are characterized by unexplained episodes of fever and severe localized inflammation. In seven affected families, we found six different missense mutations of the 55 kDa tumor necrosis factor receptor (TNFR1), five of which disrupt conserved extracellular disulfide bonds. Soluble plasma TNFR1 levels in patients were approximately half normal. Leukocytes bearing a C52F mutation showed increased membrane TNFR1 and reduced receptor cleavage following stimulation. We propose that the autoinflammatory phenotype results from impaired downregulation of membrane TNFR1 and diminished shedding of potentially antagonistic soluble receptor. TNFR1-associated periodic syndromes

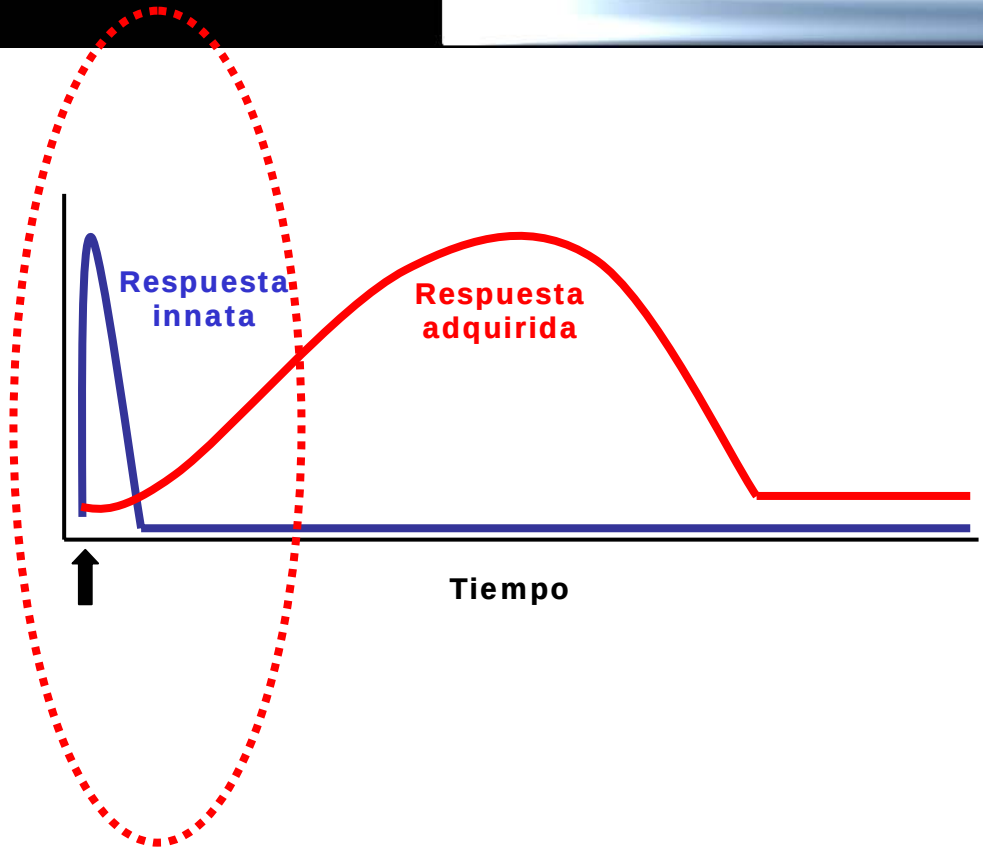
Daniel L. Kastner
NIAMS-NIH

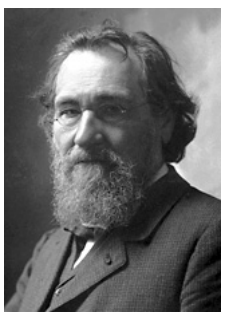
Cell *140*, March 19, 2010

Autoinflammatory Disease Reloaded: A Clinical Perspective

Daniel L. Kastner,[1,*] Ivona Aksentijevich,[1] and Raphaela Goldbach-Mansky[1]

"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****."*





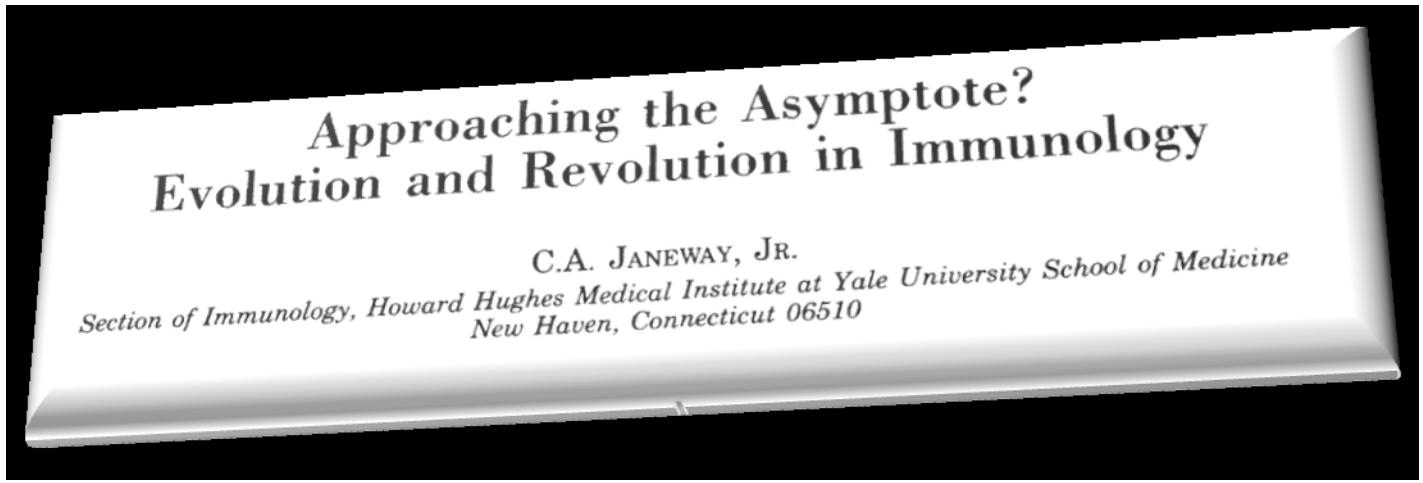
Elie Metchnikoff

1884- Phagocytic Theory of Immunity

George Nuttall

1888- “Natural” Immunity

1989



Approaching the Asymptote?
Evolution and Revolution in Immunology

C.A. JANEWAY, JR.

Section of Immunology, Howard Hughes Medical Institute at Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut 06510

Jules A. Hoffmann

The Dorsoventral Regulatory Gene Cassette *spätzle/Toll/cactus* Controls the Potent Antifungal Response in Drosophila Adults

Bruno Lemaitre, Emmanuelle Nicolas, Lydia Michaut, Jean-Marc Reichhart, and Jules A. Hoffmann

Cell, Vol. 86, 973–983, September 20, 1996,

NATURE | VOL 388 | 24 JULY 1997

A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity

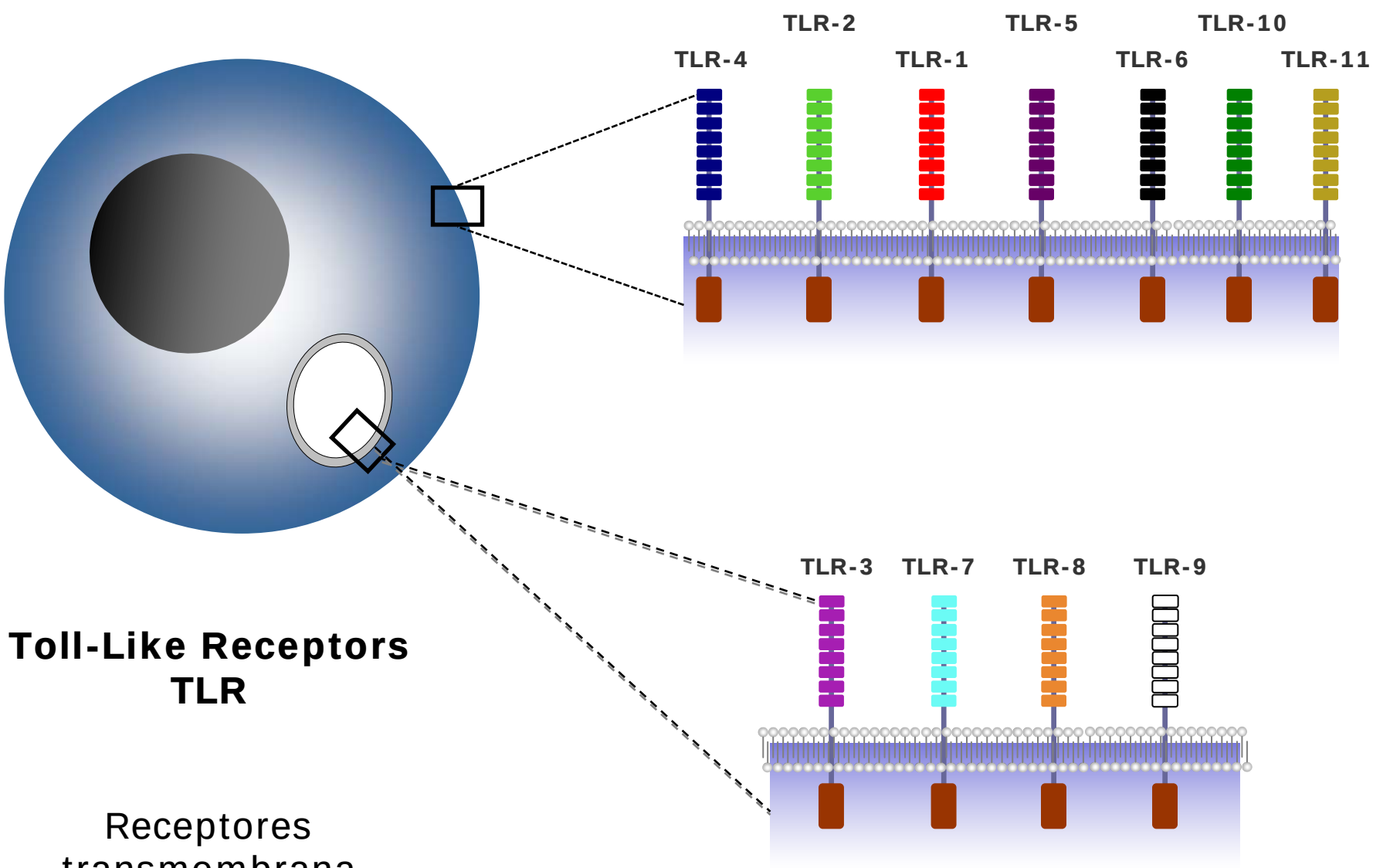
Ruslan Medzhitov*, Paula Preston-Hurlburt & Charles A. Janeway Jr*

Bruce A. Beutler

Defective LPS Signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr Mice: Mutations in *Tlr4* Gene

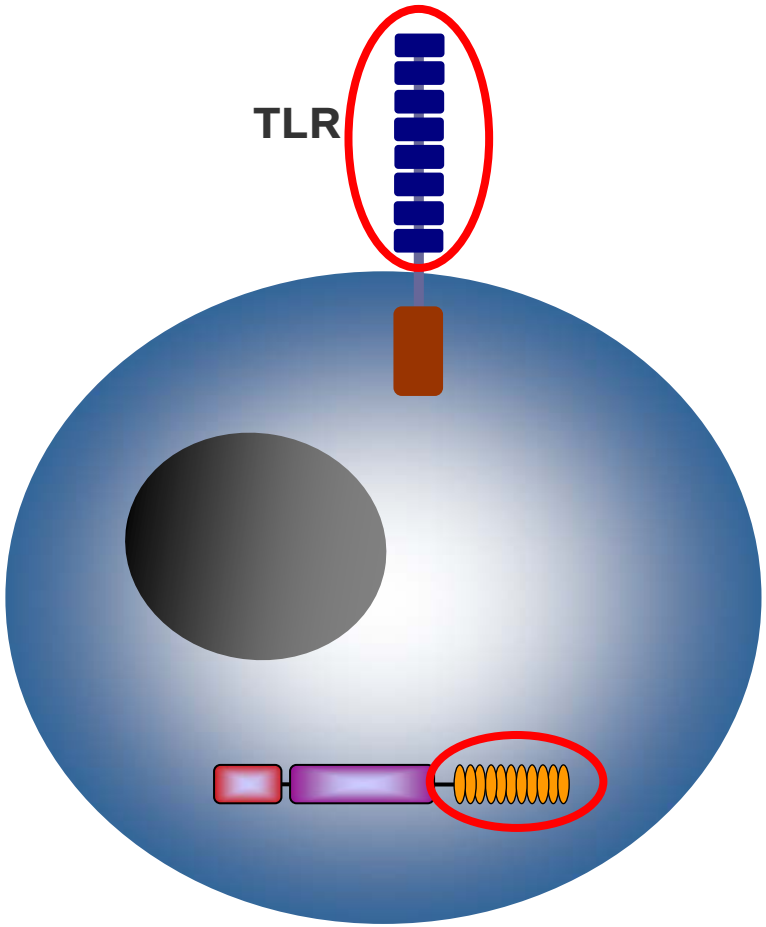
Alexander Poltorak, Xiaolong He,* Irina Smirnova, Mu-Ya Liu,† Christophe Van Huffel,‡ Xin Du, Dale Birdwell, Erica Alejos, Maria Silva, Chris Galanos, Marina Freudenberg, Paola Ricciardi-Castagnoli, Betsy Layton, Bruce Beutler§

SCIENCE VOL 282 11 DECEMBER 1998



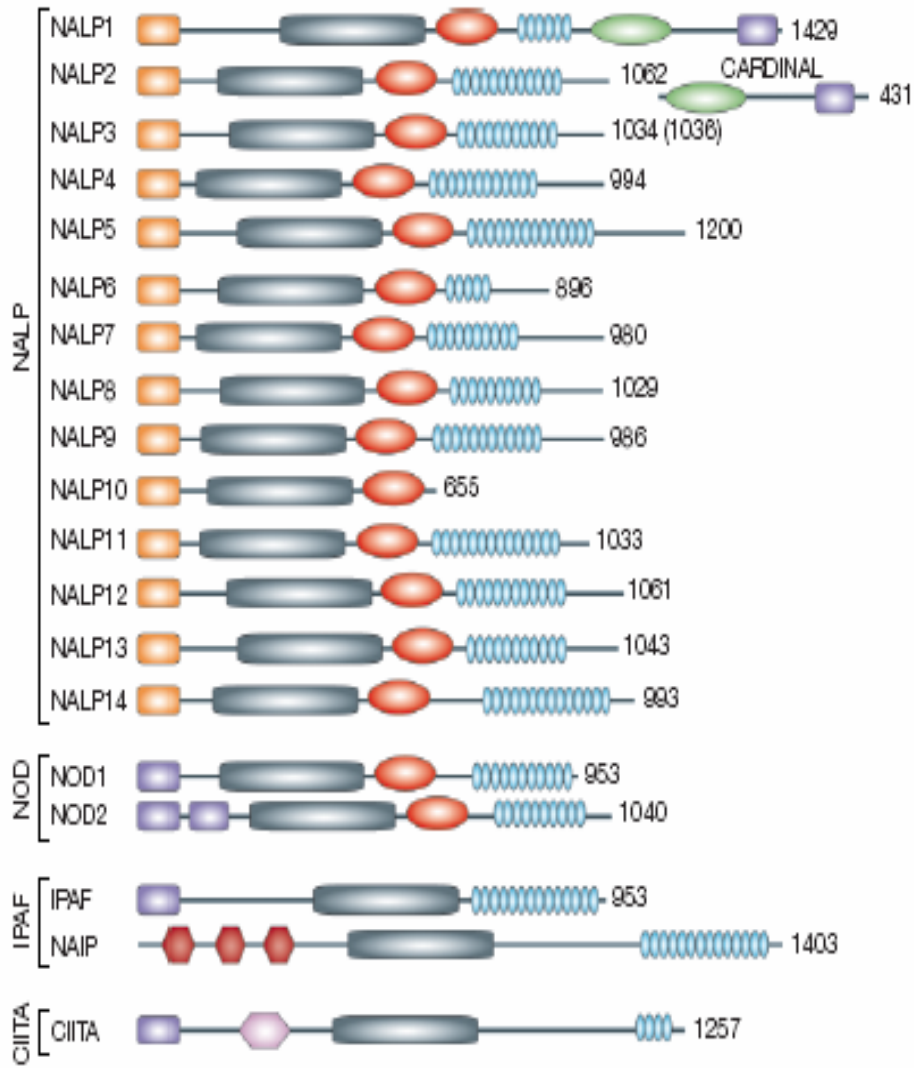
Toll-Like Receptors
TLR

Receptores transmembrana



Nod-Like Receptors
NLR

Receptores citosólicos



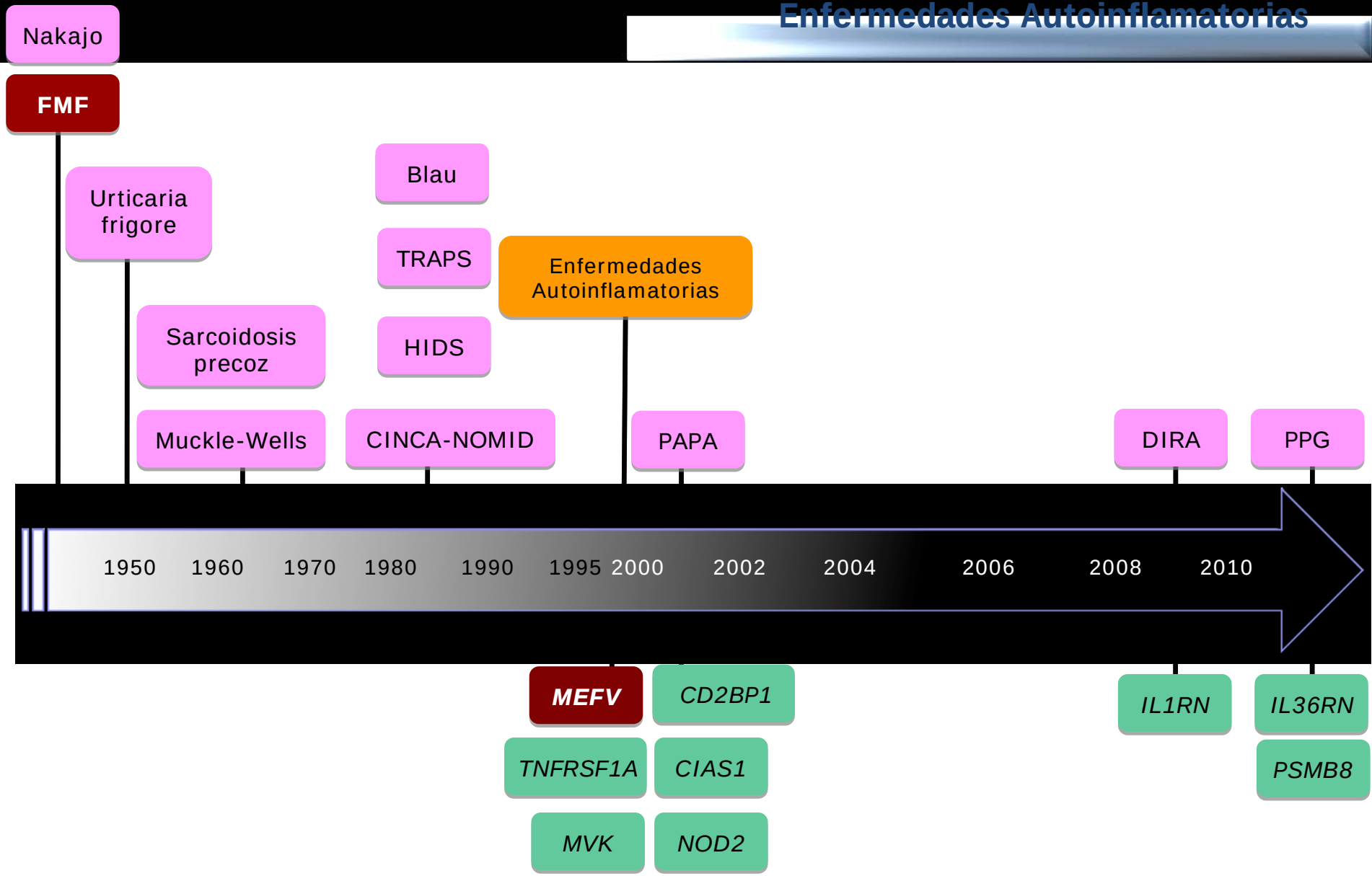
Nat Rev Mol Cel Biol 2003; 4: 95-104

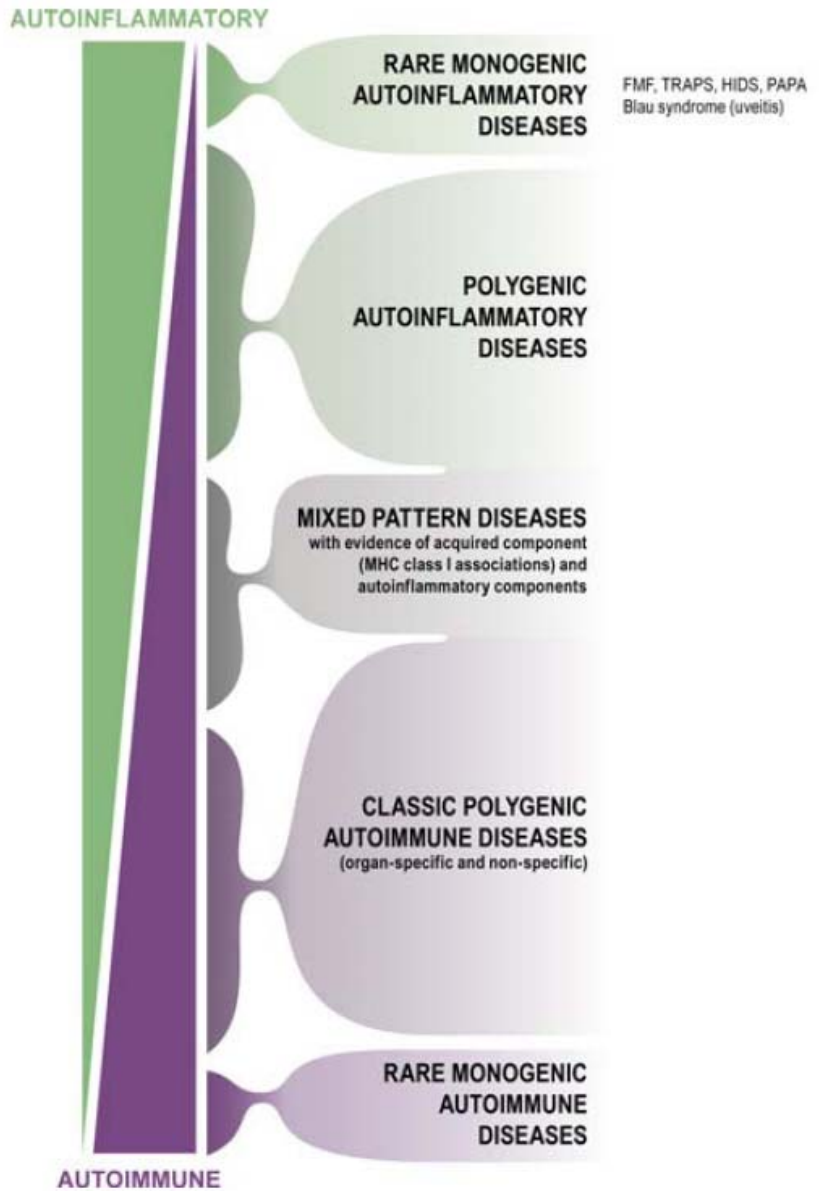
Cell *140*, March 19, 2010

Autoinflammatory Disease Reloaded: A Clinical Perspective

Daniel L. Kastner,[1,*] Ivona Aksentijevich,[1] and Raphaela Goldbach-Mansky[1]

"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****."*


Nakajo
FMF
Urticaria frigore
Blau
TRAPS
Enfermedades Autoinflamatorias
Sarcoidosis precoz
HIDS
Muckle-Wells
CINCA-NOMID
PAPA
DIRA
PPG
1950
1960
1970
1980
1990
1995
2000
2002
2004
2006
2008
2010
MEFV
CD2BP1
TNFRSF1A
CIAS1
MVK
NOD2
IL1RN
IL36RN
PSMB8



McGonagle D et al. PLoS Med 2006; e297

Enfermedades con baja prevalencia

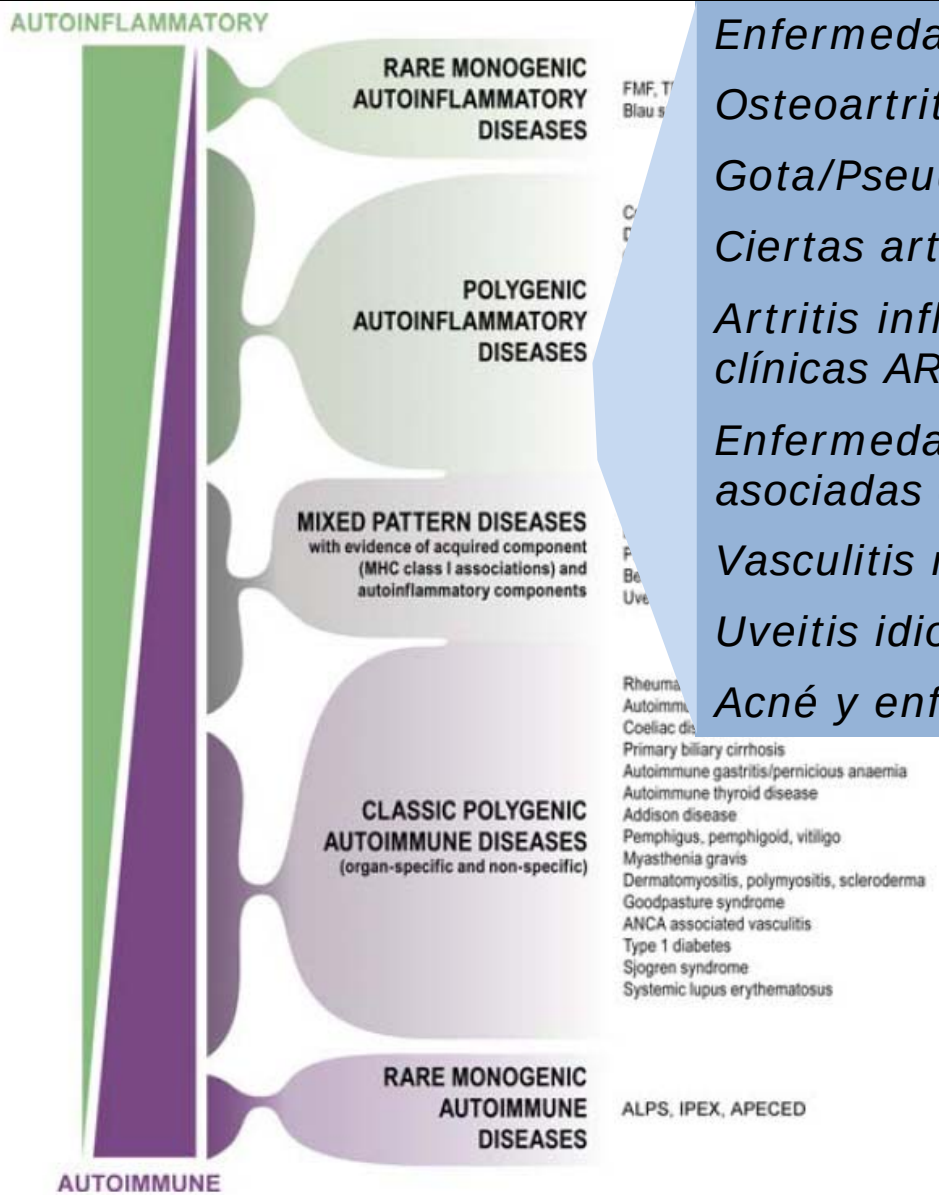
"Caprichos de la naturaleza"

Cell *140*, March 19, 2010

Autoinflammatory Disease Reloaded: A Clinical Perspective

Daniel L. Kastner,[1,*] Ivona Aksentijevich,[1] and Raphaela Goldbach-Mansky[1]

*"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**."*



Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa

Osteoartritis

Gota/Pseudogota/otras artropatías microcristalinas

Ciertas artritis reactivas y psoriasis/artritis psoriásica

Artritis inflamatorias autolimitadas incluyendo formas clínicas AR

Enfermedades congénitas por almacenamiento asociadas con inflamación tisular

Vasculitis no asociada a anticuerpos

Uveitis idiopática

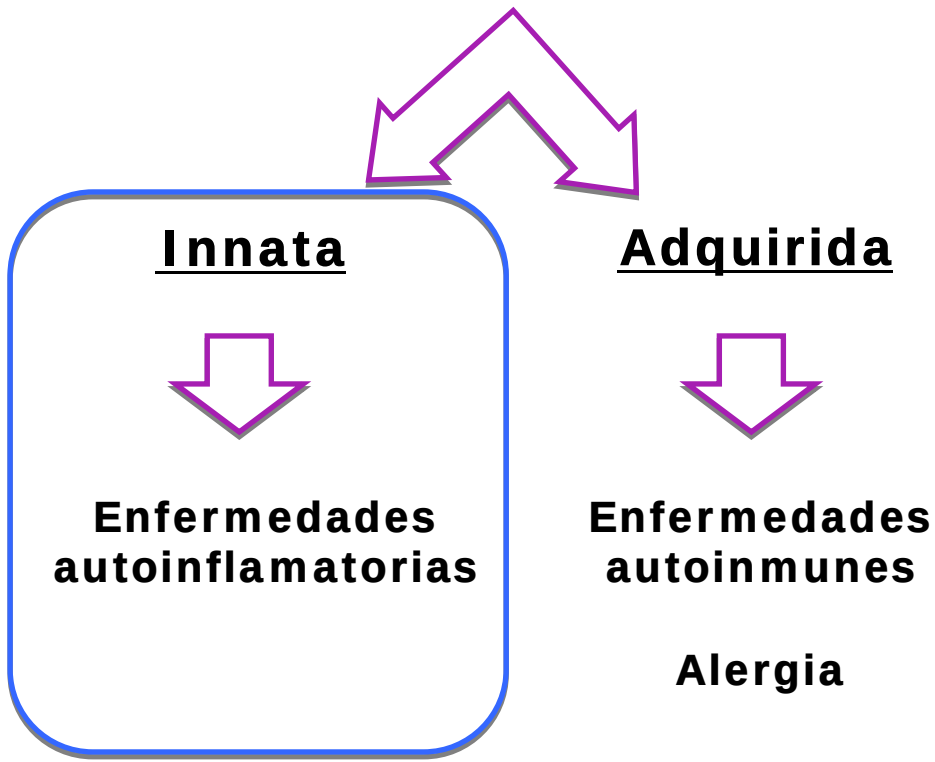
Acné y enfermedades acneiformes

McGonagle D et al. PLoS Med 2006; e297

DEFECTO

Inmunodeficiencias

DISREGULACION



Enfermedades autoinflamatorias

¿Qué son?

¿Cuáles son?

¿Cómo se manifiestan?

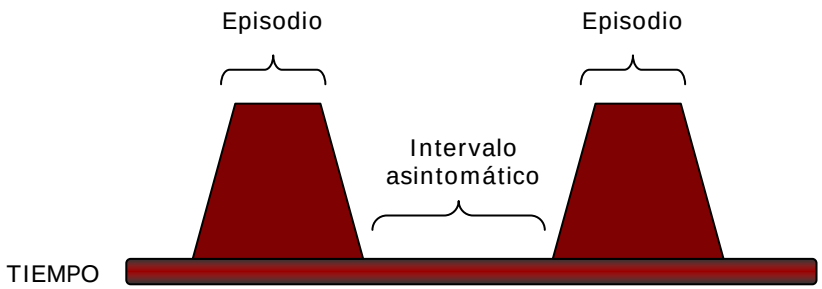
¿Cuándo sospecharlas?

¿Cómo diagnosticarlas?

¿Por qué se producen?

¿Cómo tratarlas?

Síndromes hereditarios de Fiebre Periódica



Fiebre Mediterránea Familiar

Síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS)

Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS)

Enfermedades autoinflamatorias persistentes

Síndromes periódicos asociado a la criopirina (CAPS)

Artritis granulomatosas pediátricas (Sd. Blau / Sarcoidosis inicio precoz)

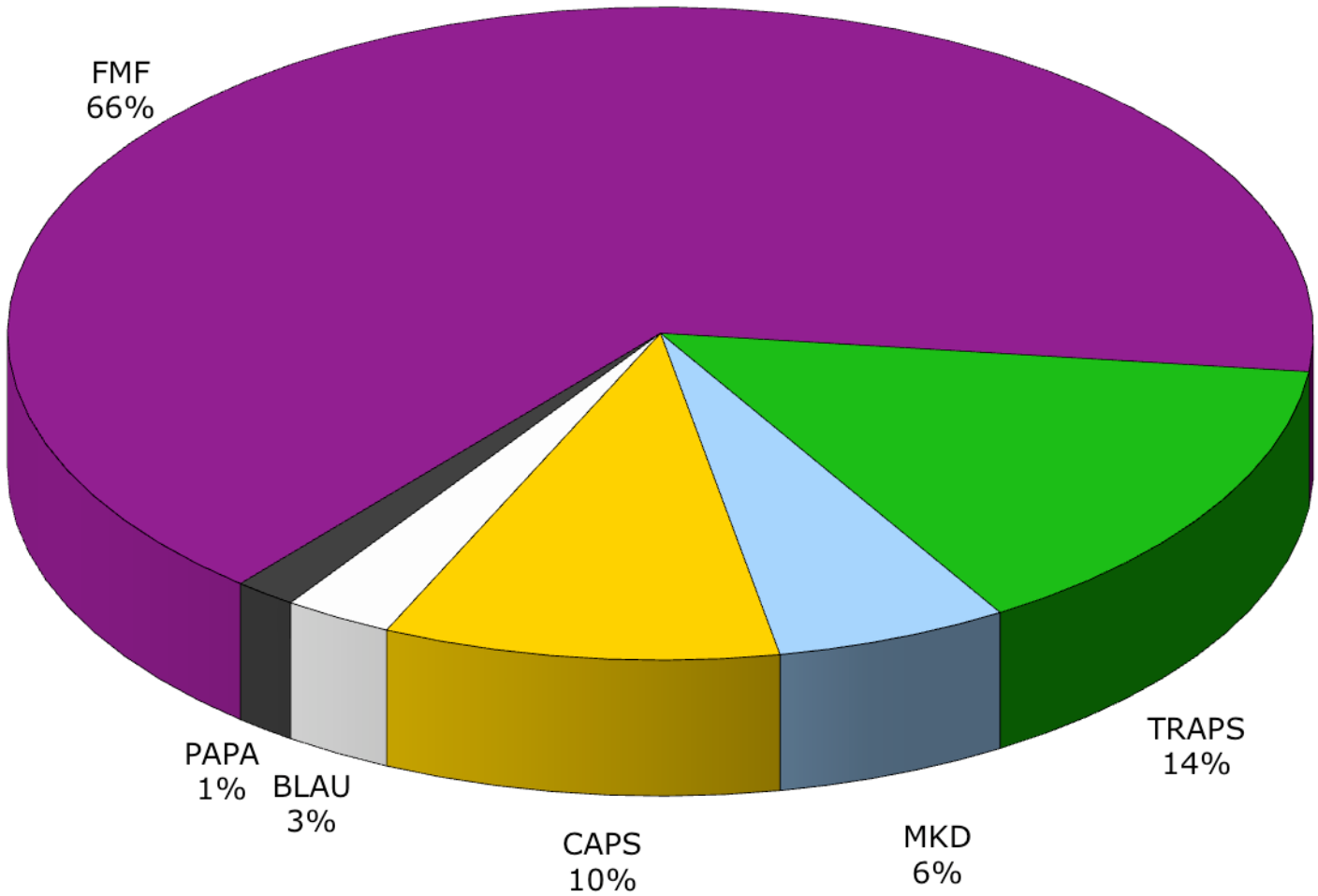
Síndrome de artritis piogénica esteril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA)

Deficiencia del antagonista del receptor de la IL-1 (DIRA)

Deficiencia del antagonista del receptor de la IL-36 (Psoriasis Pustular Generalizada)

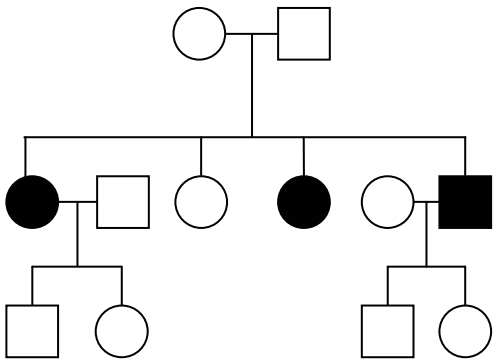
Síndrome CANDLE

Enf. autoinflamatorias oseas (querubismo, CRMO)


FMF
66%
TRAPS
14%
MKD
6%
CAPS
10%
BLAU
3%
PAPA
1%

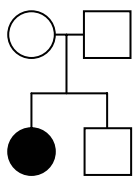
HERENCIA

Herencia autosómica recesiva

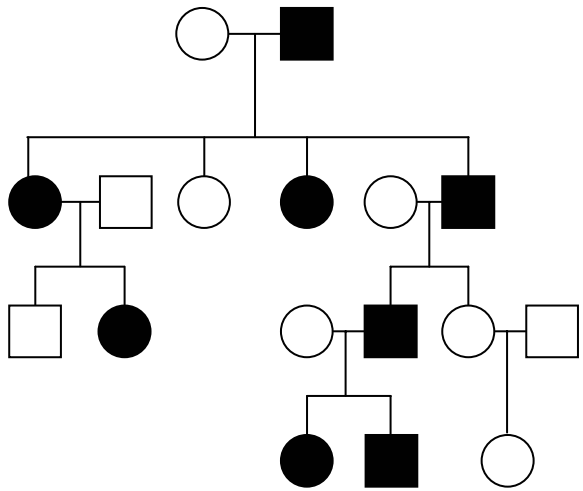


Caso esporádico

Ausencia de historia familiar



Herencia autosómica dominante



Caso esporádico

Mutación ***de novo***

HERENCIA

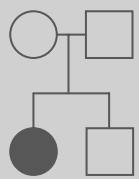
Herencia autosómica recesiva

Herencia autosómica dominante

≈10% con antecedentes familiares de la enfermedad

Caso esporádico

Ausencia de historia familiar



Caso esporádico

Mutación de novo

Enfermedades autoinflamatorias

¿Qué son?

¿Cuáles son?

¿Cómo se manifiestan?

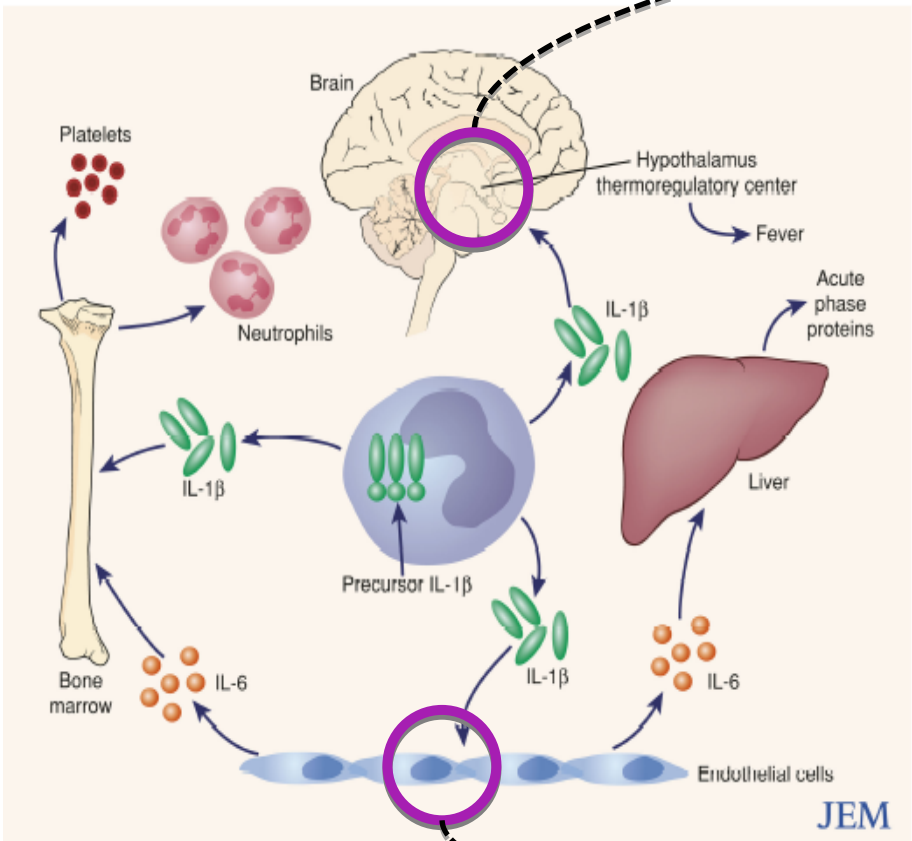
¿Cuándo sospecharlas?

¿Cómo diagnosticarlas?

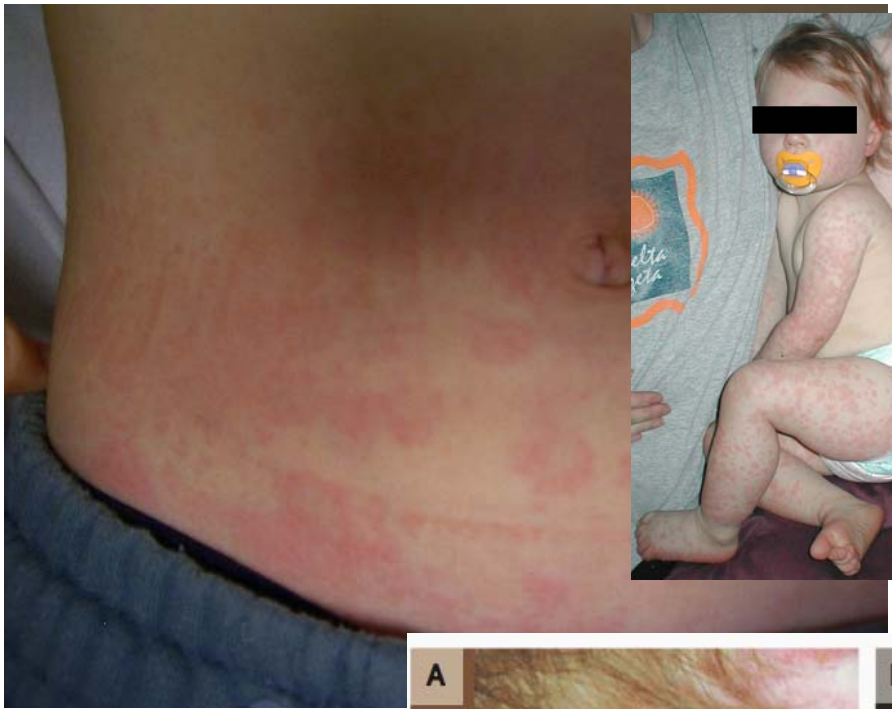
¿Por qué se producen?

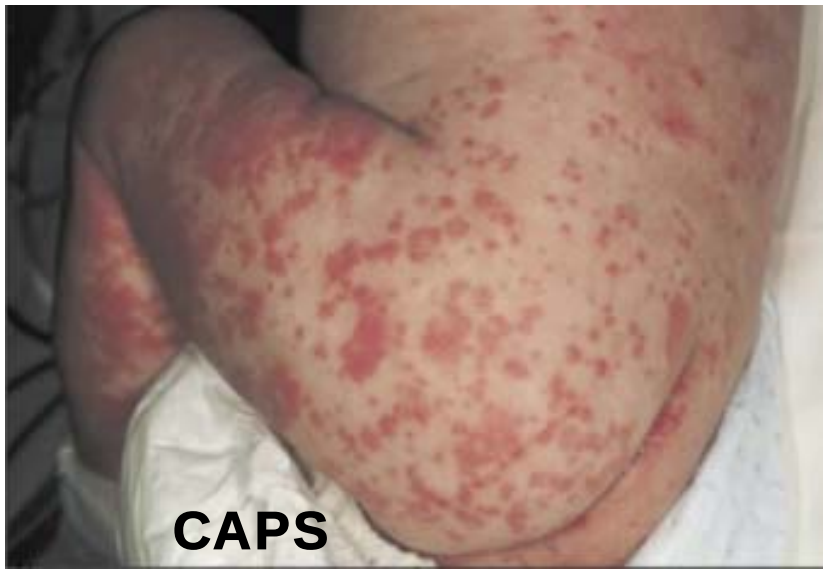
¿Cómo tratarlas?

Fiebre

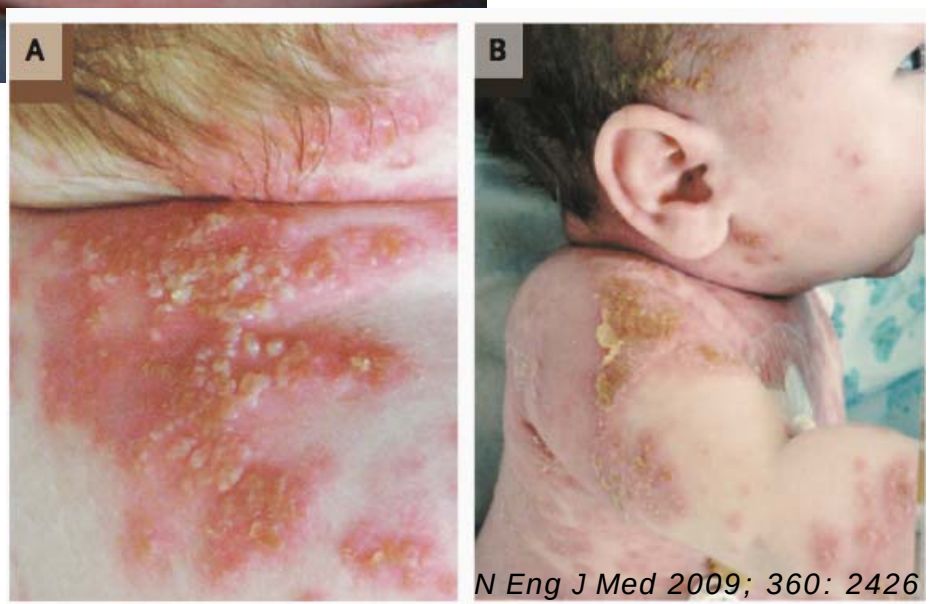


Manifestaciones cutáneas



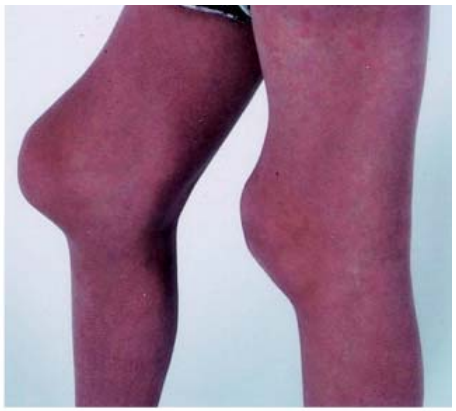


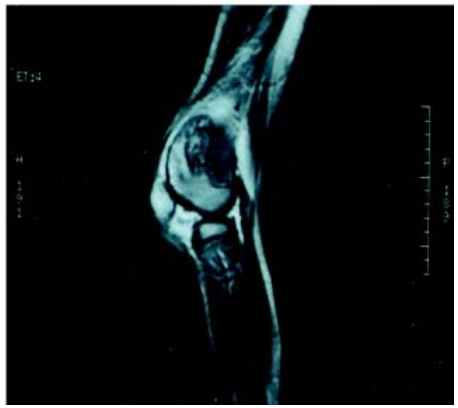
DIRA



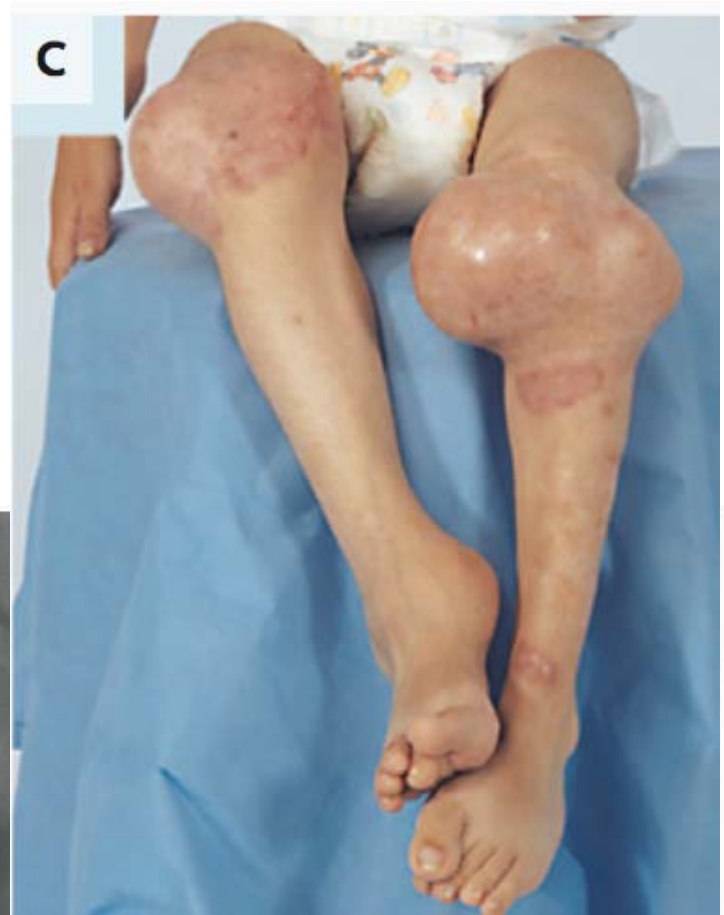
N Eng J Med 2009; 360: 2426

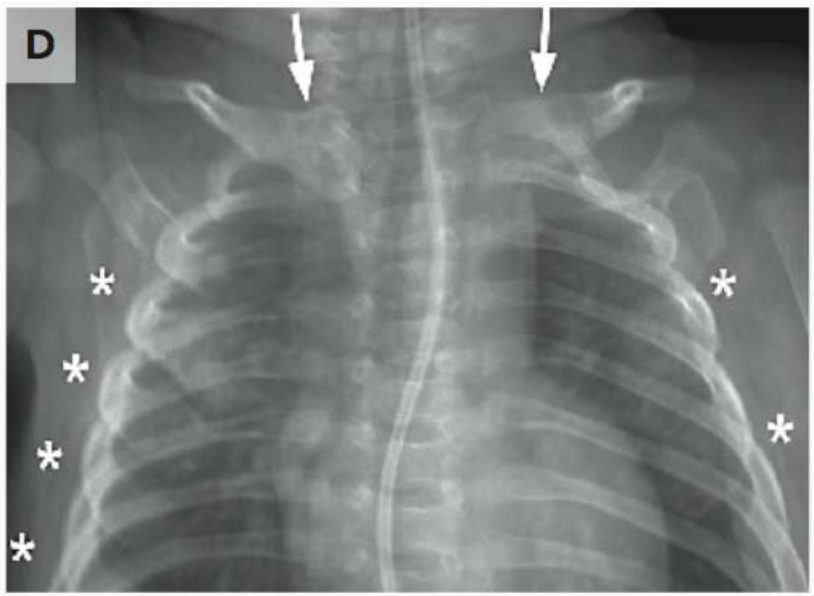
CAPS

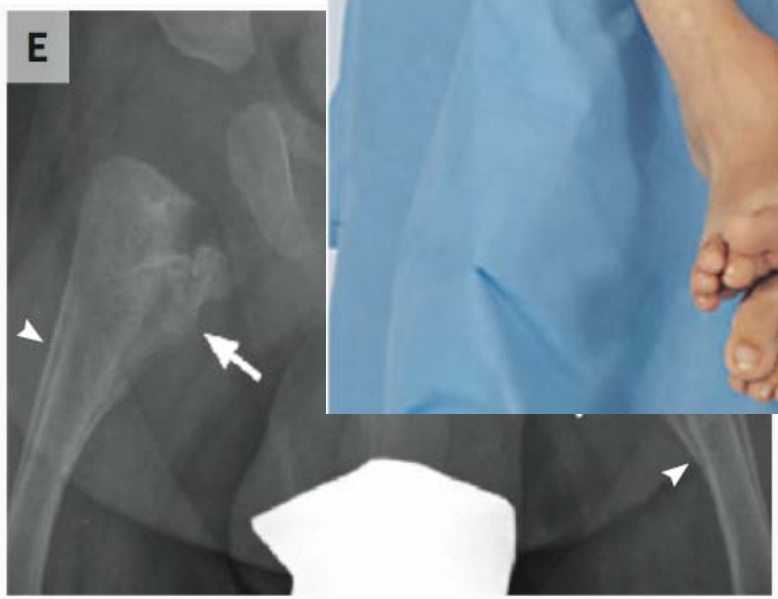




Arthritis Rheum 2002; 46: 3340



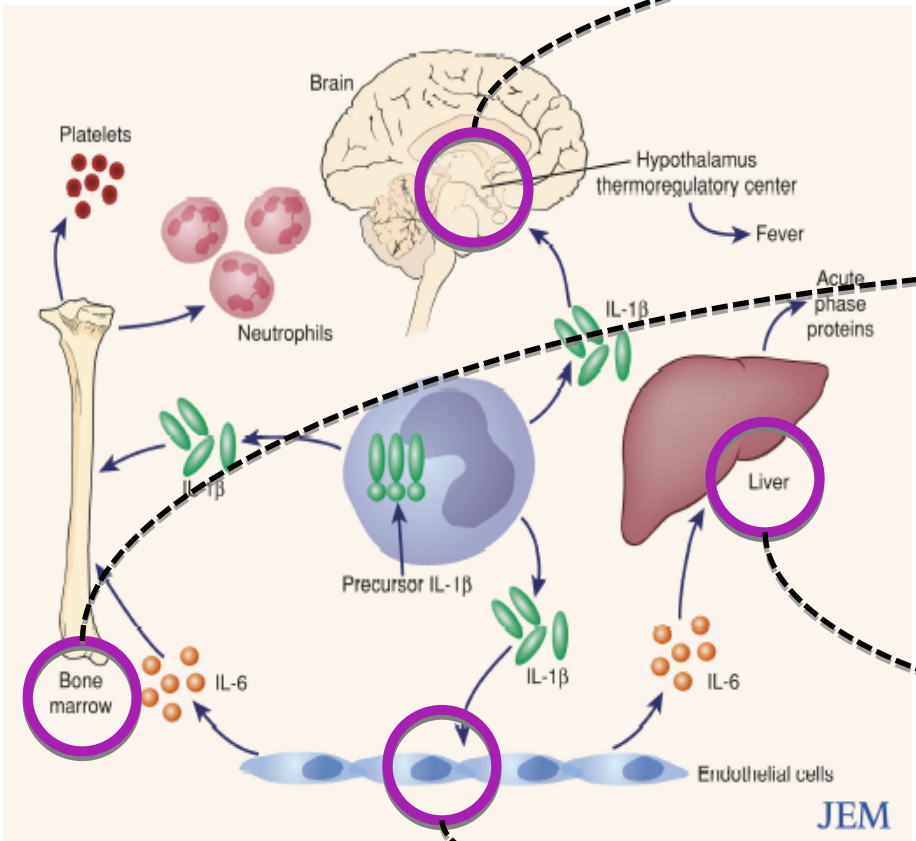




DIRA

N Eng J Med 2009; 360: 2426

Fiebre



Leucocitosis

Neutrofilia

Trombocitosis

Reactantes de fase aguda

Manifestaciones cutáneas

Enfermedades autoinflamatorias

¿Qué son?

¿Cuáles son?

¿Cómo se manifiestan?

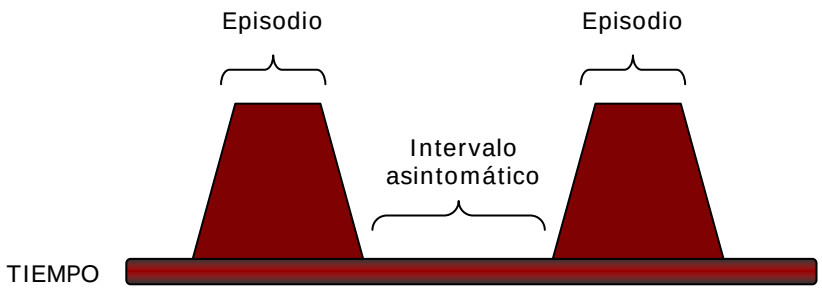
¿Cuándo sospecharlas?

¿Cómo diagnosticarlas?

¿Por qué se producen?

¿Cómo tratarlas?

Síndromes hereditarios de Fiebre Periódica



Fiebre Mediterránea Familiar

Síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS)

Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS)


Infecciones
Neoplasias
Fiebre recurrente de origen desconocido
Enfermedades autoinmunes
Otras causas
Enfermedades autoinflamatorias

Enfermedades autoinflamatorias persistentes

Síndromes periódicos asociado a la criopirina (CAPS)

Artritis granulomatosas pediátricas (Sd. Blau / Sarcoidosis inicio precoz)

Síndrome de artritis piogénica esteril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA)

Deficiencia del antagonista del receptor de la IL-1 (DIRA)

Deficiencia del antagonista del receptor de la IL-36 (Psoriasis Pustular Generalizada)

Síndrome CANDLE

Enf. autoinflamatorias oseas (querubismo, CRMO)

Enfermedades autoinflamatorias

¿Qué son?

¿Cuáles son?

¿Cómo se manifiestan?

¿Cuándo sospecharlas?

¿Cómo diagnosticarlas?

¿Por qué se producen?

¿Cómo tratarlas?

Enfermedades autoinflamatorias

¿Qué son?

¿Cuáles son?

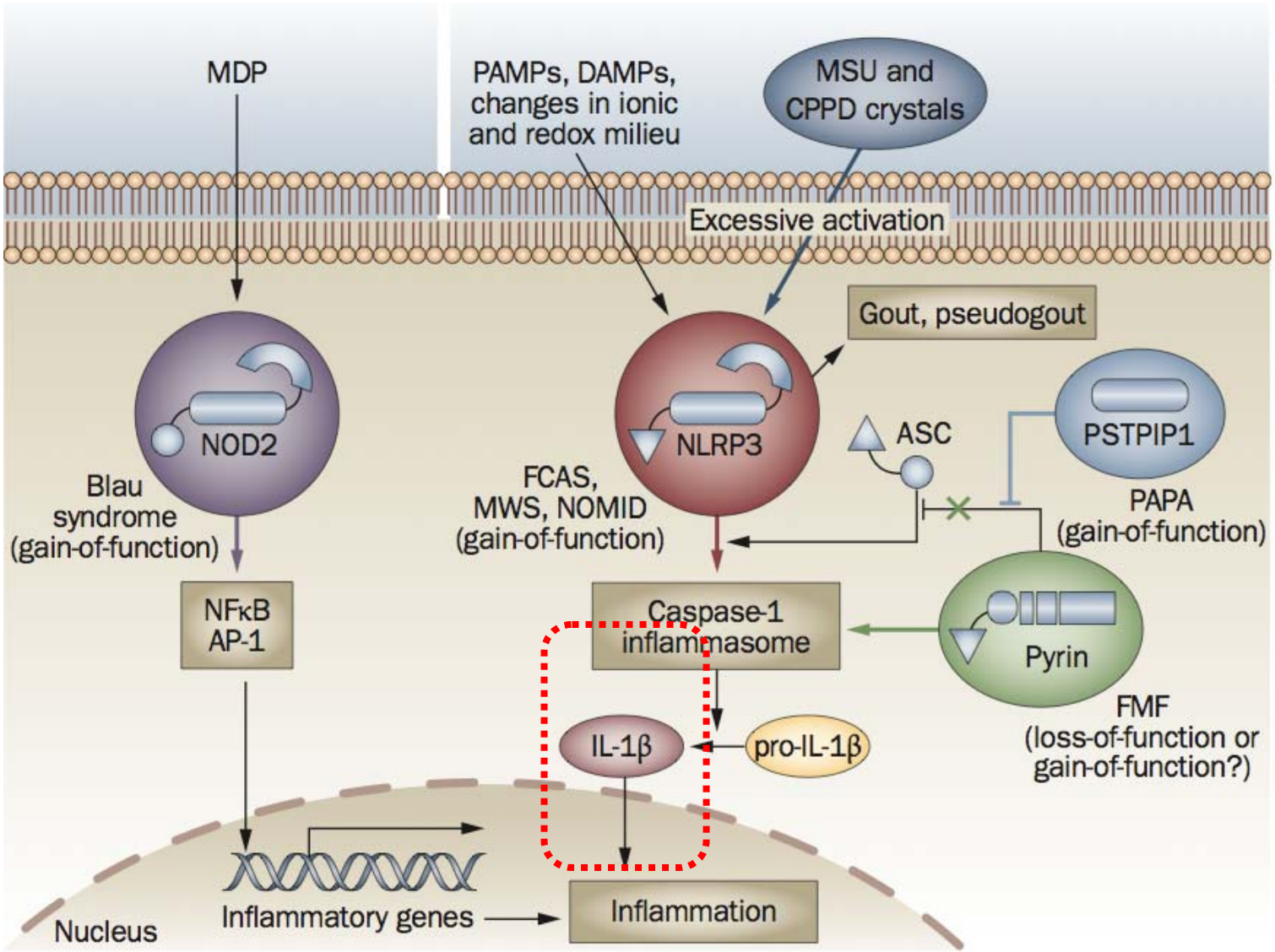
¿Cómo se manifiestan?

¿Cuándo sospecharlas?

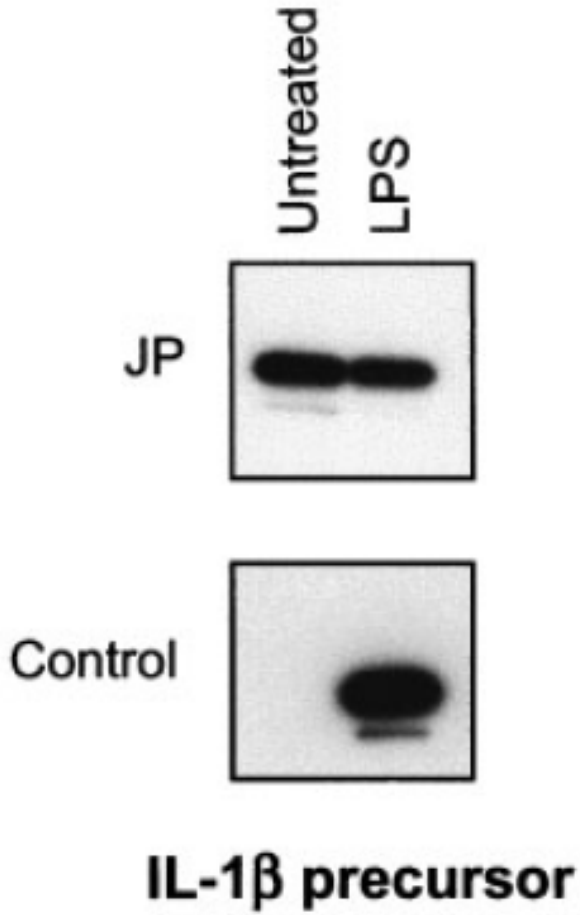
¿Cómo diagnosticarlas?

¿Por qué se producen?

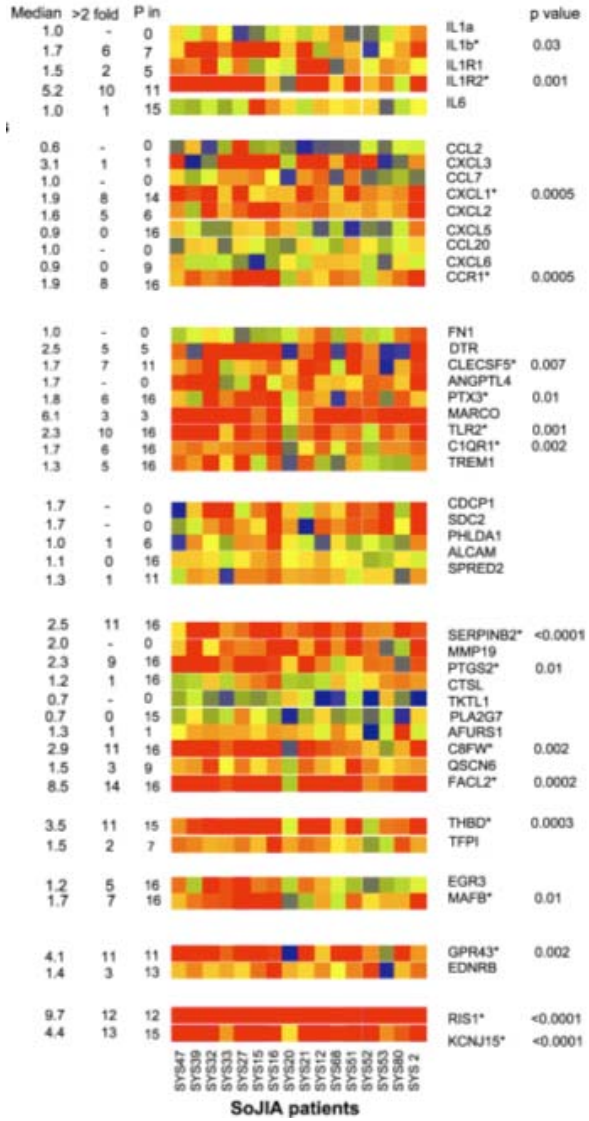
¿Cómo tratarlas?



Theofilopoulos AN et al. Nat Rev Rheumatol 2010



ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 46, No. 12, December 2002, pp 3340–3348



JEM VOL. 201, May 2, 2005

Tratamientos sintomáticos

Antibióticos
Inmunoglobulinas I/V
Talidomida

AINEs
Corticoides

Tratamientos enfermedad

FMF
colchicina v.o

Alternativas
Colchicina i/v
Bloqueantes de IL-1

Resto AID

Bloqueantes IL-1

Blau / EOS
Corticoides
Bloqueantes TNF

Autoinflamación como mecanismo causal de enfermedad por disregulación de la respuesta inflamatoria, con un papel decisivo de los componentes del sistema inmune innato.

Formas hereditarias / Formas no hereditarias

Se han identificado pacientes españoles de todas las enfermedades autoinflamatorias hereditarias.

Frecuentemente no se identifican antecedentes familiares.

Diversidad clínica mayor de la conocida → casos atípicos/ paucisintomáticos.

Importancia del clínico en el establecimiento de sospecha diagnóstica.

Práctica ausencia de parametros de laboratorio específicos de cada entidad.

Confirmación de la sospecha mediante análisis genéticos.

Enfermedades incurables, pero tratables.

Importancia del diagnóstico precoz.