

# Enfermedades autoinflamatorias sistémicas, entidades en auge: generalidades, principales síndromes monogénicos y aproximación al manejo terapéutico

*Systemic autoinflammatory diseases, entities on the rise: basic concepts, main monogenic syndromes and approach to therapeutic management*

Virginia González Hidalgo

Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Puerto de Plasencia. Cáceres.

## ABSTRACT

Systemic autoinflammatory diseases are relatively recent entities caused by dysregulation of the innate immune system. They are mainly caused by monogenic mutations, although there are entities produced by polygenic mutations or of multifactorial origin. Traditionally, they have been classified based on the presence or absence of fever, however, thanks to the advancement of knowledge of their Pathogenic mechanisms and the signaling pathways involved, recently it has been advocated to classify them based on the latter. The three more important groups of monogenic autoinflammatory diseases are type 1 interferonopathies, inflammasomopathies and dysregulation in the nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells [NF-kB] pathway (relapatías). In this review, the main pathways involved, the main syndromes of each of these groups and the therapeutic approach are addressed.

**Keywords:** Systemic autoinflammatory diseases, inflammasomopathies, NF-kB dysregulation, interferonopathies, genetics.

## RESUMEN

Las enfermedades autoinflamatorias sistémicas son entidades relativamente recientes ocasionadas por disregulación del sistema inmune innato. Están ocasionadas fundamentalmente por mutaciones monogénicas, aunque existen entidades producidas por mutaciones poligénicas o de origen multifactorial. Tradicionalmente se han clasificado en función de la presencia o ausencia de fiebre, sin embargo, con el avance en el conocimiento de sus mecanismos patogénicos y de las vías de señalización involucradas, recientemente se aboga por clasificarlas en base a esto último, siendo los tres grupos más importantes de entidades autoinflamatorias monogénicas las interferonopatías tipo 1, las inflammasomopatías y las ocasionadas por disregulación en la vía del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas [NF-KB] (relapatías). En la presente revisión se aborda de forma general las principales vías implicadas, los principales síndromes de cada uno de estos grupos y el abordaje terapéutico.

**Palabras clave:** Enfermedades autoinflamatorias sistémicas, inflammasomopatías, disregulación NF-kB, interferonopatías, genética.

## INTRODUCCIÓN

La inmunidad humana está compuesta por el sistema inmune innato y el adaptativo. El sistema inmune innato, constituido por macrófagos, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos, células dendríticas y linfocitos *Natural Killer* conforman la primera línea de defensa<sup>1,2,3</sup>. Actúa reconociendo agentes extraños o patógenos infecciosos mediante receptores de reconocimiento de patrones (PRR), los cuales se unen a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) o patrones celulares asociados a daño (DAMP)<sup>3,4,5</sup>.

Los PRR se clasifican en función de su localización. En la membrana celular encontramos los receptores tipo *Toll* (TLR), los receptores de lectina tipo C (CLR) y los receptores para los compuestos de glicosilación avanzada (RAGE)<sup>1,4,5</sup>. Por otro lado, encontramos las moléculas de señalización citosólica, que incluyen el gen inducible por ácido retinoico (RIG-I), el gen asociado a diferenciación de melanoma (MDA)-5, probable ARN helicasa dependiente de ATP DHX58 (LGP2), la GMP-AMP sintasa cíclica (cGAS), la proteína quinasa dependiente de ARN de doble cadena (PKR), proteínas del dominio de oligomerización de

unión a nucleótidos (NOD1 y NOD2) así como receptores similares a NOD (NLRP)<sup>1,2,4,5</sup>. Esta es la base sobre la que se sustenta la activación del sistema inmune innato y la patogenia de las enfermedades autoinflamatorias sistémicas (EAS).

## REVISIÓN

### 1.-CONCEPTO DE EAS Y PRINCIPALES DIFERENCIAS CON LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

El concepto de EAS fue propuesto por primera vez en 1999 e incluye un grupo heterogéneo de entidades hereditarias causadas por disregulación del sistema inmune innato que conlleva a un estado de inflamación sistémica en ausencia de un desencadenante infeccioso<sup>1,3,6,7</sup>. A diferencia de las enfermedades autoinmunes (EA), dada la ausencia de participación del sistema inmune adaptativo, carecen

Tabla 1. Principales diferencias entre las entidades autoinmunes y las entidades autoinflamatorias

	ENTIDADES AUTOINMUNES	ENTIDADES AUTOINFLAMATORIAS
<b>Inmunidad involucrada</b>	Adaptativa	Innata
<b>Autoanticuerpos</b>	Presentes	Ausentes o a títulos bajos
<b>Comorbilidades</b>	Aterosclerosis e infecciones	Amiloidosis
<b>Genética</b>	Predominio de poligénicas	Predominio de monogénicas

de positividad para autoanticuerpos y de antígenos reactivos específicos de células T<sup>7,8</sup>. Las principales diferencias con las EA podemos encontrarlas en la Tabla 1.

Las EAS tienen una fuerte base genética, siendo en su mayoría entidades monogénicas (una única mutación) aunque también pueden ser poligénicas o multifactoriales con influencia del medio ambiente y de la epigenética<sup>1,3</sup>. Desde la primera descripción de las EAS, más de 30 genes causantes han sido descubiertos y asociados a estas, cifra que sigue en aumento gracias a los avances en genética que se están experimentando en los últimos años.<sup>1,6,9</sup>

Dependiendo del mecanismo patogénico, es decir, la vía del sistema inmune innato en la que subyace la mutación y su consecuente disregulación, podemos clasificar estas entidades principalmente en inflamomasopatías, interferonopatías y trastornos de la activación de la vía factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas (NF-κB) (recientemente denominadas relopáticas), aunque existen otros menos frecuentes y conocidos.<sup>1,3,10</sup>

## 2.- VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INVOLUCRADAS EN LA PATOGÉNESIS DE LAS EAS MONOGENICAS, PRINCIPALES ENTIDADES Y ABORDAJE TERAPÉUTICO

### 2.1.- INFLAMASOMOPATÍAS

#### 2.1.1.- Vía de activación de los inflamomas

El mecanismo patogénico más frecuente y conocido de las EAS está mediado por la activación inapropiadamente excesiva de los inflamomas<sup>10,11</sup>. Estos son complejos proteicos intracitoplasmáticos, a través de los cuales, el sistema inmune innato responde interactuando con DAMP o PAMP, desencadenando un conjunto de reacciones que como consecuencia producen un estado altamente proinflamatorio.<sup>11,12,13,14</sup>

Entre sus componentes encontramos:

-Proteína de andamiaje o proteína sensora (PRR): Determina el tipo de inflamoma y desencadena la activación de este por medio de su unión a DAMP/PAMP. Dentro de ellas, las que se han asociado a la formación de inflamomas son los miembros de la familia de proteínas que contienen repeticiones ricas en leucina (NLR) NLRP1, NLRP3, NLRC4 y NLRP12, la ausencia de melanoma (AIM)2, la familia de receptores similares a dominios de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD) y la pirina.<sup>3,12,14,15,16,17</sup>

- Una molécula enlazadora o adaptadora asociada a apoptosis que contiene un dominio de reclutamiento de caspasa (ASC) C-terminal que permite la activación de la caspasa 1.<sup>11,15,16,18</sup>

-La caspasa 1 o enzima convertidora del IL-1. La caspasa 1 produce su activación autocatalítica mediante la escisión de las citosinas proinflamatorias pro-IL-1B y pro-IL-18 en sus formas biológicamente activas IL-1B e IL-18 respectivamente. Además escinde la gasdermina D (GSDMD) que actúa formando poros en la membrana celular produciendo la liberación de las interleucinas activas y un proceso denominado piroptosis (forma inflamatoria de muerte celular).<sup>13,14,16,18,19</sup>

La Imagen 1 representa la vía de activación de los inflamomas.

Las inflamomasopatías están causadas por mutaciones en genes que se encuentra en alguna de estas estructuras, y se clasifican en función de la parte de la vía afectada. Las principales inflamomasopatías, sus mecanismos patogénicos así como sus principales características se recogen en la Tabla 2.

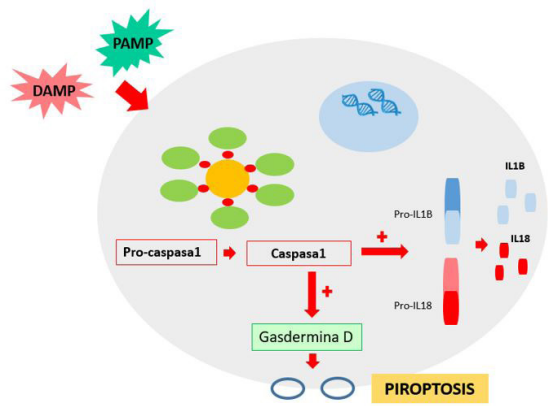
#### 2.1.2.- Principales entidades en función del inflamoma alterado

##### Inflamoma pirina

**Fiebre Mediterránea Familiar (FMF):** Se trata de la entidad autoinflamatoria monogénica más frecuente, producida por una mutación de ganancia de función (GOF) en el gen MEFV, localizado en el cromosoma 16 y con un patrón de herencia autosómico dominante (AD)<sup>3,9,17,20,21,22</sup>. Clínicamente se comporta por brotes recurrentes y autolimitados (48-72 horas) de inflamación que se caracterizan por fiebre acompañada de serositis (peritoneo, pleura, orquitis y/o pericardio), manifestaciones musculoesqueléticas como poliartralgias o artritis, y afectación cutánea (lesión cutánea similar a la erisipela)<sup>3,5,6,9,17,20,23</sup>. Durante estos brotes suelen elevarse en sangre periferica reactantes de fase aguda<sup>11,17,21</sup>. En términos de morbi-mortalidad la complicación más frecuente es la amiloidosis secundaria al estado de inflamación crónica, con predilección por la afectación renal<sup>5,9</sup>. El tratamiento de elección es la colchicina, que suele tener una alta tasa de efectividad, y previene y reduce los ataques y el riesgo de amiloidosis, fármaco que puede emplearse durante el embarazo y la lactancia<sup>3,17,20</sup>. Durante los ataques agudos, el uso de antiinflamatorio no esteroideo (AINE) puede ser útil para el control sintomatológico de la enfermedad<sup>9</sup>. En casos de refractariedad o intolerancia, cada vez son más los datos que sugieren la efectividad de los inhibidores de la IL-1 (anti-IL1). En general se prefiere Canakinumab sobre Anakinra, debido a su eficacia y posología<sup>5,9,11,20</sup>. Los corticoides están indicados solamente en el caso de migraña febril, que es una complicación vasculítica muy infrecuente<sup>9</sup>.

**Autoinflamación asociada a pirina con dermatosis neutrofílica (PAAND):** Producida por una mutación en el gen MEFV con patrón de herencia AD<sup>11,20,21,23</sup>. Descrita por primera vez en 2016, se manifiesta por brotes caracterizados por episodios febriles prolongados, acom-

Imagen 1. Vía de activación del inflamasoma



DAMP: Patrones celulares asociados a daño; PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; IL: interleucina

pañados de afectación musculoesquelética (mialgias, miositis, artralgias) y dermatosis neutrofílica severa (pioderma gangrenoso, acné pustuloso e hidradenitis supurativa)<sup>5,11,13,17,21,23</sup>. Se ha demostrado eficacia y rápido control con el empleo de anti-IL1, aunque, en casos de resistencia a esta terapia, se ha descrito respuesta favorable al uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) como Adalimumab o Infliximab.<sup>11,21</sup>

**Síndrome de la hipergammaglobulinemia D (HIDS):** Esta entidad, con un patrón de herencia autosómico recesivo (AR), está causada por una mutación de GOF en el gen MVK, localizado en el cromosoma 12, que codifica la enzima mevalonato quinasa, la cual participa en la vía de síntesis del colesterol. Esta mutación produce una disminución (no anulación) de su actividad<sup>3,6,9,13,20</sup>. Suele comenzar en el periodo neonatal y clínicamente se caracteriza por ataques periódicos cada 4-8 semanas con una duración en torno a una semana, con presencia de fiebre asociada a signos locales como dolor abdominal, vómitos, diarrea, artralgias, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y lesiones cutáneas (aftas orales, exantema cutáneo, rash maculopapular)<sup>3,5,6,17,20,23</sup>. Además, los niños con este síndrome pueden presentar complicaciones como retraso en el crecimiento o afectación neurológica severa<sup>11,17</sup>. Los brotes pueden estar desencadenados por estrés, infecciones o vacunaciones<sup>3,6,20,21</sup>. La mayoría de pacientes presentan anomalías como la elevación de la Inmunoglobulina-D, la cual se encuentra asociada hasta en la mitad de los casos a elevación concomitante de Inmunoglobulina-A, aunque no es considerado un hallazgo específico para el diagnóstico, dado que pueden encontrarse elevadas durante los brotes de otras EAS<sup>6,20,21,22,23</sup>. Por el contrario, la determinación urinaria del ácido mevalónico durante las crisis sí que presenta utilidad para su diagnóstico<sup>11,15,21,22</sup>. Desde el punto de vista terapéutico, el uso de AINE, corticoides o colchicina no suele ser útil. La reciente identificación de la participación del inflamasoma en la patogenia de esta entidad y la producción de IL-1 ha permitido el empleo de anti-IL-1 con resultados esperanzadores, tanto en respuesta completa como en remisión parcial, especialmente Canakinumab administrado de forma continua, aunque a veces pueden requerir dosis elevadas para ser efectivos<sup>6,9,11,15,17,21,23</sup>.

**Síndrome de artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné (PAPA):** Se debe a una mutación de GOF en el gen PSTPIP1, localizado en el cromosoma 15, con un patrón de herencia AD<sup>3,15,21</sup>. Las primeras manifestaciones que acontecen son las articulares, siendo su forma habitual de presentación una monoartritis recurrente, con predominio por grandes articulaciones, destructiva y con líquido sinovial puru-

El inflamasoma está compuesto por una proteína de andamiaje (círculo naranja), una proteína enlazadora (círculo rojo + círculo verde) que contiene un dominio de activación de caspasa (ASC) (círculo verde) que permite que la caspasa se active (paso de pro-caspasa a caspasa). Esta caspasa activada produce, por un lado, la escisión de las pro-IL1B y pro-IL18 a sus formas activas IL-1B e IL-18 respectivamente; y por otro lado, la activación de la gasdermina D que forma poros en la membrana celular, produciendo el proceso de muerte celular denominado piroptosis.

lento y estéril. Posteriormente suele aparecer la afectación cutánea, caracterizada por pioderma gangrenoso, acné quístico o hidradenitis supurativa<sup>3,5,6,11</sup>. Clásicamente el tratamiento ha sido la colchicina, sin embargo, desde la introducción del uso de nuevos biológicos, se ha demostrado buena respuesta a los anti-IL-1 o anti-TNF, aunque pueden requerir en ocasiones terapias a dosis altas, o incluso combinadas.<sup>6,11,15,21</sup>

### Inflamasoma de criopirina (NLRP3)

**Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS):** Se trata de un conjunto de síndromes producidos por mutaciones de GOF en NLRP3, con patrón de herencia AD, y que están constituidos por tres síndromes con características clínicas superpuestas, pero con diferentes grados de severidad<sup>3,6,9,15,21,24</sup>. Estos son, en orden creciente de gravedad, el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS), el síndrome de Muckle-Wells (MWS) y el trastorno inflamatorio multisistémico de inicio neonatal (NOMID), también conocido como síndrome neurológico, cutáneo y articular crónico infantil (CINCA)<sup>19,22,24</sup>. FCAS se caracteriza por la aparición de urticaria tras la exposición al frío, que puede acompañarse de febrícula, rash urticariforme, abdominalgia, conjuntivitis y artromialgias<sup>3,6,22,23</sup>. En el MWS, que representa el grado de severidad intermedio, a la clínica anterior se le asocia, en torno a la tercera década de la vida, complicaciones características como amiloidosis renal e hipoacusia neurosensorial<sup>3,6,17,23</sup>. El grado máximo de severidad de este conjunto de síndromes viene determinado por NOMID/CINCA, que añade a la clínica compartida, la característica triada clínica de afectación articular, neurológica (meningitis crónica aséptica, papiledema, convulsiones) y cutánea.<sup>6,9,22,23</sup>

Pacientes con características clínicas similares en los que no se objetiva la mutación en NLRP3, pueden estar causadas por mosaicismos somáticos o por mutaciones en genes con funciones relacionadas como NLRC4 o NLRP12.<sup>21,22</sup>

El pilar terapéutico fundamental es el empleo de anti-IL-1, que responde a los tres fenotipos. Mientras que estos parecen no tener influencia positiva sobre la afectación articular y ósea establecida, sí que parece que su administración pueda reducir el riesgo de desarrollo e incluso mejorar la afectación óptica, neurológica y la amiloidosis.<sup>6,9,11,15,21,23</sup>

**Síndrome de Majeed:** Se produce por una mutación en el gen LPIN2 con patrón de herencia AR. Las características clínicas incluyen lesiones osteolíticas estériles, anemia diseritropoyética congénita y der-

Tabla 2. Principales inflamomas involucrados en la producción de enfermedades autoinflamatorias, entidades más frecuentes que incluyen y sus principales características

INFLAMASOMA	ENTIDAD	GEN MUTADO	TIPO DE MUTACIÓN	PATRÓN DE HERENCIA	CLÍNICA
PIRINA	FMF	MEFV	GOF	AD	Brotos (48-72 semanas) de fiebre, serositis, afectación musculoesquelética y/o cutánea.
	PAAND	MEFV	LOF	AD	Fiebre, afectación musculoesquelética, dermatosis neutrofílica (pioderma gangrenoso, acné pustuloso, hidradenitis supurativa)
	HIDS	MVK	GOF	AR	Fiebre, clínica gastrointestinal, hepatoesplenomegalia, artralgia, linfadenopatía y lesiones cutáneas. Complicaciones como retraso del crecimiento o afectación neurológica severa.
	PAPA	PSTPIP1	GOF	AD	Monoartritis recurrente, destructiva y con líquido sinovial purulento y afectación dermatológica (pioderma gangrenoso, acné o hidradenitis supurativa)
NLRP3	CAPS	NLRP3	GOF	AD	De menos a más severidad: FCAS: Episodios desencadenados por frío de urticaria, febrícula, abdominalgia, conjuntivitis y afectación cutánea MWS: A lo anterior se asocian complicaciones como amiloidosis renal e hipoacusia neurosensorial NOMID: A lo anterior se asocia una triada característica: afectación articular, neurológica (meningitis aséptica crónica, papiledema, convulsiones) y cutánea. Además puede aparecer complicaciones como rasgos dismórficos.
	Majeed	LPIN2	GOF	AR	Lesiones osteolíticas estériles, anemia diseritropoyética y dermatosis neutrofílica.
NLRC4	FCAS-4	NLRC4	GOF	AD	Brotos de Urticaria, artralgia, afectación ocular y fiebre en ausencia de afectación visceral
	AIFEC	NLRC4	GOF	AD	Enterocolitis, síndrome de activación macrofágica, inflamación sistémica
NLRP12	FCAS-2	NLRP12	D	AD	Brotos de Urticaria, artralgia, afectación ocular y fiebre
NLRP1	MSPC	NLRP1	GOF	AD	Queratomas múltiples en palmas y plantas
	FKLC	NLRP1	D	D	Pápulas hiperqueratóticas distribuidas por tronco y extremidades siguiendo un patrón lineal y/o reticular
	NAIAD	NLRP1	D	D	Artritis y disqueratosis

GOF: Ganancia de función; LOF: pérdida de función; AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; FMF: Fiebre Mediterránea Familiar; PAAND: Autoinflamación asociada a pirina con dermatosis neutrofílica; HIDS: Síndrome de hipergammaglobulinemia D; PAPA: Síndrome de artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné. CAPS: Síndromes periódicos asociados a criopirina; FCAS: Síndrome autoinflamatorio familiar por frío; MWS: Síndrome de Muckle-Wells; NOMID: trastorno inflamatorio multisistémico de inicio neonatal; AIFEC: Autoinflamación con enterocolitis infantil; MSPC: Carcinoma palmoplantar autocurativo múltiple; FKLC: Queratosis liquenoide crónica familiar; NAIAD: autoinflamación asociada a NLRP1 con artritis y disqueratosis. D: desconocido.

matosis neutrofílica. Aunque los corticoides a dosis altas pueden ser útiles, estos pacientes suelen responder a anti-IL-1.<sup>11,15,17</sup>

### Inflamomaso NLRC4

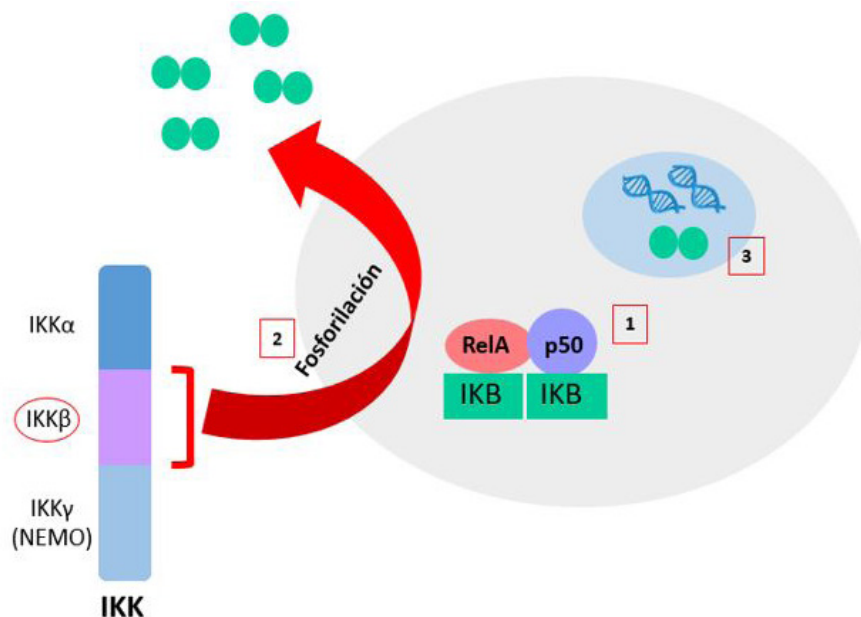
La afectación autoinflamatoria producida por mutaciones en este inflamomaso se divide en dos fenotipos fundamentales. Un fenotipo severo, conocido con el nombre de autoinflamación con enterocolitis infantil (AIFEC), que además suele asociar un síndrome de activación macrofágica e inflamación multisistémica. El fenotipo moderado, relacionado con el síndrome autoinflamatorio familiar al frío (FCAS4) se manifiesta como urticaria, artralgia, afectación ocular y fiebre en ausencia de afectación visceral. En ambas entidades acontece una elevación importante de IL-18.<sup>11,13,17,19,21,23</sup>

### Inflamomaso NLRP12

Las variantes patogénicas producidas por mutaciones en NLRP12 dan entidades clínicas muy similares a las FCAS producidas por el inflamomaso NLRP3, presentando un patrón de herencia AD. Es por ello que a esta entidad se le denomina síndrome autoinflamatorio familiar por frío 2 (FCAS2). A pesar de que la estructura y los patrones de expresión celular entre NLRP3 y NLRP12 son similares, existen diferencias, como el hecho de que este último activa además la vía NF-κB, de ahí la falta de respuesta al tratamiento anti-IL-1 que suelen presentar.<sup>11,17,19,20,21,23</sup>

### Inflamomaso NLRP1

Son entidades recientes, descritas por primera vez en 2017. NLRP1

Imagen 2. Vía de activación canónica del factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas (NF- $\kappa$ B)

IKB actúa reclutando e inhibiendo a RelA y p50 en el citoplasma celular (1). La activación de esta acontece cuando IKK (en concreto la subunidad B) fosforila estas proteínas inhibidoras produciendo dímeros (2), que finalmente son translocadas al núcleo donde se produce la transcripción de genes diana (3).

IKK: Complejo inhibidor de kappa B quinasa; IKB: proteínas inhibidoras de NF $\kappa$ B

se expresa principalmente en queratinocitos, por lo que su mutación va a producir entidades que se van a manifestar principalmente en la piel. Entre ellas, destacan el carcinoma palmoplantar autocrativo múltiple (MSPC), la queratosis liquenoide crónica familiar (FKLC) y la autoinflamación asociada a NLRP1 con artritis y disqueratosis (NAIAD).<sup>13,17,19,24</sup>

## 2.2. RELOPATIAS

### 2.2.1.-Vía de activación NF- $\kappa$ B

NF- $\kappa$ B es un factor de transcripción que desempeña un papel importante en el sistema inmunitario. La familia NF- $\kappa$ B está formada por cinco proteínas que regulan positiva o negativamente la expresión de genes, estos son: RelA, RelB, c-Rel, NFKB1-p105/p50 y NFKB2-p100/p52<sup>25,26,27,28</sup>. Las tres primeras (RelA, RelB, c-Rel) contienen dominios de activación transcripcional para la activación genética, mientras que las dos últimas para inhibirlas mediante dos rutas de señalización, conocidas como vía canónica (clásica) y vía no canónica (alternativa), en las que sus protagonistas principales son NFKB1 y NFKB2 respectivamente.<sup>26,27,29</sup> La vía clásica incluye NFKB1 y se encarga de mediar un amplio espectro de respuestas inflamatorias. En la vía alternativa, la piedra angular es NFKB2, encargándose fundamentalmente de la maduración y supervivencia de las células B, el desarrollo de los órganos linfoides secundarios, la activación de las células dendríticas y el metabolismo óseo.<sup>28,29,30</sup>

En la activación de la vía clásica entran a formar parte dos complejos proteicos fundamentales<sup>7,28</sup>:

1. Complejo inhibidor de kappa B quinasa (IKK), que a su vez está integrado por:
  - \* Subunidad reguladora NF- $\kappa$ B modificadora esencial (MENO, también llamado IKK $\gamma$ )
  - \* Dos quinasas: IKK $\alpha$  y IKK $\beta$
2. Proteínas IKB: inhibidores de NF- $\kappa$ B

En condiciones fisiológicas, RelA y p50 pasan al citoplasma celular al ser secuestradas por IKB7. El evento fundamental para la activación de la vía clásica es la fosforilación inducida por IKK (llevada a cabo en esta vía por la subunidad IKK $\beta$ ), produciendo la degradación de IKB por mediante su ubiquitinación, formando dímeros que son translocados al núcleo para producir la transcripción del gen objetivo<sup>7,10,15,31,32</sup> (Imagen 2).

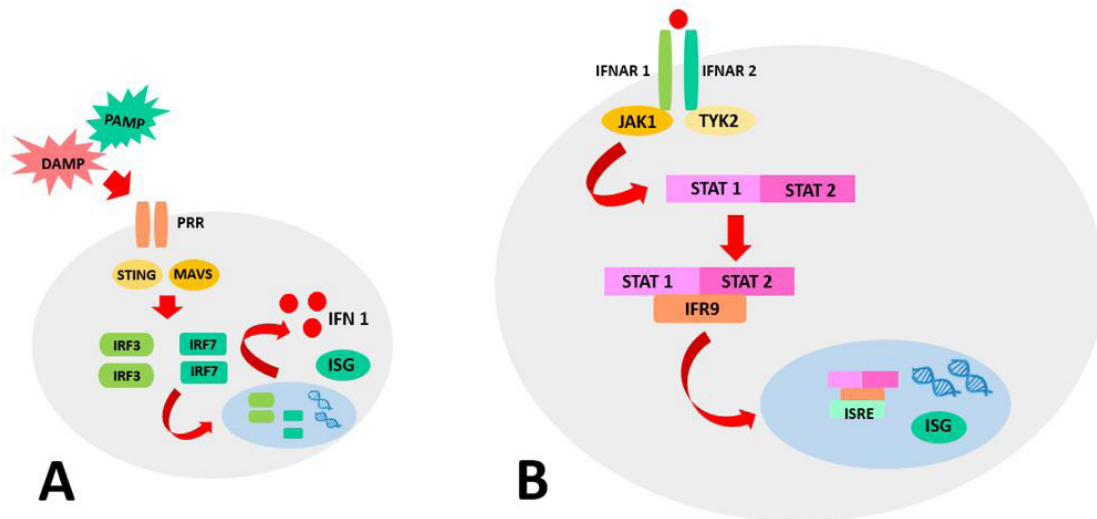
Los receptores TNF, las proteínas sensoras, el proceso de ubiquitinación y las proteínas inhibidoras están estrechamente relacionadas con esta vía, por lo que defectos producidos en este proceso, sobre todo, producidas por mutaciones de pérdida de función, son las causantes de un grupo de enfermedades autoinflamatorias denominadas relopáticas.<sup>3,10,15,19</sup>

### 2.2.2.-Principales entidades

**Síndrome periódico asociado al receptor 1 de TNF (TRAPS):** Se produce como consecuencia de una mutación en el gen TNFRSF1A, que codifica el receptor de la superfamilia TNF1, localizado en el cromosoma 12 y que se transmite de forma AD<sup>3,9,20</sup>. Desde el punto de vista clínico debuta en la edad pediátrica (menores de 10 años) y presenta episodios autoinflamatorios prolongados (1-4 semanas), que recurren cada 3-4 semanas. Las dos manifestaciones más características son el edema periorbitario y las lesiones pseudocelulíticas en miembros inferiores y tronco. Otros signos y síntomas son fiebre, artromialgias, abdominalgia y conjuntivitis<sup>3,6,9,11,17,20,23</sup>. Respecto al tratamiento, el empleo de colchicina no es efectivo, al contrario de lo que ocurre con los corticoides, mostrando efectividad en la prevención de los ataques y la reducción de la severidad y duración de los brotes, sin embargo, pueden precisar dosis muy elevadas durante un tiempo prolongado. El empleo de anti-IL1 y anti-TNF ha mostrado eficacia y beneficio, demostrándose superioridad de los anti-IL1 respecto a anti-TNF. Dentro de estos últimos, el único que ha mostrado eficacia es Etanercept, pues Adalimumab e Infliximab han demostrado reacciones paradójicas.<sup>6,9,11,17,20</sup>



Imagen 3. Mecanismo de producción del IFN 1 (A) y cascada de señalización del IFN 1 (B)



A: La unión de DAMP/PAMP a PRR activa STING y MAVS, los cuales mediante su fosforilación produce dímeros de IRF3 e IRF7 que tras su paso al núcleo produce y libera IFN e ISG.

B: IFN1 se une a IFNAR produciendo la fosforilación de JAK1 y TYK2, produciendo la activación de STAT1 y STAT2, que forman heterodímeros y se unen a IRF9, formando el complejo denominado Factor 3 del gen que regula IFN. Este, tras su paso al núcleo celular, produce la liberación de ISG4.

DAMP: Patrones celulares asociados a daño; PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos; IFN: Interferón; PRR: Receptor de reconocimiento de patrones; STING: Gen estimulador de interferón; MAVS: proteína de señalización antiviral mitocondrial; IRF: factores de respuesta a IFN; IFNAR: Receptor de interferón tipo 1; JAK1: Janus quinasa 1; TYK2: tirosin quinasa 2; STAT: activadores de transcripción; ISRE: elementos de respuesta estimulada por IFN; ISG: gen estimulado por IFN; IRF9: factor regulador de IFN 9.

**Haploinsuficiencia de A20 (HA20):** Esta entidad, cuyo patrón de herencia es AD, se produce por una mutación LOF en el gen TNFAIP3 que codifica A20, enzima que actúa como regulador negativo, produciendo un incremento de la vía de señalización NF-Kb<sup>10,11,20,21</sup>. Su traducción clínica consiste en fiebre recurrente con inflamación sistémica, afectación gastrointestinal, artromialgias, uveítis y afectación cutánea (aftas orogenitales, abscesos, foliculitis)<sup>3,23,30</sup>. A veces se asocian entidades autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto o la diabetes mellitus tipo 1<sup>10,11</sup>. Su tratamiento puede basarse en el empleo de corticoides, colchicina, metotrexato o talidomida, aunque, en casos de refractariedad pueden emplearse anti-TNF o anti-IL6<sup>11</sup>.

**Deficiencia de adenosina deaminasa 2 (DADA2):** Entidad AR producida por una mutación de LOF en ADA2, localizado en el cromosoma 22, que actúa como factor de crecimiento de la línea mieloide promoviendo su diferenciación hacia macrófagos<sup>9,11,17,20</sup>. A nivel clínico presenta tres manifestaciones cardinales: inflamación vascular, manifestaciones hematológicas (pancitopenia, hipogammaglobulinemia o linfoproliferación) e inmunodeficiencia. Respecto a la afectación vasculítica destaca la cutánea (livedo reticularis o racemosa, úlceras, Raynaud, vasculitis leucocitoclástica) y la neurológica (accidentes isquémicos cerebrovasculares o hemorragias intracraneales)<sup>3,9,17,20,21,23</sup>. La piedra angular del tratamiento es el empleo de anti-TNF, que ha demostrado eficacia en el control de la inflamación y la reducción de la actividad vasculítica, sin embargo, no ha demostrado beneficios en pacientes con inmunodeficiencias o manifestaciones hematológicas.<sup>9,11,23</sup>

**Síndrome de Blau:** Afección AD producida por una mutación GOF en NOD2 (también denominado dominio de reclutamiento de caspasa

que contiene la proteína 15 [CARD15])<sup>3,6,17</sup>. Suele tener un inicio previo a los 5 años, y se caracteriza por la presencia de un exantema cutáneo eritemato-papular, que suele ser la manifestación inicial, uveítis granulomatosa y poliartritis simétrica con marcada tenosinovitis. Es una entidad con buena respuesta a anti-TNF.<sup>3,11,17,21</sup>

**Haploinsuficiencia ReA:** Entidad AD causada por mutación en el gen RelA, cuya función es mantener la integridad de las mucosas, de ahí que su traducción clínica sea úlceras mucosas, abdominalgia, vómitos y diarrea. El tratamiento efectivo son los corticoides y los anti-TNF.<sup>11</sup>

**Deficiencia del complejo de ensamblaje de cadena de ubiquitina lineal (LUBAC):** Producidas por deleciones que afectan a una de sus proteínas componentes, la ubiquitina ligasa 1 IRP2 oxidada con hemo (HOIL-1) o la proteína que interactúa con HOIL-1 (HOIP). Clínicamente se manifiesta como un estado de inflamación sistémica y episodios de fiebre acompañada de síntomas gastrointestinales (abdominalgia, vómitos, diarrea), linfadenopatía, infecciones frecuentes y amilopectinosis.<sup>11,30</sup>

**Deficiencia de OTU deubiquitinasa con especificidad de enlace lineal (OTULIN):** Se produce por una mutación de LOF en OTULIN, comportándose clínicamente mediante ataques periódicos y recurrentes de fiebre, inflamación sistémica, dermatosis neutrofílica, retraso del crecimiento, lipodistrofia o paniculitis.<sup>10,15,17,30</sup>

A este grupo de EAS se están incluyendo entidades de reciente descubrimiento, entre las que destacan el síndrome de vacuolas, enzima E1, ligado al cromosoma X, autoinflamatorio, somático (VEXAS), descrito por primera vez en 2020, con un comportamiento progre-

sivo que unen condiciones reumatológicas y hematológicas<sup>20,33</sup>, y el síndrome ROSAH, descrito en 2022, como causa de una mutación en ALPK1, caracterizándose clínicamente por distrofia retiniana, edema del nervio óptico, esplenomegalia, anhidrosis y cefalea.<sup>34</sup>

## 2.3.- INTERFERONOPATÍAS TIPO 1

### 2.3.3.- Vía de señalización del interferón

El interferón (IFN) es un tipo de citoquina inflamatoria con importantes propiedades biológicas involucradas en la inhibición del crecimiento y la multiplicación celular, así como de otras actividades inmunomoduladoras<sup>35,36,37</sup>. Existen tres tipos de IFN: el IFN-I, que participa en la respuesta del sistema inmune innato a los antígenos virales, el IFN-II, que actúa fundamentalmente a nivel del sistema inmune adaptativo, y el IFN-III.<sup>36,38</sup>

IFN-I está integrado por el IFN-alfa (compuesto por 13 isoformas), IFN-beta, IFN-épsilon, IFN-kappa e IFN-omega<sup>7,15,36,38,39</sup>. Estas son secretadas en la mayoría de las células del organismo en respuesta a la activación de los PRR<sup>7,36,39</sup> tras lo cual se producen el estimulador de genes de IFN (STING) y la proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS), cuya activación conduce a la fosforilación de los factores de respuesta a INF 3 o 7 (IRF3/7), los cuales forman dímeros que pasan al núcleo celular desencadenando la producción de IFN y un subconjunto de gen estimulado por IFN (ISG).<sup>38,39</sup>

El IFN-I actúa mediante su unión al receptor heterodimérico de interferón tipo 1 (IFNAR), el cual está formado por la subunidad 1 (IFNAR1) y la subunidad 2 (IFNAR2)<sup>38,40,41,42</sup>. Tras esta unión, se produce la fosforilación y activación de la Janus quinasa 1 (JAK1) y de la tirosina quinasa 2 (TYK2) (que en estado de inactivación se encuentran unidas a la parte citoplasmática de IFNAR dándole estabilidad), las cuales, conducen a la activación consecuente de los activadores de transcripción 1 y 2 (STAT1 y STAT2), que forman heterodímeros<sup>35,38,39,40,41,42</sup>. Estos se unen posteriormente al factor regulador de IFN 9 (IRF9) formando el denominado Factor 3 del gen que regula IFN (ISGF3), que tras su translocación al núcleo se une a elementos de respuesta estimulada por IFN (ISRE) formando y liberando ISD<sup>7,10,38,39,41,42</sup> que actúan controlando las infecciones virales, bacterianas y parasitarias dirigiéndose a los principales puntos de su ciclo vital, aunque también tiene funciones en la homeostasis celular y la regulación de señalización de activación de esta vía<sup>41,42</sup> (Imagen 3).

Las interferonopatías surgen cuando estas vías están comprometidas en ausencia de infección, y sucede de cuatro maneras principales<sup>37</sup>:

- **Mutaciones que producen una activación autónoma de las vías de los sensores.** Destaca la Vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia (SAVI)<sup>37</sup>. Se produce por una mutación de GOF en el gen de la proteína transmembrana 173 (TMEM173) que codifica STING, con un patrón de transmisión AD<sup>3,7,11,43</sup>. La piel y los pulmones son los principales órganos afectados. A nivel cutáneo pueden aparecer telangiectasias faciales, úlceras digitales, perforación del tabique nasal o livedo reticularis<sup>3,7,10,36</sup>. A nivel pulmonar lo característico es una afectación intersticial fibrosante y adenopatías paratraqueales y/o hiliares, siendo esta la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes<sup>3,11,36,43</sup>. Otras manifestaciones incluyen miositis, artritis o infecciones recurrentes.<sup>10,37</sup>

- **Incapacidad de degradar los ácidos nucleicos.** Destaca el síndrome de Aicardi-Goutières (AGS)<sup>37</sup>. AGS representa una familia de condiciones con manifestaciones clínicas similares, las cuales se han asociado a siete mutaciones en genes diferentes que ha llevado a la identificación de siete subgrupos<sup>3,19</sup>. Las mutaciones son en la exonucleasa del ADN 3'-5' [TREX1] (AGS1), subunidad B de la ribonucleasa H2 [RNASEH2B] (AGS2), subunidad C de la ribonucleasa H2 [RNASEH2C] (AGS3), subunidad A de la ribonucleasa H2 [RNASEH2A] (AGS4), dominio SAM y HD que contiene desoxinucleósido trifosfato trifosfohidrolasa 1 [SAMHD1] (AGS5), denosina desaminasa que actúa sobre el ARN 1 [ADAR1] (AGS6), proteína 1 que contiene el dominio helicasa C inducido por IFN sensor de ARN intracelular [IFIH1] (AGS7). Todos los subgrupos comparten manifestaciones neurológicas severas como encefalopatía neonatal, calcificaciones de los ganglios basales, espasticidad, distonías, atrofia cerebral progresiva, microcefalia y/o retraso en el crecimiento<sup>7,11,37,44</sup>. Los síntomas neurológicos aparecen durante el primer año, y se han descrito dos formas. Una de inicio precoz, en la que los sujetos desarrollan graves secuelas neurológicas como tetraparesia, hipotonía del tronco o signos piramidales, y una de inicio tardío, que aparece tras unos meses de desarrollo normal con progresión más lenta, síntomas más larvados y supervivencia más prolongada<sup>3,11,36</sup>. Las manifestaciones extraneurológicas están presente hasta en la mitad de los casos, destacando la afectación cutánea, la hepatoesplenomegalia, la hipertransaminasemia, la fiebre o la trombocitopenia.<sup>3,36,37,44</sup>

- **Disfunción del proteosoma.** Destaca la dermatitis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada (CANDLE). Producida por una mutación LOF en el gen PSMB8, se manifiesta clínicamente como fiebre persistente, lesiones cutáneas (anulares, eritematosas, purpúricas) y paniculitis neutrofílica que conlleva a lipodistrofia. Además, otros síntomas y signos son meningitis linfocítica aséptica, artromialgias, miopatía, hepatoesplenomegalia, inflamación ocular y parotiditis.<sup>7,10,11,24,37,40</sup>

- **Regulación defectuosa de la señalización del IFN.** La deficiencia de peptidasa 18 específica de ubiquitina (USP18) produce un síndrome que se asemeja a la infección TORCH, denominado pseudo-TORCH que incluyen microcefalia, calcificaciones de los ganglios basales y deterioro neurocognitivo.<sup>7,37</sup>

Los pacientes afectados por alguna interferonopatía, tradicionalmente han sido tratados con inmunosupresores clásico como corticoides o metotrexato a dosis elevadas con una efectividad limitada y una alta tasa de efectos secundarios. Así mismo, anti-IL1 o anti-TNF han mostrado refractariedad. Dada la implicación de la vía JAK/STAT en su mecanismo producción, los inhibidores JAK, como el baricitinib, son el pilar del tratamiento actualmente. Además de este, existen dos fármacos (sifalimumab y anifrolumab) que actúan sobre algún eslabón de esta vía y que se encuentran actualmente en fases 2 y 3.<sup>1,7,35,39</sup>

## CONCLUSIONES

Las EAS constituyen un grupo de enfermedades recientes y en ciernes, con una base patogénica donde la genética tiene un papel importante, de ahí que estas entidades pongan de manifiesto su rele-

vancia clínica creciente. Por otro lado, su afectación multisistémica y su similitud a las EA hacen de vital importancia un abordaje multisistémico y multidisciplinar de las mismas, así como darlas a conocer para incluirlas dentro de los diagnósticos diferenciales.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

#### FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun.* 2020 ;109:102421.
2. Kaur BP, Secord E. Innate Immunity. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(5):905-11.
3. Di Donato G, d'Angelo DM, Breda L, Chiarelli F. Monogenic Autoinflammatory Diseases: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6360.
4. Faenza I, Blalock WL. Innate Immunity: A Balance between Disease and Adaption to Stress. *Biomolecules.* 2022;12(5):737.
5. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentjevich I. The P2Y<sub>6</sub> Inflammasome in Health and Disease. *Front Immunol.* 2019 ;10:1745.
6. Aróstegui J. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. *Reumatol Clin.* 2011; 7(1):45-50
7. Yu ZX, Song HM. Toward a better understanding of type I interferonopathies: a brief summary, update and beyond. *World J Pediatr.* 2020;16(1):44-51.
8. Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, Bassi N, Nalotto L et al . Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):22-30.
9. Kul Cinar O, Putland A, Wynne K, Eleftheriou D, Brogan PA. Hereditary Systemic Autoinflammatory Diseases: Therapeutic Stratification. *Front Pediatr.* 2022;10:867679.
10. Başaran Ö, Bilginer Y, Özen S. Rare Autoinflammatory Diseases. *Turk Arch Pediatr.* 2022;57(1):18-25.
11. Figueras-Nart I, Mascará JM Jr, Solanich X, Hernández-Rodríguez J. Dermatologic and Dermatopathologic Features of Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2448.
12. Poli MC. New autoinflammatory diseases. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(6):837847.
13. Harapas CR, Steiner A, Davidson S, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Inflammasomopathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(7):40.
14. Angosto-Bazarra D, Molina-López C, Peñín-Franch A, Hurtado-Navarro L, Pelegrín P. Techniques to Study Inflammasome Activation and Inhibition by Small Molecules. *Molecules.* 2021;26(6):1704.
15. Manna R, Rigante D. The everchanging framework of autoinflammation. *Intern Emerg Med.* 2021;16(7):1759-70.
16. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3328.
17. Georgin-Lavielle S, Fayand A, Rodrigues F, Bachmeyer C, Savey L, Grateau G. Autoinflammatory diseases: State of the art. *Presse Med.* 2019;48(1 Pt 2):e25-e48.
18. Spalinger MR, Schwarzfischer M, Scharl M. The Role of Protein Tyrosine Phosphatases in Inflammasome Activation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5481.
19. Masumoto J, Zhou W, Morikawa S, Hosokawa S, Taguchi H, Yamamoto T, Kurata M, Kaneko N. Molecular biology of autoinflammatory diseases. *Inflamm Regen.* 2021;41(1):33.
20. Betrans A, Staels F, Schrijvers R, Meyts I, Humblet-Baron S, De Langhe E et al . Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102774.
21. Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):925-37.
22. Moghaddas F. Monogenic autoinflammatory disorders: beyond the periodic fever. *Intern Med J.* 2020;50(2):151-64.
23. Georgin-Lavielle S, Ducharme-Benard S, Sarrabay G, Savey L, Grateau G, Hentgen V. Systemic autoinflammatory diseases: Clinical state of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(4):101529.
24. Papa R, Picco P, Gattorno M. The expanding pathways of autoinflammation: a lesson from the first 100 genes related to autoinflammatory manifestations. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2020;120:1-44.
25. Kuehn HS, Bernasconi A, Niemela JE, Almejun MB, Gallego WAF, Goel S, et al. A Nonsense N-Terminus NFKB2 Mutation Leading to Haploinsufficiency in a Patient with a Predominantly Antibody Deficiency. *J Clin Immunol.* 2020;40(8):1093-101.
26. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009 ;1(6):a001651.
27. Chen K, Coonrod EM, Kumánovics A, Franks ZF, Durtschi JD, Margraf RL et al. Germline mutations in NFKB2 implicate the noncanonical NF-κB pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet.* 2013;93(5):812-24.
28. Rius-Pérez S, Pérez S, Martí-Andrés P, Monsalve M, Sastre J. Nuclear Factor Kappa B Signaling Complexes in Acute Inflammation. *Antioxid Redox Signal.* 2020;33(3):145-65.
29. Lindsley AW, Qian Y, Valencia CA, Shah K, Zhang K, Assa'ad A. Combined immune deficiency in a patient with a novel NFKB2 mutation. *J Clin Immunol.* 2014;34(8):910-5.
30. Steiner A, Harapas CR, Masters SL, Davidson S. An Update on Autoinflammatory Diseases: Relopathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2018 ;20(7):39.
31. Mitchell JP, Carmody RJ. NF-κB and the Transcriptional Control of Inflammation. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2018;335:41-84.
32. Kacar M, Pathak S, Savic S. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(Suppl 6):vi31-vi43.
33. Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood.* 2021;137(26):3591-94.
34. Kozycski CT, Kodati S, Huryn L, Wang H, Warner BM, Jani P et al ; Undiagnosed Diseases Network. Gain-of-function mutations in ALPK1 cause an NF-κB-mediated autoinflammatory disease: functional assessment, clinical phenotyping and disease course of patients with ROSA syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(10):1453-1464.
35. Hoffman HM, Broderick L. JAK inhibitors in autoinflammation. *J Clin Invest.* 2018;128(7):2760-62.
36. d'Angelo DM, Di Filippo P, Breda L, Chiarelli F. Type I Interferonopathies in Children: An Overview. *Front Pediatr.* 2021;9:631329.
37. Melki I, Frémond ML. Type I Interferonopathies: from a Novel Concept to Targeted Therapeutics. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(7):32.
38. Jiang J, Zhao M, Chang C, Wu H, Lu Q. Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(2):248-72.
39. Davidson S, Steiner A, Harapas CR, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Interferonopathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(7):38.
40. Martínez-Quiles N, Goldbach-Mansky R. Updates on autoinflammatory diseases. *Curr Opin Immunol.* 2018 ;55:97-105.
41. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:513-45.
42. Peña-Lopez BO, Romero-Bohórquez AR, Rincón-Orozco B. Importancia de los interferones tipo I en la respuesta inmune antiviral contra el Virus del Papiloma Humano. *Salud UIS.* 2021;e21034.
43. Quiles N, Goldbach-Mansky R. Updates on autoinflammatory diseases. *Curr Opin Immunol.* 2018 ;55:97-105.
44. Ng CS, Kato H, Fujita T. Fueling Type I Interferonopathies: Regulation and Function of Type I Interferon Antiviral Responses. *J Interferon Cytokine Res.* 2019;39(7):383-392.