

SÍNDROMES PERIÓDICOS ASOCIADOS A CRIOPIRINA

J Antón

Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu.
Profesor asociado. Universitat de Barcelona

Antón J. Síndromes periódicos asociados a criopirina.
Protoc diegn ter pediatri. 2014;1:211-7

INTRODUCCIÓN

Los síndromes periódicos asociados a criopirina o CAPS (por sus siglas en inglés, *cryopyrin-associated periodic syndromes*) engloban un espectro de trastornos hereditarios que incluye tres enfermedades inicialmente descritas como entidades clínicas independientes: 1) el síndrome CINCA (*chronic, infantile, neurologic, cutaneous and articular*), también conocido como NOMID (*neonatal onset multisystem inflammatory disease*); 2) el síndrome de Muckle-Wells, y 3) el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS, *familial cold induced autoinflammatory syndrome*).

Hoy en día los CAPS, de herencia autosómica dominante, se incluyen dentro del grupo de “enfermedades autoinflamatorias sistémicas”, concepto propuesto en 1999 para definir una serie de entidades clínicas caracterizadas por procesos inflamatorios agudos, recurrentes o persistentes, en las cuales no se evidenciaban causas autoinmunitarias, infecciosas o neoplásicas. En la actualidad se considera que estas “enfermedades autoinflamatorias” están causadas por una disfunción primaria del

sistema inmunitario innato, por contraposición a las enfermedades autoinmunitarias causadas por una disfunción del sistema inmunitario adquirido. Basándose en las bases moleculares y genéticas, en el año 2009 se propuso una clasificación de las enfermedades autoinflamatorias en seis grupos (**Tabla 1**). Los CAPS se incluyen en el primero de estos grupos, el de las inflamasomopatías.

ETIOPATOGENIA

Los CAPS están asociados a mutaciones en el gen *NLRP3* (*nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat family pyrin domain-containing 3*), anteriormente conocido como *CIAS1*, que se encuentra localizado en el cromosoma 1q44, y está formado por nueve exones, siendo el mayor el exón 3, donde por otra parte se localizan la mayoría de las mutaciones en los CAPS. El gen *NLRP3* se expresa fundamentalmente en monocitos, neutrófilos y condrocitos, y codifica la proteína NLRP3 o criopirina, una proteína del inflamasma que detecta varios componentes microbianos y “señales de peligro” endógenas o DAMP (*damage-associated*

Tabla 1. Clasificación molecular/funcional de las enfermedades autoinflamatorias

<p>Tipo 1. Alteraciones en la activación de la IL-1β (inflamomasopatías)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intrínseca: <ul style="list-style-type: none"> – CINCA/NOMID, Muckle-Wells, FCAS • Extrínseca: <ul style="list-style-type: none"> – FMF – PAPA – CRMO/SAPHO – Síndrome de Majeed – HIDS – Mola hidatidiforme recurrente – DIRA • Compleja/adquirida: <ul style="list-style-type: none"> – Gota/pseudogota – Trastornos fibrosantes – Diabetes mellitus tipo 2 – Síndrome de Schnitzler
<p>Tipo 2. Síndrome de activación NF-κB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Crohn • Síndrome de Blau • FCAS2 (fiebre periódica de Guadalupe)
<p>Tipo 3. Alteraciones en el plegamiento de las proteínas del sistema inmunitario innato</p> <ul style="list-style-type: none"> • TRAPS • Espondiloartropatías
<p>Tipo 4. Enfermedades de los reguladores del complemento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome hemolítico-urémico atípico • Degeneración macular asociada a la edad
<p>Tipo 5. Alteraciones en la señal de citocinas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Querubismo
<p>Tipo 6. Activación macrofágica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfocitosis hemofagocítica familiar • Síndrome de Chediak-Higashi • Síndrome de Griscelli • Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X • Síndrome Hermansky-Pudlak • Linfocitosis hemofagocítica secundaria • Aterosclerosis

ted molecular patterns) para activar la caspasa-1.

El inflammasoma no es ningún orgánulo intracelular, sino que es un complejo citosólico, no delimitado por ninguna membrana plasmáti-

ca, compuesto por múltiples proteínas, y dinámico, en cuanto que sus componentes se acoplan y desacoplan en función de la presencia o ausencia de determinados estímulos. Entre los componentes estructurales del inflammasoma figuran caspasas proinflamatorias (caspasa-1, caspasa-5), proteínas acopladoras (ASC, Cardinal) y miembros de la subfamilia NALP de los receptores de tipo NLR, a la cual pertenece la criopirina. En sentido estricto, no existe un solo tipo de inflammasoma, sino diversos tipos, de expresión tisular variable, en función de la proteína NALP que forme parte del mismo.

Las mutaciones en el gen *NLRP3* darán lugar a una criopirina hiperfuncionante, y por tanto a un complejo criopirina-inflammasoma con una actividad funcional incrementada, lo que ocasionará el aumento de la actividad de la caspasa-1 y por tanto la producción en exceso y fuera de control de algunas citoquinas como la IL-1 β , IL-18 y IL-33.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Si bien hoy en día sabemos que los CAPS son debidos a la alteración de un solo gen, históricamente se definieron tres síndromes diferentes basándose en sus características clínicas. No obstante, hay que señalar la importante heterogeneidad clínica dentro de cada una de estas entidades, y los importantes cuadros de solapamiento que dificultan la clasificación de algunos de estos pacientes.

Síndrome CINCA/NOMID

Descrito en 1981 por Prieur y Griscelli basándose en las características clínicas y analíticas de tres pacientes no consanguíneos. En 1987

se describieron 30 casos, recibiendo el nombre de síndrome CINCA (*chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular syndrome*), mayormente utilizado en Europa, mientras que en EE. UU. se utiliza más el acrónimo NOMID (*neonatal onset multisystem inflammatory disease*). Es el fenotipo más grave dentro del espectro de las criopirinopatías, de herencia autosómica dominante, aunque la mayoría de los casos son de aparición esporádica.

Tal como indica su acrónimo, las principales manifestaciones son neurológicas, cutáneas y articulares:

- Las manifestaciones neurológicas están presentes en la mayoría de estos pacientes, y son expresión de una meningitis aséptica crónica. Los hallazgos pueden ser variables, desde cefalea crónica, vómitos y papiledema, a diplejía espástica y en ocasiones epilepsia. Puede haber retraso mental en aquellos pacientes más afectados. Por lo que respecta a la afectación ocular, se ha descrito conjuntivitis o queratitis hasta en un 40% de los pacientes, la mitad de los pacientes presentan una uveítis anterior, mientras que un 20% presentan una uveítis posterior, también pueden desarrollar una atrofia óptica. Todo ello hace que las manifestaciones oculares puedan progresar a ceguera. Por otra parte, también es frecuente la aparición de sordera hacia el final de la infancia.
- La presencia de un exantema es característica, puede variar en intensidad según el paciente y la actividad de la enfermedad. Suele aparecer en las primeras horas de vida, y casi siempre dentro de los primeros seis meses de vida. Se trata de un exante-

ma maculopapular, pseudourticariano, habitualmente no pruriginoso, persistente, si bien puede presentar variaciones durante el día.

- La afectación articular también es un síntoma frecuente. Alrededor de dos tercios de los pacientes presentarán artralgias o artritis transitorias durante los brotes, mientras que un tercio puede presentar una artropatía grave que puede llegar a ser discapacitante. Una característica típica es el crecimiento aumentado de la rótula y las epífisis de los huesos largos, lo que puede causar deformidades importantes. Las articulaciones más afectadas son, por este orden, las rodillas, los tobillos, el medio-pie, los codos, las muñecas y las manos.

El aspecto de estos pacientes es característico, con una frente amplia y abombada, un aumento del perímetro craneal y una raíz nasal hundida. Un tercio de los pacientes son prematuros, y se ha descrito un retraso del crecimiento en más de la mitad de los pacientes.

La clínica de estos pacientes puede cursar con brotes, en los que presentan fiebre alta, o febrícula, pudiendo también objetivarse cefalea, adenomegalias, esplenomegalia (en menor grado hepatomegalia) y artritis.

Síndrome de Muckle-Wells (SMW)

Descrito por primera vez en 1962, el SMW representa un grado intermedio en la gravedad de los pacientes con CAPS. Entre las manifestaciones clínicas destacan:

- El exantema cutáneo, que se ha descrito en la mayoría de los pacientes, suele describir-

se como pseudourticariano, no pruriginoso, de localización predominante en tronco y extremidades, en ocasiones confluyente. Aunque hay una mayor sensibilidad al frío, los episodios inflamatorios no presentan un factor desencadenante franco.

- Las manifestaciones articulares se observan en tres de cada cuatro pacientes, usualmente artralgias y en ocasiones artritis de grandes articulaciones (rodilla, tobillo, hombro).
- Entre los síntomas neurológicos en estos pacientes se ha descrito la cefalea crónica, debida a una meningitis crónica menos grave que en el caso del CINCA, así como algunos casos de lesiones desmielinizantes. La afectación ocular característica es la conjuntivitis bilateral.
- La sordera neurosensorial es característica de este síndrome y se observa aproximadamente en un 70% de los pacientes, pudiendo aparecer en diferentes edades. Es debida a la inflamación crónica de la cóclea.
- La amiloidosis se observa hasta en una cuarta parte de estos pacientes, es la otra manifestación típica del MWS y se puede observar en la tercera década de la vida.

Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS)

Es la forma más leve y más frecuente de los CAPS. Los primeros casos ya fueron descritos en el año 1940. Se caracteriza por episodios de exantema, fiebre, artralgias y conjuntivitis tras la exposición al frío, observándose los primeros episodios de lesiones cutáneas en los

primeros días o meses de vida. Los episodios suelen desencadenarse tras la exposición al frío, apareciendo entre unos pocos minutos y ocho horas más tarde, y durando desde pocos minutos hasta unas horas, usualmente menos de 24 horas, aunque se han descrito episodios de hasta tres días. Estos episodios pueden acompañarse de fiebre, cefalea, artralgias y conjuntivitis

Síndromes de solapamiento

Cada vez se identifican más pacientes que no se pueden clasificar fácilmente en ninguno de los tres síndromes descritos inicialmente; por ejemplo, pacientes con FCAS que presentan sordera, o pacientes con SMW que presentan un papiledema. Por otra parte se han identificado miembros dentro de una familia con diferentes síndromes, esto ha llevado a considerar a las manifestaciones clínicas de las criopirinoopatías como un *continuum*.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha se basa en las manifestaciones clínicas, una correcta anamnesis, que incluya una historia familiar en detalle, permitirá orientar muchos de los síndromes autoinflamatorios. Las pruebas de laboratorio confirmarán la presencia de la inflamación durante los brotes, mostrando valores aumentados de los parámetros de inflamación (velocidad de sedimentación globular [VSG], proteína C reactiva [PCR]), leucocitosis con neutrofilia, etc. También podrán observarse trombocitosis y anemia microcítica. En las formas más graves (CINCA/NOMID) la inflamación puede ser persistente. Algunos pacientes pueden presentar una amiloidosis.

Otras pruebas, como la punción lumbar, permitirán confirmar la presión de apertura aumentada, con un líquido cefalorraquídeo que muestra una hiper celularidad variable (polimorfonucleares), y/o un aumento de las proteínas. Mientras que técnicas como el fondo de ojo o la audiometría permitirán descartar algunas de las complicaciones más frecuentes, como el papiledema o la sordera neurosensorial.

La tomografía computada o la resonancia cerebral pueden ser normales o mostrar dilatación ventricular leve o aumento del espacio subdural, signos del aumento de la presión intracraneal. Por otra parte, la resonancia con contraste puede mostrar la inflamación a nivel de la cóclea o la captación a nivel de las leptomeninges.

En aquellos pacientes con afectación articular grave pueden observarse lesiones articulares, siendo típica en los casos más graves (CINCA/NOMID) la afectación de las epífisis de los huesos largos y de la rótula, que presentan un crecimiento aumentado.

La anatomía patológica de las lesiones cutáneas muestra predominantemente un infiltrado perivascular neutrofilico, edema de la dermis y dilatación de los vasos sanguíneos, sin la presencia de vasculitis, mastocitos o degranulación de los mastocitos, no observándose el infiltrado eosinofílico y linfocítico típicamente observado en las urticarias.

El diagnóstico de confirmación se hace mediante el estudio genético, que permitirá localizar las mutaciones en el gen NLRP3, estando la mayoría de mutaciones localizadas en el exón 3.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de los CAPS se debe realizar fundamentalmente con otros síndromes autoinflamatorios, como la fiebre mediterránea familiar (FMF), el síndrome de hiper globulinemia D y fiebre periódica (HIDS) y el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS). Las características clínicas, no obstante, permiten orientar el diagnóstico entre estos diferentes síndromes.

En la FCAS hay que considerar el diagnóstico diferencial con la urticaria adquirida por frío (UAF), que si bien es mucho más frecuente, normalmente no asocia afectación sistémica. En la UAF la prueba de provocación al frío (por ejemplo con un cubito de hielo) es positiva con una respuesta en forma de lesiones cutáneas de aparición en pocos minutos, mientras que en la FCAS es negativa.

En el diagnóstico diferencial en ocasiones también se deben considerar enfermedades como la urticaria-vasculitis o el síndrome de Alport, que asocia sordera y afectación renal.

TRATAMIENTO

El tratamiento se ha basado durante mucho tiempo en evitar los factores desencadenantes (como el frío), y en la administración de AINE, corticoides y antihistamínicos. No se ha visto que tratamientos como la colchicina tengan utilidad. En el año 2003 se publicó el primer trabajo mostrando la mejoría clínica (desaparición de los síntomas) y analítica (normalización de los parámetros de inflamación) de pacientes con MWS tratados con un

anti-IL-1, anakinra (1-2 mg/kg/día, SC, máximo 100 mg). Posteriormente se publicaron resultados similares en pacientes con FCAS y CINCA. Es más, algunos trabajos muestran mejoría de la sordera y de la amiloidosis A en estos pacientes.

Con posterioridad se han publicado los resultados favorables con otros dos anti-IL-1; el rilonacept, aprobado por la FDA para su uso en

el tratamiento de MWS y FCAS en adultos y niños mayores de 12 años, con una dosis inicial de 4,4 mg/kg hasta un máximo de 320 mg, y continuando con una dosis semanal de 2,2 mg/kg, máximo de 160 mg; y el canakinumab, aprobado por la FDA y la EMA en pacientes con CAPS mayores de cuatro años en dosis de 2 mg/kg SC cada ocho semanas en menores de 40 kg, y en dosis de 150 mg SC en mayores de 40 kg.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aróstegui JI, Yagüe J. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. Parte II: síndromes periódicos asociados a criopirina, granulomatosis sistémicas pediátricas y síndrome PAPA. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:429-38.
- Aróstegui JI. Etiopatogenia de los síndromes asociados a criopirina: genética, bases moleculares y el inflammasoma. *Med Clin (Barc)*. 2011;136 Suppl 1:22-8.
- Calvo Penadés I, López Montesinos B, Marco Puche A. Síndrome de Muckle-Wells y síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío. *Med Clin (Barc)*. 2011;136 Suppl 1:16-21.
- Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, *et al*. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *N Engl J Med*. 2006;355:581-92.
- Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, Snyder C, Plenh S, Barham B, *et al*. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2432-42.
- Hawkins P, Lachmann HL, Aganna E, Dermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum*. 2004;50:607-12.
- Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:2583-4.
- Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, Cho JY, Nayar J, Mueller JL, *et al*. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet*. 2004;364:1779-85.
- Jiménez Treviño S, Ramos Polo E. Tratamiento de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS). *Med Clin (Barc)*. 2011;136 Suppl 1:29-33.
- Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, *et al*. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated pe-

- riodic syndrome. N Engl J Med. 2009;360:2416-25.
- Modesto C. Síndrome CINCA/NOMID. Med Clin (Barc). 2011;136 Suppl 1:10-5.
 - Neven B, Prieur A-M, Quartier dit Marie P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008;4:481-9.
 - Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. Curr Allergy Asthma Rep. 2011;11:12-20.