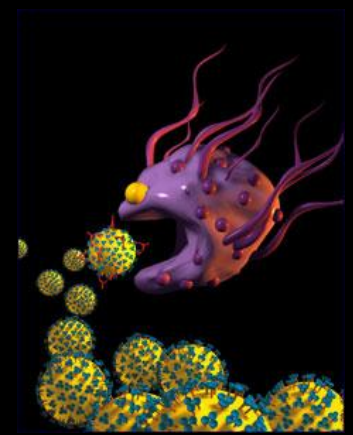
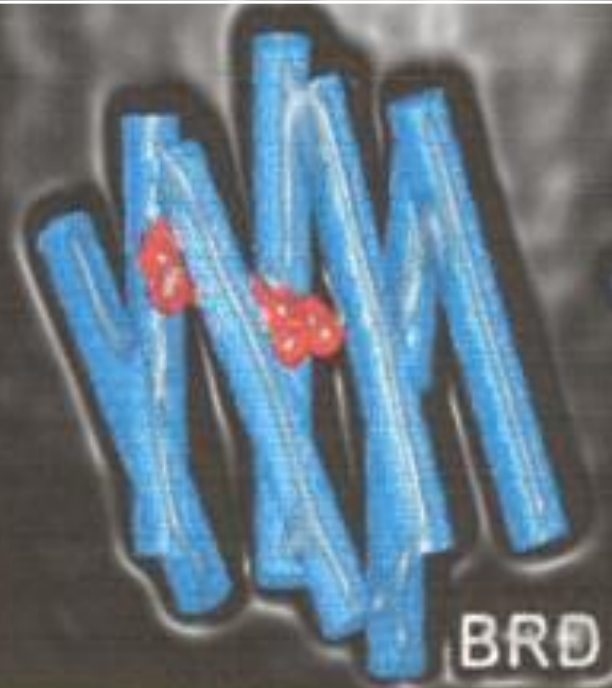


Dra. Clara I. Soto Abánades
Servicio de Medicina Interna
Hospital La Paz
8 de abril 2011



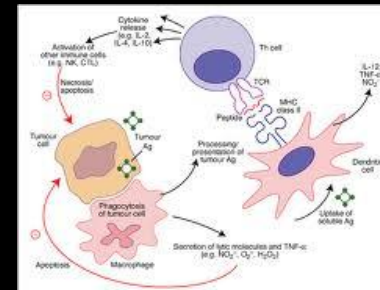
**SEMINARIO:
ENFERMEDADES
AUTOINFLAMATORIAS**



1. CONCEPTO



- Respuesta inmune: Ag-ESPECÍFICA VS Ag-INDEPENDIENTE.
- Disregulación del proceso inflamatorio.
- Concepto de INFLAMASOMA.
- Importante reto diagnóstico.
- Amiloidosis.
- Consejo genético.
- Avances en genética molecular: tratamiento.



1. CONCEPTO



Best Practice & Research Clinical Rheumatology
Vol. 22, No. 5, pp. 811–829, 2008

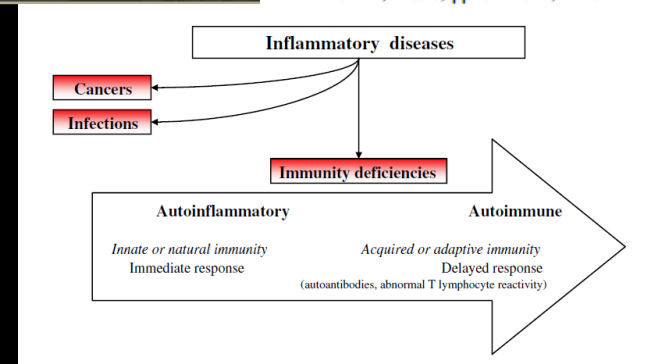
RESPUESTA INMUNE

A) Ag-ESPECÍFICA

- Inmunidad adaptativa/adquirida.
- Ag reconocido por linfos B y T.
- Exceso patológico de actividad: Enfermedades **AUTOINMUNES**.

B) Ag- INDEPENDIENTE

- Brazo innato del sistema inmune.
- Respuesta rápida: Complemento, Toll-like R, macrófagos, neutrófilos, mastocitos y NK.
- Defecto genético: Síndromes **AUTOINFLAMATORIOS**.



1. CONCEPTO

-1999 Dr. Kastner: NIAMS (National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases)

-Disregulación de la inflamación.

-No evidencia de «trigger»: infección, tumor...

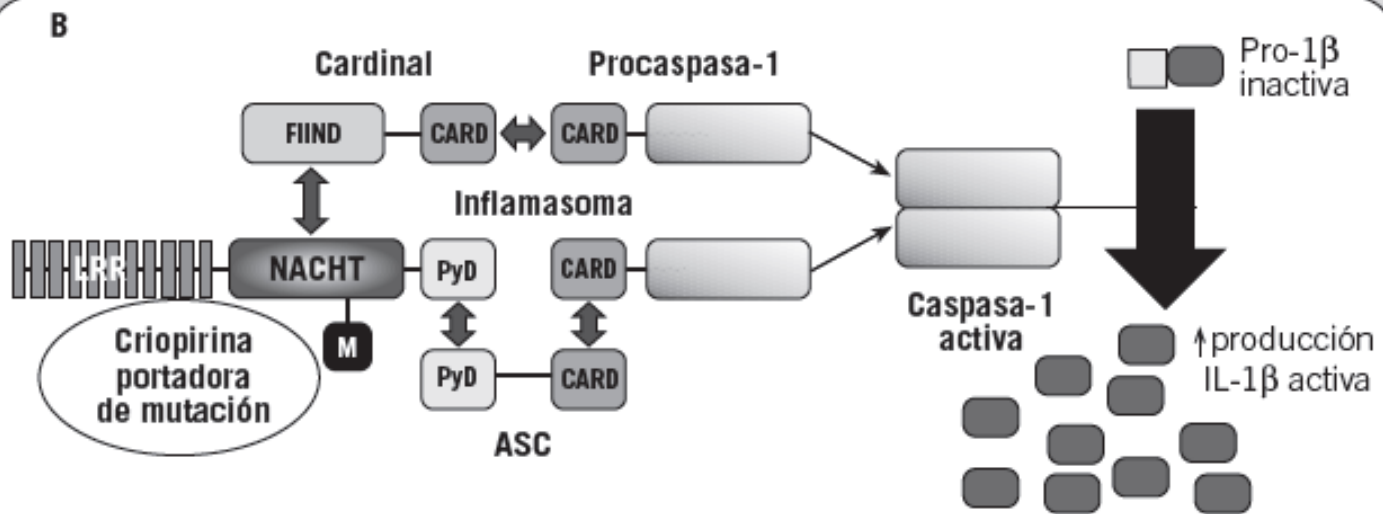
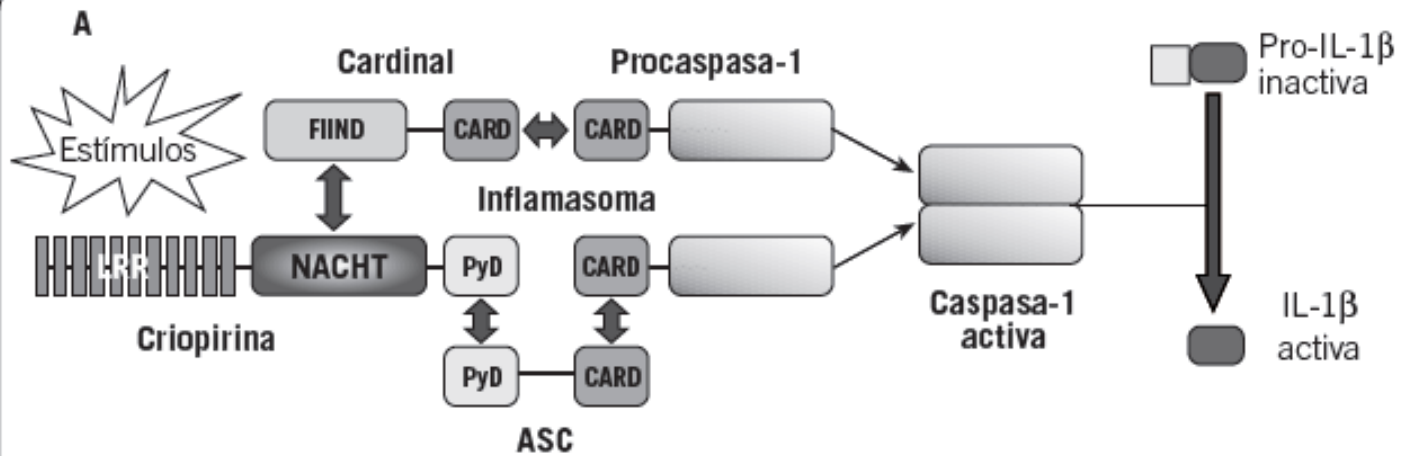
-Periodos autolimitados recurrentes de inflamación: fiebre + manifestaciones sistémicas

-Aumento RFA pero no de autoAC ni células T Ag-específicas

-Base genética identificada: explica etiopatogenia



INFLAMASOMA

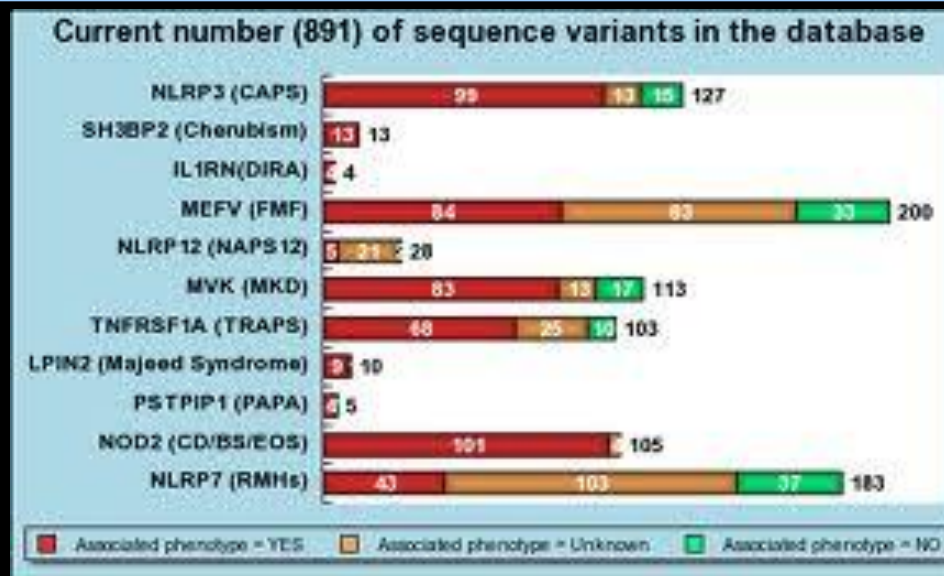


1. CONCEPTO

INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations

Cyril Sarrauste de Menthière*, Stéphane Terrière, Denis Pugnère, Manuel Ruiz¹, Jacques Demaille and Isabelle Touitou²

Institute of Human Genetics — CNRS UPR 1142, 141, rue de la Cardonille, 34396 Montpellier Cedex 5, France,
¹CIRAD AMIS, Biotrop, UMR 1096 — TA40/03, Avenue Agropolis, 34398 Montpellier Cedex 5, France and
²Laboratory of Genetics, A de Villeneuve Hospital, 34295 Montpellier Cedex 5, France



2. CLASIFICACIÓN



A) Criterio: base genética

Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias
Síndromes hereditarios de fiebre periódica
Síndromes periódicos asociados a criopirina
Granulomatosis sistémicas pediátricas
Síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA)
Osteomielitis crónica multifocal recidivante

Enfermedades autoinflamatorias sistémicas de base genética no conocida

Enfermedad de Crohn
Gota
Condrocalcinosis familiar (seudogota)
Artropatías por cristales
Osteoartritis
Enfermedad de Still del adulto
Vasculitis no asociadas a autoanticuerpos
Enfermedad de Behçet
Uveítis idiopática
Psoriasis
Artritis psoriásica

Adult-Onset Still Disease (AOSD)

Egambaram Sentbilvel, MD, Aphrodite Papadakis, MD, Michael McNamara, MD, and Iyabode Adebambo, MD

JABFM May-June 2010

Autoinflammatory gene mutations in Behçet's disease

I Koné-Paut, E Sanchez, A Le Quellec, R Manna, I Touitou

Ann Rheum Dis 2007;**66**:832-834.

2. CLASIFICACIÓN



B) Criterio: Periodicidad/persistencia del proceso inflamatorio

Síndromes hereditarios de fiebre periódica	Fiebre mediterránea familiar-FMF Síndrome periódico asociado al receptor del TNF-TRAPS Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica-HIDS	Gen <i>MEFV</i> -AR Gen <i>TNFRSF1A</i> -AD Gen <i>MVK</i> -AR
Enfermedades autoinflamatorias persistentes	Criopirinopatías o síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS) Artritis Granulomatosas Pediátricas Síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné quístico-PAPA	Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío-FCAS Síndrome de Muckle-Wells Síndrome CINCA-NOMID Síndrome de Blau Sarcoidosis de inicio precoz Gen <i>NLRP3 (CIAS1)</i> -AD Gen <i>NOD2</i> -AD Gen <i>CD2BP1</i> -AD

NEW

Journal of Autoimmunity 36 (2011) 4–8

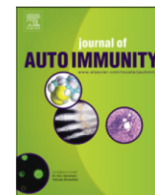


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Autoimmunity

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jautimm



Review

‘ASIA’ – Autoimmune/inflammatory syndrome

Yehuda Shoenfeld^{a,b,*}, Nancy Agmon-Levin^a

^aThe Zabłudowicz Center for Autoimmune Diseases, Department of Medicine B' Sheba Medical Center;

^bIncumbent of the Laura Schwarz-kipp Chair for Research of Autoimmune Diseases, Sackler Faculty of



The prevalence of clinical manifestations: MMF, Silicone related disease; GWS and post-vaccination events.

Symptoms	MMF N = 250	Silicone N = 100	GWS N = 4600	Post Vaccines N = 30000
Myalgias/myopathy/muscle weakness	+++	+++	+	+
Arthralgias/arthritis	+++	+++	++	+
Chronic fatigue/sleep disturbances	+++	+++	+++	+
Neurological/cognitive impairments	+	++	++	+
Fever	+	NR	NR	+
Gastrointestinal	+	NR	+	+
Respiratory	NR	NR	+	+
Skin		+	+	+
Diagnosis of defined autoimmune disease	+	+	NR	+/-
	33% MS			
Antibodies	NR	+	+	NR
Increased ESR	++	NR	NR	+
References	8, 21	22	11, 23	24

The prevalence of signs and symptoms was defined as (+) if reported in <30% of subjects, (++) in 30–60% and (+++) if present in more than >60% of subjects. MS – multiple sclerosis; NR – not reported.

3. CLÍNICA Y RASGOS DIFERENCIALES



A) Síndromes hereditarios de fiebre periódica

- Subgrupo más importante dentro de EAIS.
- 5/10.000 hab.
- Episodios inflamatorios agudos autolimitados de duración variable, recurrentes con distinta periodicidad.
- Inter-crisis: asintomáticos...
- Parámetros temporales para el DD:

-Edad de inicio
-Duración de episodios agudos
-Periodicidad



3. CLÍNICA Y RASGOS DIFERENCIALES

	FMF	HIDS	TRAPS
Inicio	< 20 años (80% casos)	< 12 meses	< 10 años
Duración	1-3 días	4-6 días	> 7 días
Periodicidad	10-12 episodios/año	9-10 episodios/año	3-6 episodios/año
Factores desencadenantes	Menstruación, estrés	Vacunaciones	Estrés
Fiebre	Sí	Sí	Sí
Manifestaciones digestivas	Muy frecuentes Peritonitis estéril: 90%	Frecuentes Dolor abdominal, diarrea	Muy frecuentes Dolor abdominal: 92%
Manifestaciones articulares	Frecuentes Artralgias difusas, monoartritis	Frecuentes Artralgias, artritis ocasionales	Frecuentes Artralgias difusas Monoartritis
Mialgias	Ocasionales	Ocasionales	Muy frecuentes Migratorias
Manifestaciones cutáneas	Eritema tipo erisipela Extremidades inferiores	Exantema eritematoso maculoso-papular	Exantema eritematoso migratorio
Manifestaciones oculares	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Muy frecuentes Conjuntivitis Edema/dolor periorbital
Adenopatías	Ocasionales	Muy frecuentes (98%)	Ocasionales
Amiloidosis	Variable	Muy infrecuente	Variable (2-25%) Según mutaciones
Laboratorio	Inespecífico	↑ Excreción urinaria ácido mevalónico durante episodios	Inespecífico
Tratamiento	Colchicina	Variable	Corticoides Etanercept

1. FMF

(FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR)

FMF

Parámetros temporales

Debut	< 20 años
Duración	1-3 días
Periodicidad	10-12/año

Fiebre	Sí
Manifestaciones digestivas	Muy frecuentes Peritonitis estéril
Manifestaciones articulares	Frecuentes Poliartralgias Monoartritis
Mialgias	Ocasionales
Manifestaciones cutáneas	Eritema tipo erisipela
Manifestaciones oculares	Poco frecuentes

RFA ↑

Adenopatías Ocasionales

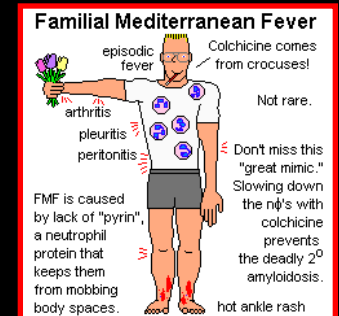
Amiloidosis Variable

Gen	MEFV
Proteína	Pirina/Mareostrina
Patrón de herencia	Autosómica recesiva (en discusión)

- La más frecuente... Incidencia?
- Análisis genético: última década
- Inicio s. XX: «Poliserositis recurrente hereditaria»

Clínica

- **Serositis-artritis-rash**
- (amiloidosis-IRC- ↔ 3^a-4^a década) ✨



Genética:
(reguladora (-))

COMENTARIOS CLÍNICOS

El espectro de la fiebre mediterránea familiar

M. Estébanez Muñoz, J. Gómez Cerezo y F. J. Barbado Hernández
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

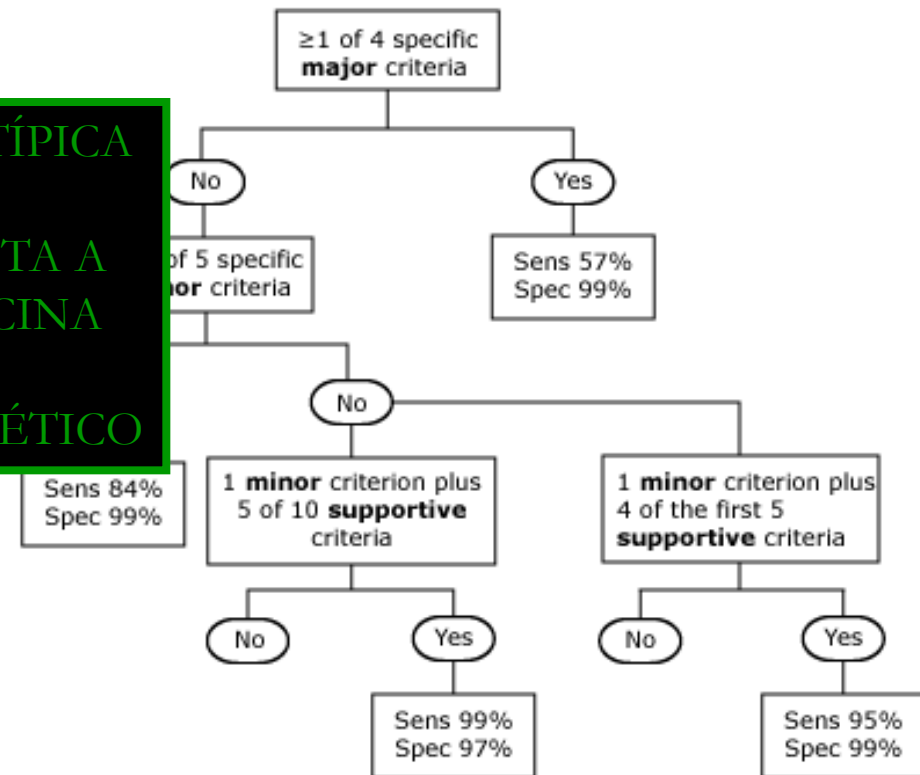
1. FMF (FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR)

Detailed criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever

Major criteria
Typical attacks
1. Peritonitis (generalized)
2. Pleuritic (unilateral) or pericarditis
3. Monoarthritis (hip, knee, ankle)
4. Fever alone
5. Favorable response to colchicine
Minor criteria
1-4. Incomplete attacks involving one or more of the following sites
1. Abdomen
2. Chest
3. Joint
4. Exertional leg pain
Supportive criteria
1. Family history of FMF
2. Appropriate ethnic origin
3. Age <20 years at disease onset
4-7. Features of attacks:
4. Severe, requiring bed rest
5. Spontaneous remission
6. Symptom-free interval
7. Transient inflammatory response, with one or more abnormal test result(s) for the white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate, serum amyloid A, and/or fibrinogen
8. Episodic proteinuria/hematuria
9. Unproductive laparotomy or removal of white appendix
10. Consanguinity of parents

CLÍNICA TÍPICA
+
RESPUESTA A
COLCHICINA
+
TEST GENÉTICO

Classification tree using the detailed criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever



Adapted from: Livneh, A, Langevitz, P, Zemer, D, et al. Arthritis Rheum 1997; 40:1879.

Adapted from Livneh, A, Langevitz, P, Zemer, D, et al. Arthritis Rheum 1997; 40:1879.

2. HIDS

(SÍNDROME DE HIPER IGD Y FIEBRE PERIÓDICA)




HIDS

Parámetros temporales

Debut	< 12 meses
Duración	4-6 días
Periodicidad	9-10/año

Fiebre	Sí
Manifestaciones digestivas	Frecuentes Dolor abdominal, diarrea
Manifestaciones articulares	Frecuentes Poliartralgias Artritis ocasionales
Mialgias	Ocasionales
Manifestaciones cutáneas	Exantema maculopapular
Manifestaciones oculares	Poco frecuentes

Adenopatías Muy frecuentes (98%)

Amiloidosis  Muy infrecuente

Gen MVK

Proteína Mevalonato Kinasa

Patrón de herencia Autosómico recesivo

-1984 Dr. Van der Meer: «Fiebre Holandesa»

-200 casos. Francia y Holanda.

-Desencadenan: vacunas, QX...

Clínica

- **Adenopatías-artritis-peritonitis**
- **RFA ↑**
- **↑ policlonal IgD (100%) e IgA (80%) incluso entre crisis.**
- **Excreción urinaria ↑ de ácido mevalónico en las crisis**

Genética

(c.isoprenilados)

Si pérdida enzimática total y permanente:
**ACIDURIA
MEVALÓNICA**

3. TRAPS

(SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL R DEL TNF)



TRAPS

Parámetros temporales

Debut	< 10 años
Duración	> 7 días
Periodicidad	3-6/año

Fiebre	Sí
Manifestaciones digestivas	Muy frecuentes Dolor abdominal
Manifestaciones articulares	Frecuentes Poliartralgias Monoartritis
Mialgias	Muy frecuentes (Fascitis monocítica) Migratorias
Manifestaciones cutáneas	Exantema eritematoso migratorio
Manifestaciones oculares	Muy frecuentes Edema periorbital Conjuntivitis
Adenopatías	Ocasionales
Amiloidosis	Variable (2-25%)

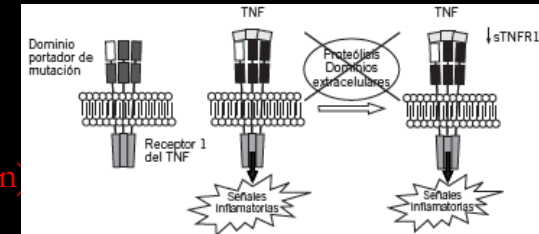
Gen	TNFRSF1A
Proteína	Receptor 1 del TNF
Patrón de herencia	Autosómico dominante

-1982: «Fiebre hiberniana familiar»
-Similar a FMF pero AD y episodios más prolongados.

Clínica

- **Ojos-fascitis-rash**
- **Pródromos: cefalea, edema periorbitario...**
- **↑ RFA**
- **Amiloidosis (FR: mut aa Cisteina)**

Genética (transducción)



4. PFAPA

(FIEBRE PERIÓDICA CON ESTOMATITIS AFTOSA,
FARINGITIS Y ADENITIS)

-Debut 2-5 años. También en adultos. ♂

-Autolimitada (4-5 años).

-**Clínica:** intervalos regulares de:

-Fiebre < 5 días cada 3-6 semanas

- adenopatías cervicales

-faringitis

-aftas orales



DX: Clínico

- Intervalo predecible

- Síntomas idénticos

- Crecimiento normal



- **¿Genética?**: Mecanismo fisiopatogénico no claro. Hipótesis: disregulación de la producción de citoquinas: $\text{INF } \gamma$, $\text{TNF } \alpha$, IL-6...

- **Tratamiento:** AINES, Prednisona, Cimetidina, amigdalectomía... Bg.

EAIS PERSISTENTES

Adenitis cervical, estomatitis aftosa, faringitis

PFAPA

Serositis,
artritis Rash

FMF

Linfadenopatías,
artritis, dolor abdominal

SHID

Edema periorbitario
miositis y rash
migratriz

TRAPS

Artritis estéril,
pioderma gangrenoso

PAPA

Urticaria inducida por frío,
conjuntivitis, artralgias

SMW
UIPF

Artritis y sobrecrecimiento epifisario, rash, deterioro visual y auditivo, visceromegalias

NOMID/
CINCA

Uveítis, artritis granulomatosa, rash

SINDROME
BLAU

Enfermedades autoinflamatorias hereditarias persistentes

1) S. periódicos asociados a criopirinas o Criopirinopatías (**CAPS**)

- 1.- S. Autoinflamatorio familiar inducido por frío (**FCAS**)
- 2.- S. Muckle-Wells (**MWS**)
- 3.- Enfermedad inflamatoria multisistémica neonatal de inicio precoz (**CINCA-NOMID**)

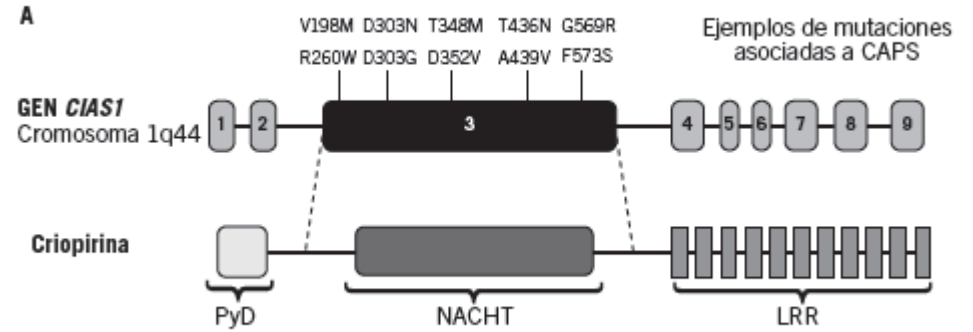
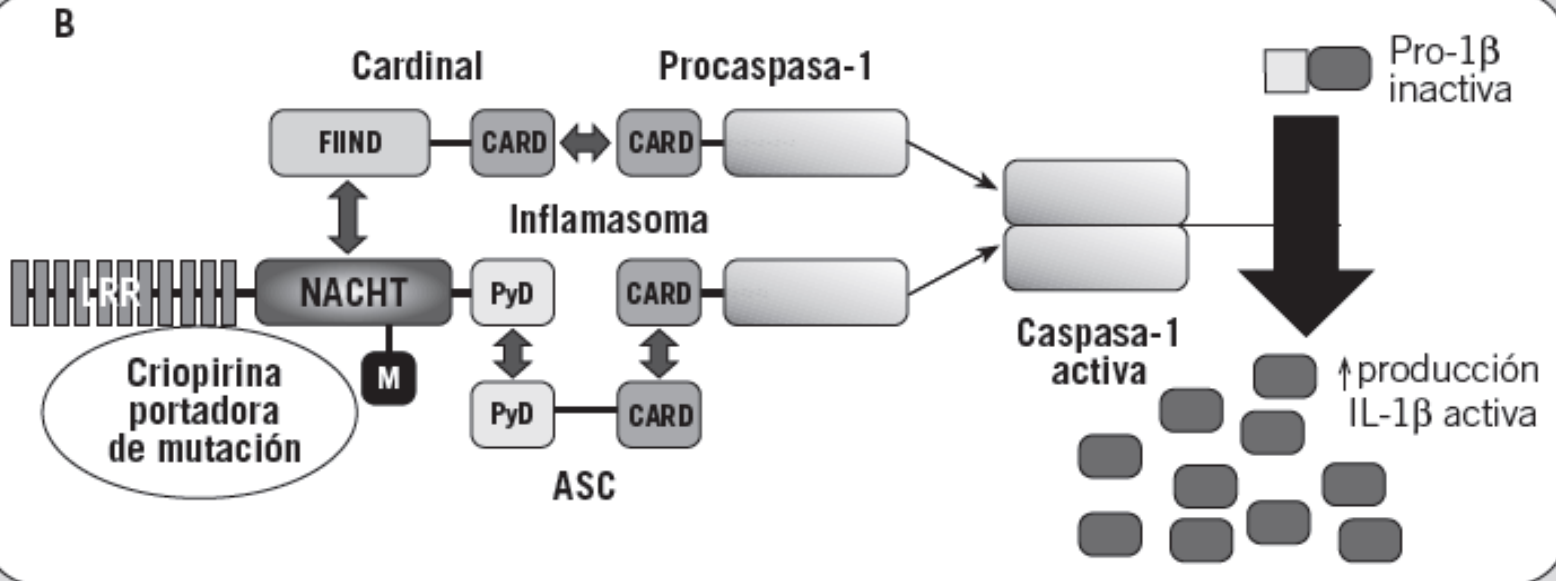
2) Artritis granulomatosas pediátricas (**PGA**)

Síndrome de Blau (**SB**) / Sarcoidosis de inicio precoz (**EOS**)

3) Otras EAIS hereditarias

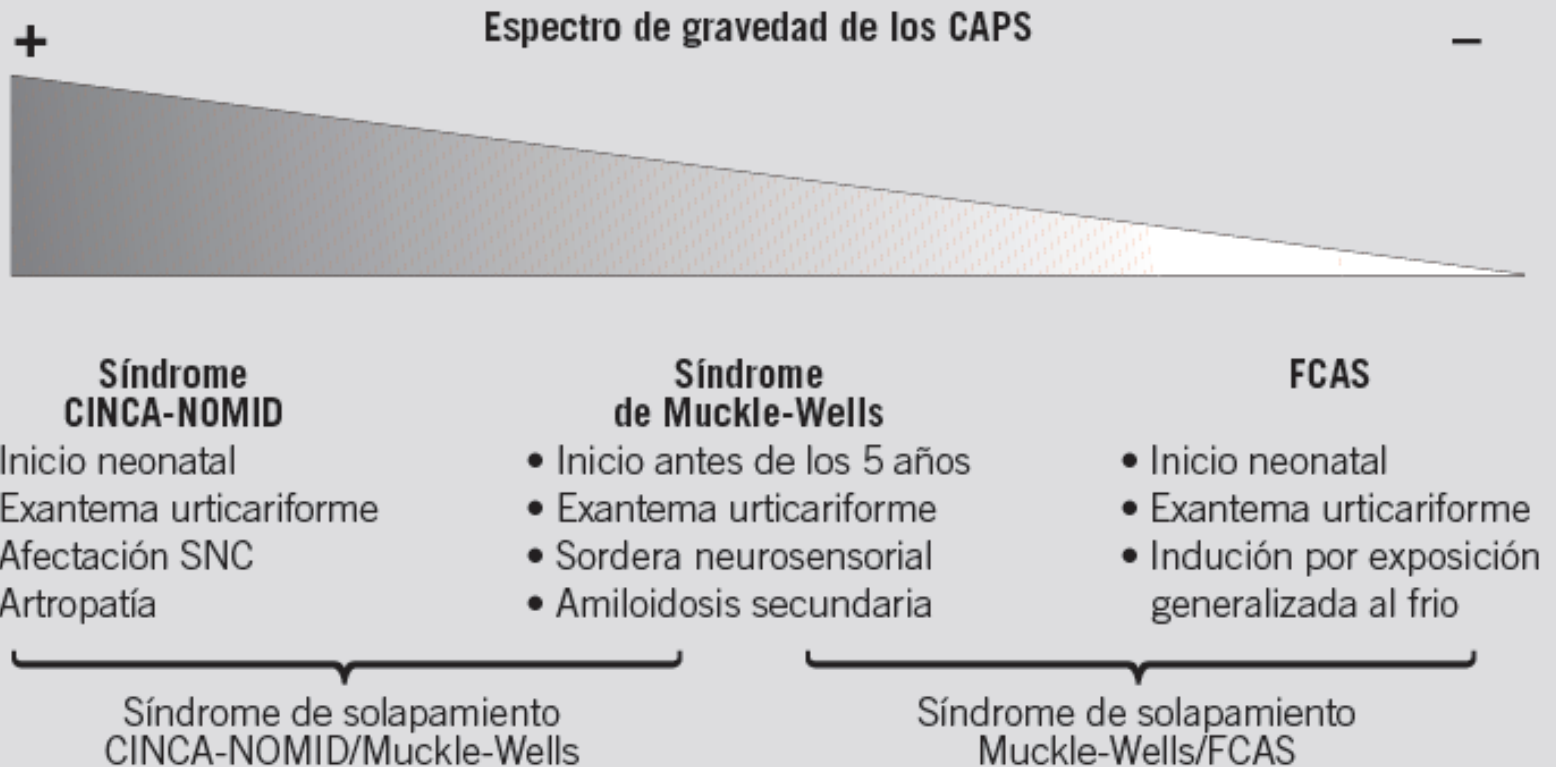
- Síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné (**PAPA**)
- Osteomielitis multifocal recurrente crónica (**CMRO**)
- Deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 (**DIRA**)
- Enterocolitis de inicio temprano (**IBD**)

-S
-T



- Mecanismo patogénico molecular:


1. CRIOPIRINOPATÍAS



1. CRIOPIRINOPATÍAS

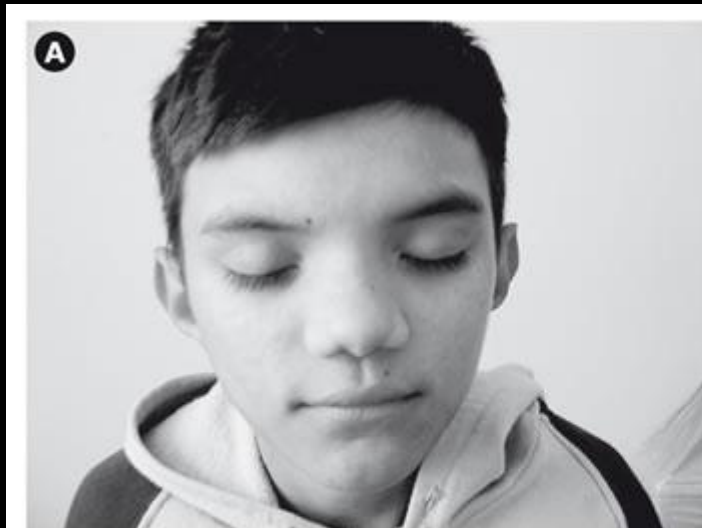
	S. Autoinflamatorio familiar inducido por frío	S. Muckle-Wells	E. inflamatoria multisistémica neonatal de inicio precoz
	FCAS	Síndrome de Muckle-Wells	Síndrome CINCA-NOMID
Edad de inicio	Neonatal	< 10 años	Neonatal
Inducción por exposición generalizada al frío	Presente	Ausente	Ausente
Exantema cutáneo urticariforme	Presente	Presente	Presente
Manifestaciones articulares	Artralgias difusas	Artralgias difusas Artritis ocasionales	Artritis recurrentes Posible artropatía deformante
Manifestaciones neurológicas	Ausentes	Leves Secundarias a meningitis crónica aséptica leve	Muy frecuentes Meningitis crónica aséptica, hipertensión intracraneal, atrofia cerebral
Manifestaciones auditivas	Conjuntivitis	Conjuntivitis	
Amiloidosis secundaria	Ausentes	Sordera neurosensorial bilateral en el 60% de los pacientes	Sordera neurosensorial bilateral ocasional
Antecedentes familiares de enfermedad	Muy rara	Frecuente hasta en el 25% de los casos	Muy rara
	Habitualmente presentes	Variable	Habitualmente casos esporádicos

- LEVE
- Años 40
- Neonatal
- No neuro
- Latencia

- MOD
- 1962
- <5 años
- Sordera
- Amiloidosis 25% 

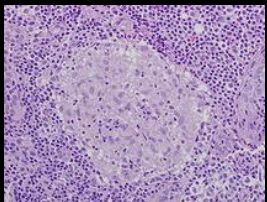
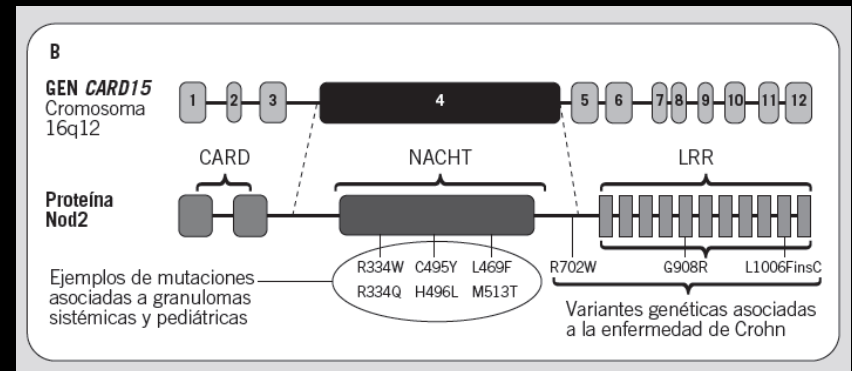
- GRAVE
- 1935 (años 80)
- Neonatal
- NEURO
- Deformidades
- Fenotipo

1. CRIOPIRINOPATÍAS



2. ARTRITIS GRANULOMATOSAS PEDIÁTRICAS

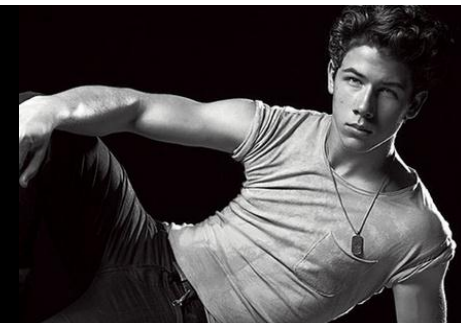
- Dos entidades con la misma base genética
 - Sarcoidosis de inicio precoz (EOS) – **Esporádica (1960)**
 - Síndrome de Blau (SB) – **Familiar (1985)**
- Estado inflamatorio persistente: clínica y bqq. Exacerbaciones.
- Exantema + artritis crónica poliarticular + ojos + nunca pulmón!
- **CLAVE:**
 - Granulomas no caseificantes
 - Afectación sistémica
 - Inicio pediátrico



2. ARTRITIS GRANULOMATOSAS PEDIÁTRICAS

Cuadro comparativo de las principales características clínicas observadas en las granulomatosis sistémicas pediátricas hereditarias (síndrome de Blau y sarcoidosis de inicio precoz) y en la sarcoidosis de la edad adulta

	Granulomatosis sistémicas pediátricas	Sarcoidosis del adulto
Edad de inicio	< 4 años	Variable entre 8 y 15 años
Exantema cutáneo	Exantema eritematoso discretamente granular	Eritema nodoso Lupus pernio
Manifestaciones articulares	Poliartritis crónica simétrica Intensa tenosinovitis Camptodactilia	Infrecuentes
Manifestaciones oculares	Frecuente uveítis granulomatosa	Uveítis aguda Neuritis óptica
Manifestaciones pulmonares	Muy raras	Muy frecuentes Enfermedad pulmonar intersticial
Manifestaciones neurológicas	Meningitis aséptica Neuropatías craneales transitorias	Neuropatías craneales
Vasculitis	Vasculitis de grandes vasos (cayado aórtico, aorta abdominal, arterias renales)	Vasculitis de pequeños vasos Púrpura granulomatosa palpable
Manifestaciones sistémicas	Ocasionales. Raras en el inicio Fiebre recurrente, adenopatías, hepatosplenomegalia	Muy frecuentes Fiebre, fatiga, adenopatías hiliares, hepatosplenomegalia
Pronóstico	Principal morbilidad: afectación ocular y articular	Principal morbilidad: fibrosis pulmonar



3. OTRAS EAIS

1.- Síndrome de artritis piógena estéril
pioderma gangrenoso y acné (**PAPA**)

- 1997. 50 casos/mundo
- Edad <5 años. AD



- 2002: mut CD2BP1 – prot PSTPIP1
que interacciona con pirina

2.- Osteomielitis multifocal recurrente
crónica (**CMRO**) S. Majeed

- 2005.
- Infancia



- Mut LPIN2... no en todos los casos

3. OTRAS EAIS

Deficiency of the IL-1 receptor antagonist

(DIRA) AR. Osteomyelitis + periostitis + pustulosis

Aksentjevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009;360:2426–2437. [PubMed: 19494218]. This study describes a new autosomal recessive monogenic autoinflammatory disease due to mutations in the IL-1 receptor antagonist leading to unopposed IL-1[alpha] and IL-1[beta]

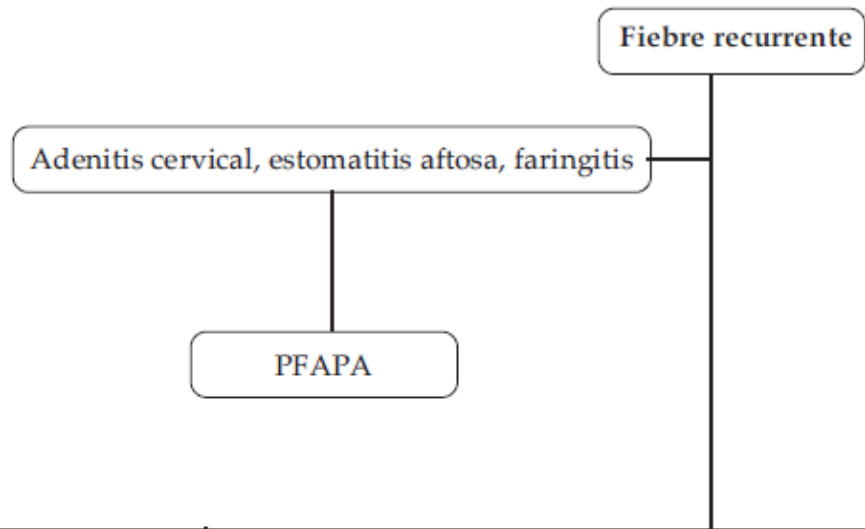


Early-onset enterocolitis (IBD) due to lack of a functional IL-10 receptor

Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009;361:2033–2045. [PubMed: 19890111]. This study describes a new autosomal recessive monogenic disease due to mutations in the IL-10 receptor and provides insight into the functional consequences of disruptions in IL-10 signaling in humans.

(IBD) Enterocolitis + folliculitis





	FMF	SHID	PAPA	MWS	FCAS	NOMID	BLAU	TRAPS
Herencia	Recesiva	Recesiva	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante
Gen	MEFV	MVK	CD2BP1	CIAS1	CIAS1	CIAS1	CARD15	TNFRSF1A
Cromosoma	16p13	12q24	15q24	1q44	1q44	1q44	16q12	12p13
Proteína	Pirina	Mevalonato kinasa	CD2BP1	Criopirina	Criopirina	Criopirina	CARD 15	TNF receptor 1 (p55)
Clínica distintiva	Serositis, artritis, eritema erisipeloides	Adenopatías, dolor abdominal, erupción maculopapular	Artritis destrucciona estéril, piodermia gangrenosa	Urticaria, conjuntivitis, sordera neurosensorial	Urticaria, conjuntivitis, artralgias	Urticaria, uveítis, artropatía, meningitis aséptica	Artritis, uveítis y erupción granulomatosa	Edema periorbitario, mialgias y erupción migratriz

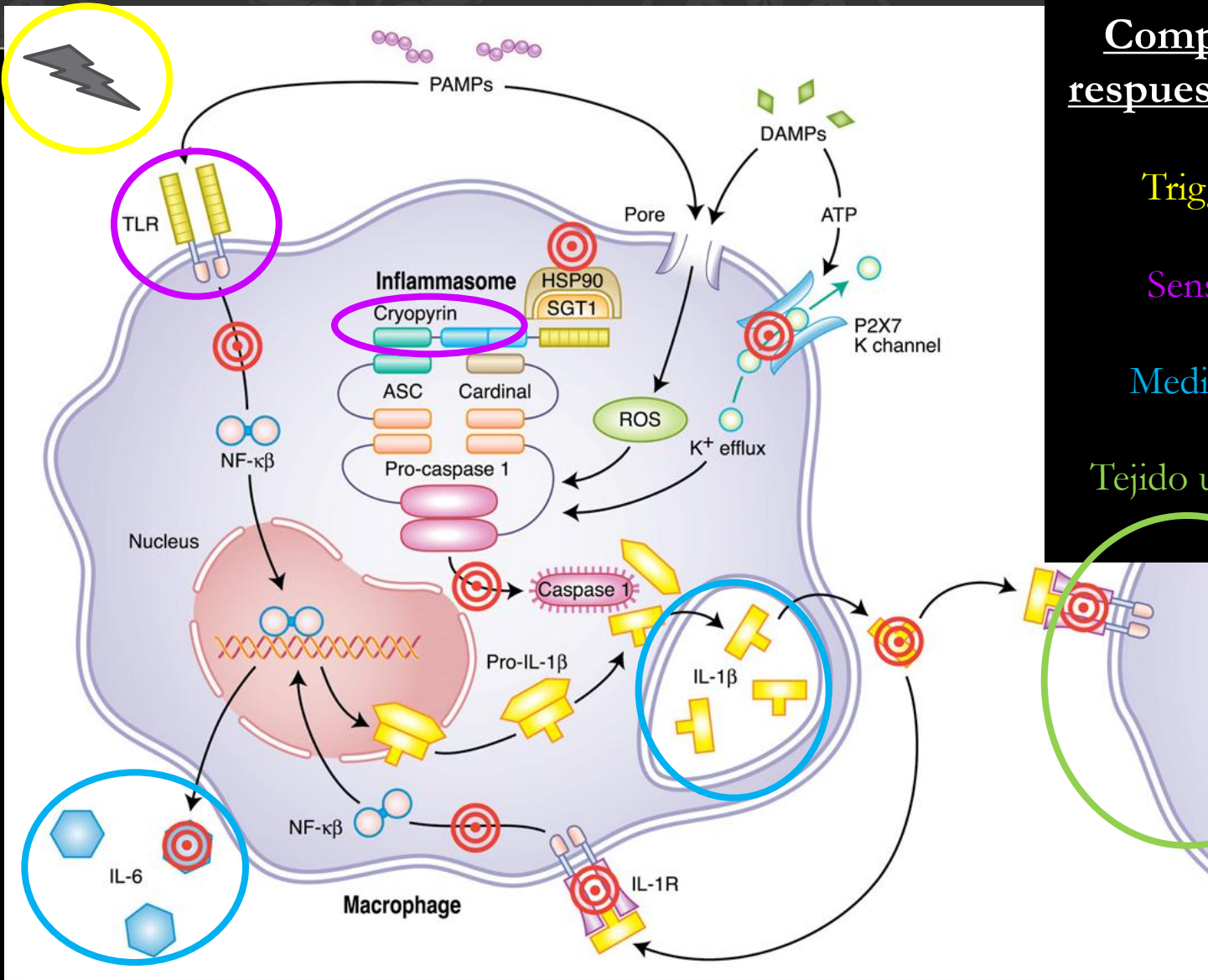
4. TRATAMIENTO



- Investigación molecular e inmunológica.
- Avances recientes: identificación génica, clasificación y terapia dirigida.
- Enfermedades «raras».
- Papel de las terapias tradicionales.
- Descubrimiento de síndromes monogénicos: conocer mutaciones que afectan a diferentes componentes de la respuesta inflamatoria...



4. TRATAMIENTO



Componentes de la respuesta inflamatoria:

Trigger o inductor

+

Sensor o receptor

+

Mediador y ejecutor

+

Tejido u órgano afectado


4. TRATAMIENTO

	Clinical studies (adults/children)	No. of patients	Observations
Hereditary fever disorders			
FMF	Colchicine-controlled trials, adults ⁸⁻¹⁰	>100	Episode number
	Colchicine open-label trials, children ^{11,12}	>100	Episode number, inflammatory markers
	Anakinra case reports, both ²⁰⁻²⁵	<10	All symptoms, inflammatory markers
TRAPS	Rilonacept trial in progress		
	Etanercept small trials, both ^{7,13}	>10	Steroid dose, inflammatory markers
	Anakinra case reports, both ^{14,29,30}	<10	Episode number, inflammatory markers
Hyper-IgD syndrome with periodic fever	Anakinra case reports, both ²⁶⁻²⁸	<10	All symptoms, inflammatory markers
CAPS			
FCAS	Anakinra open-label trials, both ^{16,17}	>10	All symptoms, inflammatory markers
	Rilonacept controlled trials, both ¹⁸	<100	All symptoms, inflammatory markers
	Canakinumab controlled trials, both ¹⁹	<100	All symptoms, inflammatory markers
MWS	Anakinra open-label trials, both ¹⁶	>10	Most symptoms, inflammatory markers
	Rilonacept controlled trials, both ¹⁸	<10	Most symptoms, inflammatory markers
	Canakinumab controlled trials, both ¹⁹	>10	Most symptoms, inflammatory markers
NOMID	Anakinra open-label trial, children ¹⁵	>10	Most symptoms, inflammatory markers
	Canakinumab trials in progress		
Other hereditary disorders			
Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne	Anakinra case reports, both ^{33,34}	<10	Skin symptoms
Blau syndrome	Anakinra case reports, adults ^{31,32}	<10	Symptoms in 1 patient but not all
Deficiency of IL-1 receptor antagonist	Anakinra case reports, children ^{5,6}	>10	All symptoms, inflammatory markers
Pseudogout	Anakinra case reports, adults ^{37,38}	<10	All symptoms
Nonhereditary disorders			
Schnitzler syndrome	Anakinra case reports, adults ³⁹⁻⁴⁵	<10	Skin symptoms
Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis	Anakinra trials, children ⁴⁶⁻⁴⁸	<100	Most symptoms and steroid dose in some
	Rilonacept trials in progress		
	Canakinumab trials in progress		
Adult-onset Still disease	Anakinra case reports, adults ⁴⁹⁻⁵⁶	>10	Most symptoms and inflammatory markers
Acute gout	Anakinra small trials, adults ^{35,36}	>10	Symptoms in most
Chronic gout	Rilonacept controlled trial, adults ⁵⁷	>10	Symptoms in most

4. TRATAMIENTO

A) Síndromes hereditarios de fiebres periódicas

FMF

- **COLCHICINA**
- Episodios agudos
- Amiloidosis 2^a 
- 0,5-1,5-2 mg/día
- 20% no responde (cumplimiento/DD)
- ANAKINRA (Bloq IL-1)
- ETANERCEPT (anti TNF)
- INFLIXIMAB (anti TNF)
- TALIDOMIDA, INF- α

Ann Intern Med 1977;86:162-165

Eur J Pediatr 2008, 167:695-696.

Nephrol Dial Transplant 2009, 24:676

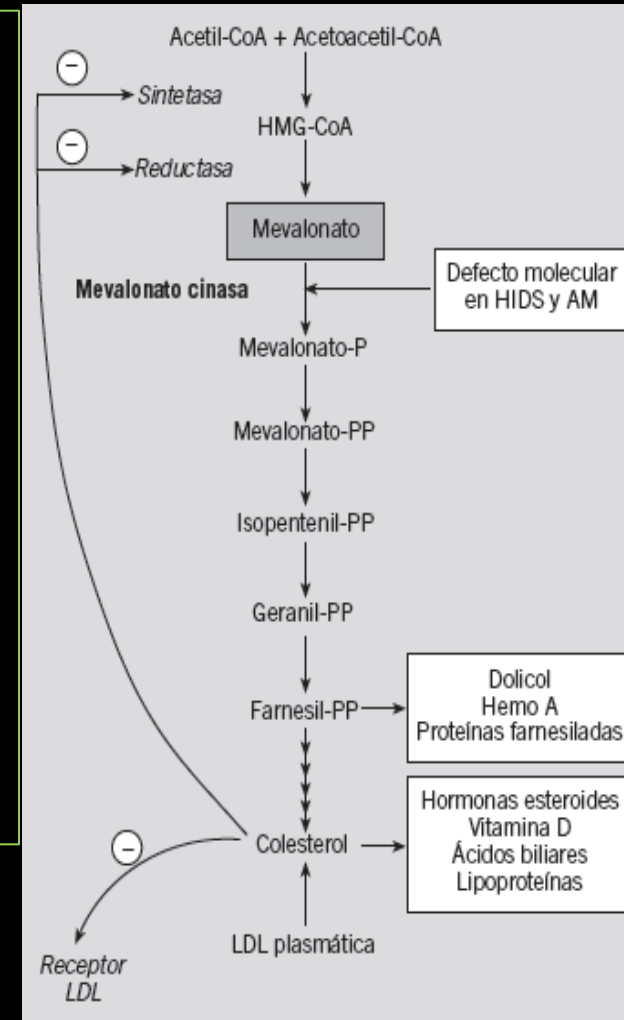
HIDS

- **ESTEROIDES**
- Ataques agudos
- Ojo efect adversos
- BIOLÓGICOS: controversia
- **ETANERCEPT**
- ANAKINRA
- CANAKINUMAB (anti IL-1)
- Estatinas...

Rheumatol Int 2006, 27:97-100

Curr Allergy Asthma Rep (2010) 10:398-404

Clin Exp Rheumatol 2009; 27:695.



4. TRATAMIENTO

B) E. Autoinflamatorias hereditarias persistentes

CRIOPIRINOPATÍAS

Evitar cambios bruscos T^a

- **ANAKINRA** (1-3 mg/Kg/día)

Crecimiento, lab, neurológico
Antes de lesiones irreversibles

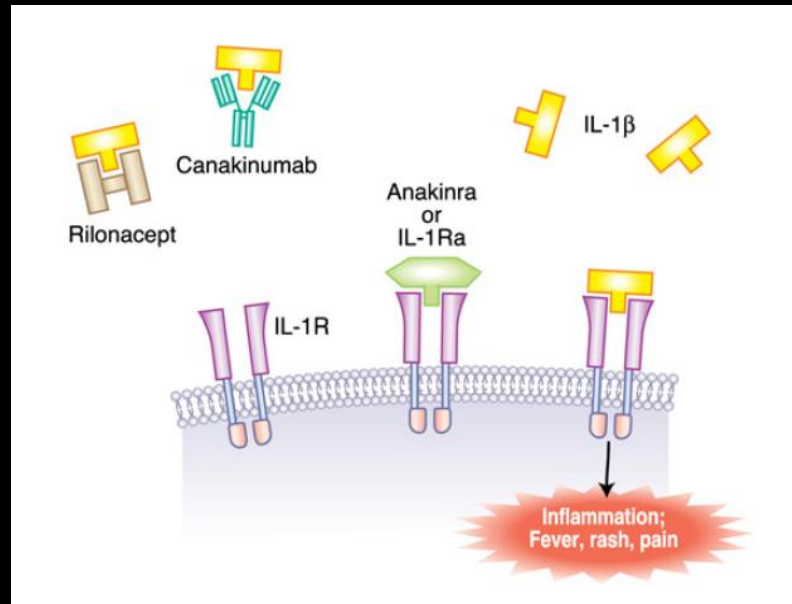
- **RILONACEPT** (160 mg/sem)

Mayores de 11 años
FCAS/MWS (2008)

- **CANAKINUMAB** (2 mg/Kg/8 sem)

Mayores de 4 años
CAPS (2009)

Control clínico y bqq 97%



Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360:2416–2425.

Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2443–2452.

Lepore L, Paloni G, Caorsi R, et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with anakinra. *J Pediatr* 2010; 157:310.e1–315.e1.

Neven B, Marvillet I, Terrada C, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2010; 62:258–267.

4. TRATAMIENTO

B) E. Autoinflamatorias hereditarias persistentes

- Artritis granulomatosas pediátricas (**PGA**)

(Síndrome de Blau (**SB**) / Sarcoidosis de inicio precoz (**EOS**))

- ESTEROIDES
- Cuidado de los ojos: corticoides y midriáticos.
- INFLIXIMAB
- **ANAKINRA**
- TALIDOMIDA

Arostegui JI, Amal C, Merino R, et al. NOD2 gene-associated pediatric granulomatous arthritis: clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3805–3813.

Rose CD, Wouters CH, Meiorin S, Doyle TM, Davey MP, Rosenbaum JT, et al. Pediatric granulomatous arthritis. An international registry. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3337–44.

- Otras EAIS

- Síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné (**PAPA**)
- Osteomielitis multifocal recurrente crónica (**CMRO**)
- Deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 (**DIRA**)
- Enterocolitis de inicio temprano (**IBD**)

- Esteroides
- AntiTNF
- Anti IL-1

4. TRATAMIENTO

Evidencia de
mecanismos
fisiopatogénicos
similares de activación
de la inmunidad innata
en: DM2, ATSC...

ANAKINRA

- FMF Colchicina R
- HIDS
- TRAPS Etanercept R
- CAPS
- PGA
- PAPA
- DIRA



- Gota aguda
- Gota crónica
- Pseudogota
- S. Schnitzler
- Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico
- S. Still del adulto
- Pericarditis idiopática recurrente

RILONACEPT , **CANAKINUMAB**...

Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Nature 2006; 440:237–241.

4. TRATAMIENTO

Tratamiento de la amiloidosis 2ª



- Complicación de la inflamación crónica
- Si no se trata, mal Px: Fallo cardiaco, renal o digestivo, infección.
- Control de la enfermedad inflamatoria.
- Han demostrado eficacia: (sobre todo en AR y EIIC)

- ✓ **COLCHICINA**
- ✓ **DIMETIL-SULFÓXIDO** (J Gastroenterol 2006; 41:444)
- ✓ **IS: AZATIOPRINA, CLORAMBUCIL, MTX, CICLOFOSFAMIDA**
- ✓ **BIOLÓGICOS ANTI-CTK: ETANERCEPT, INFLIXIMAB
ADALIMUMAB, CERTOLIZUMAB, GOLIMUMAB
RITUXIMAB, ABATACEPT
ANAKINRA** (Clin Rheumatol 2008; 27:923)
- ✓ **EPROSIDATO** (J Rheumatol 2009; 36:2409)
(N Engl J Med 2007; 356:2349) (Arthritis Rheum 2008; 58:1516)