



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA**

**“San Vicente Mártir”**

**ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS MONOGÉNICAS: ESTUDIO  
DESCRIPTIVO DE LA PREVALENCIA, CLÍNICA Y TRATAMIENTO EN UN  
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DE UN HOSPITAL TERCIARIO**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
“GRADO EN MEDICINA”**

**Presentado por:**

**D<sup>a</sup> Elsa Molina Rus**

**Tutor/a:**

**Dr. D. José Andrés Román Ivorra**

**Dr. D. Cristóbal Pávez Perales**

**Valencia, a 11 de mayo de 2021**



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**  
ELSA MOLINA RUS



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**  
ELSA MOLINA RUS



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**  
ELSA MOLINA RUS



## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Román, por haberme dado la oportunidad de formar parte de esta experiencia, transmitirme sus valores y por despertar en mí el interés por la Reumatología en cada una de sus clases. Gracias por estar siempre que lo he necesitado.

A la Dra. Grau, por su asesoramiento y guía durante el camino de realización del TFG.

Al Dr. Pávez, por su paciencia y comprensión. Por haberme supervisado y corregido de manera constructiva los errores y haber confiado en mí.

A la UCV por haberme dado la oportunidad de estudiar la carrera de Medicina, formarme como médico en lo profesional y en lo humano y por permitirme conocer a compañeros maravillosos.

A los profesores y tutores de prácticas que han entregado parte de su tiempo a formarme vocacionalmente. Me han inspirado y gracias a ello he definido la médica que quiero ser y también la que no.

A mis padres, mi piedra angular. Por haberme regalado una educación que me acompaña en el día a día. Gracias a su esfuerzo económico, su inmenso apoyo durante esta etapa y por hacer posible que mi sueño se haga realidad.

A mi hermana, mis abuelos y mis tíos, por toda la confianza y cariño depositados en mí a diario.

A mi pareja y sus padres, por haberme dado mucha paz, motivación y soporte constantemente.

A todos, gracias por haberme hecho el camino más fácil y feliz.



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**  
ELSA MOLINA RUS



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
1.1. <u>OBJETIVOS</u>	
1.2. <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	
1.3. <u>RESULTADOS</u>	
1.4. <u>CONCLUSIONES</u>	
1.5. <u>PALABRAS CLAVE</u>	
<b>2. ABSTRACT.....</b>	<b>3</b>
2.1. <u>OBJECTIVES</u>	
2.2. <u>METHODOLOGY</u>	
2.3. <u>RESULTS</u>	
2.4. <u>CONCLUSIONS</u>	
2.5. <u>KEY WORDS</u>	
<b>3. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5 - 18</b>
3.1. <u>GENERALIDADES DE LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS SISTÉMICAS.....</u>	<u>5 - 9</u>
3.1.1. PATOGENIA.....	6 - 8
3.1.2. DIAGNÓSTICO.....	8 - 9
3.1.3. TRATAMIENTO.....	9
3.2. <u>ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS MONOGÉNICAS.....</u>	<u>9 - 18</u>
3.2.1. FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR.....	10 - 11
3.2.1.1.Genética y patogenia.....	10
3.2.1.2.Clínica.....	10
3.2.1.3.Diagnóstico.....	11
3.2.1.4.Tratamiento.....	11
3.2.2. SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR 1 DEL TNF.....	11 - 13
3.2.2.1.Genética y patogenia.....	11 - 12
3.2.2.2.Clínica.....	12
3.2.2.3.Diagnóstico.....	13
3.2.2.4.Tratamiento.....	13



3.2.3. SÍNDROME HIPER-IGD O DEFICIENCIA DE MEVALONATO QUINASA.....	13 - 16
3.2.3.1.Genética y patogenia.....	13 - 14
3.2.3.2.Clínica.....	14 - 15
3.2.3.3.Diagnóstico.....	15
3.2.3.4.Tratamiento.....	16
3.2.4. SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO A CRIOPIRINA.....	16 - 18
3.2.4.1.Genética y patogenia.....	16
3.2.4.2.Formas clínicas.....	17
3.2.4.2.1. Síndrome autoinflamatorio familiar por frío.....	17
3.2.4.2.2. Síndrome de Muckle-Wells.....	17
3.2.4.2.3. Síndrome articular, cutáneo y neurológico crónico o enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal.....	17 - 18
3.2.4.3.Diagnóstico.....	18
3.2.4.4.Tratamiento.....	18
<b>4. HIPÓTESIS.....</b>	<b>19</b>
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
5.1. <u>OBJETIVOS PRINCIPALES</u>	
5.2. <u>OBJETIVO SECUNDARIO</u>	
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>21</b>
6.1. <u>LUGAR DE TRABAJO</u> .....	21
6.2. <u>TIPO DE DISEÑO</u> .....	21
6.3. <u>PERIODO DE DURACIÓN</u> .....	21
6.4. <u>POBLACIÓN DE ESTUDIO</u> .....	21 - 22
6.5. <u>MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS</u> .....	22
6.6. <u>VARIABLES</u> .....	22 - 23
6.7. <u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u> .....	23
6.8. <u>CONFLICTO DE INTERESES</u> .....	24
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>25 - 32</b>
7.1. <u>PREVALENCIA</u> .....	25





7.2. <u>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA</u> .....	25 - 28
7.3. <u>TRATAMIENTOS EMPLEADOS</u> .....	28 - 32
7.3.1. COLCHICINA.....	28 - 29
7.3.2. GLUCOCORTICOIDES.....	29 - 30
7.3.3. FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD.....	30
7.3.4. FÁRMACOS BIOLÓGICOS.....	30 - 32
7.3.5. TRATAMIENTO PRINCIPAL AL FINAL DEL SEGUIMIENTO.	32
<b>8. DISCUSIÓN</b> .....	<b>33 - 36</b>
<b>9. CONCLUSIONES</b> .....	<b>37</b>
<b>10. GLOSARIO</b> .....	<b>39 - 40</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>41 - 45</b>



## ÍNDICE DE GRÁFICOS

– Gráfico 1: Distribución de las EAIF monogénicas diagnosticadas en la muestra.....	25
– Gráfico 2: Mediana de la edad al inicio de los síntomas (años) de cada EAIF monogénica.....	26
– Gráfico 3: Mediana de los años de retraso en el diagnóstico de cada EAIF monogénica.....	27
– Gráfico 4: Manifestaciones clínicas de los pacientes con EAIF monogénicas.....	27
– Gráfico 5: Mediana de los días de duran los brotes en cada EAIF monogénica.....	28
– Gráfico 6: Distribución de los pacientes en tratamiento con colchicina al final del seguimiento.....	29
– Gráfico 7: Distribución de los pacientes en tratamiento con GC crónicos en algún momento del seguimiento.....	29
– Gráfico 8: Distribución de los pacientes en tratamiento con GC al final del seguimiento.....	30
– Gráfico 9: Distribución de los pacientes en tratamiento con fármacos biológicos durante y al final del seguimiento.....	31
– Gráfico 10: Motivo de suspensión de tratamientos biológicos.....	31
– Gráfico 11 Distribución de los pacientes en tratamiento con fármacos biológicos al final del seguimiento.....	32

## ÍNDICE DE TABLAS

– Tabla 1: Características demográficas y diagnóstico de la muestra.....	26
– Tabla 2: Tratamiento principal al final del seguimiento.....	32



## **1.RESUMEN**

**HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:** Las enfermedades autoinflamatorias (EAIF) monogénicas, tienen una prevalencia muy baja y un retraso en el diagnóstico de años. La terapia biológica se ha convertido en pieza fundamental de su arsenal terapéutico. El objetivo de este trabajo es describir la prevalencia, el tiempo de retraso diagnóstico y las características demográficas, clínicas y terapéuticas en una muestra de pacientes con EAIF monogénicas en un Servicio de Reumatología de un hospital terciario.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de pacientes diagnosticados de EAIF monogénicas, excluyendo aquellos sin test genético o test genético negativo, entre 2005 y 2021. Se recogieron variables demográficas, clínicas y terapéuticas durante el seguimiento y al finalizar el mismo.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 24 pacientes, cuya prevalencia en un Servicio de Reumatología fue del 0,12%, siendo la Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) la más frecuente (70,83%). Los pacientes con FMF, Síndrome Periódico Asociado al Receptor del Factor de Necrosis Tumoral (TRAPS) y Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) tienen una mediana de 6, 8,75 y 11 años de retraso diagnóstico respectivamente. La clínica más frecuente fue: fiebre, artralgias/artritis y dolor abdominal. El tratamiento principal al final del seguimiento fue la colchicina en 13 pacientes y los fármacos biológicos: canakinumab (CAN) y anakinra (ANA) en 5 y 3 pacientes consecutivamente.

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de EAIF monogénicas en un Servicio de Reumatología fue del 0,12%. Presentaron un retraso diagnóstico de años, similar a lo descrito en la literatura. Un número elevado de pacientes con FMF se controlaron solo con colchicina. Un grupo no despreciable de pacientes con EAIF monogénicas necesitó el inicio de terapia biológica, principalmente anti-interleucina-1.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedades Autoinflamatorias Hereditarias, Prevalencia, Diagnóstico Tardío, Colchicina, Productos Biológicos.



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**  
ELSA MOLINA RUS



## **2.ABSTRACT**

**HYPOTHESIS AND OBJECTIVES:** Monogenic autoinflammatory diseases (AIDs) have an exceptionally low prevalence and a diagnostic delay of years. Biological therapy has become an essential part of the therapeutic arsenal for these pathologies. The aim of this study is to describe the prevalence, diagnostic delay time, and demographic, clinical, and therapeutic characteristics in a sample of patients of a Rheumatology Department of a tertiary hospital.

**METODOLOGY:** Retrospective descriptive observational study of patients diagnosed with monogenic AIDs, excluding those who did not have a genetic test or it was negative, between 2005 and 2021. Demographic, clinical, and therapeutic variables were collected during and at the end of the follow-up.

**RESULTS:** 24 patients with monogenic AIDs were included, whose prevalence in a Rheumatology Service was 0.12%, with Familial Mediterranean Fever (FMF) being the most frequent (70.83%). Patients with FMF, Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS), and Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome (HIDS) have a median delay of 6, 8.75, and 11 years, respectively. The most common clinical features were fever, arthralgias/arthritis and abdominal pain. The main treatment at the end of the follow-up was colchicine in 13 patients and the biological drugs: canakinumab (CAN) and anakinra (ANA) in 5 and 3 patients consecutively.

**CONCLUSIONS:** The prevalence of monogenic AIDs in a Rheumatology Service was 0.12%. They present a diagnostic delay of years, similar to that described in the literature. A large number of patients with FMF were controlled with colchicine alone. A non-negligible group of patients with monogenic AIDs needed the initiation of biological therapy, mainly anti-interleukin-1.

**KEYWORDS:** Hereditary Autoinflammatory Diseases, Prevalence, Delayed Diagnosis, Colchicine, Biological Products.



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**  
ELSA MOLINA RUS



### 3.INTRODUCCIÓN

#### 3.1. GENERALIDADES DE LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS SISTÉMICAS

Las enfermedades autoinflamatorias (EAIF) son un grupo de entidades raras (menos de 5 casos/10.000 habitantes), que se han investigado con más precisión en las dos últimas décadas como consecuencia de los progresos realizados en el conocimiento del genoma humano (1). Se caracterizan por su aparición mayoritariamente en la infancia, aunque hay casos de inicio en la edad adulta. Consisten en un conjunto variado de síndromes clínicos en los que destacan episodios recurrentes de fiebre e inflamación sistémica con afectación de distintos órganos y sistemas. A diferencia de las enfermedades autoinmunes que están causadas principalmente por afectación del sistema inmune adquirido, en las EAIF, es el sistema inmune innato el causante de la desregulación del proceso inflamatorio, con producción excesiva de interleucinas (IL) proinflamatorias (IL-18, IL-1...). Por este motivo, en este espectro de enfermedades no se encuentran autoanticuerpos, células T autorreactivas ni microorganismos causales aislados. A pesar de estos rasgos diferenciales, comparten diversas características con las enfermedades autoinmunes, ya que en ambas existe una agresión del sistema inmunológico sobre el propio organismo y son enfermedades sistémicas en las que se ve involucrado el sistema musculoesquelético (2).

Además del componente inmune, algunas de ellas tienen un componente hereditario por su capacidad de transmisión a la descendencia de la mutación de un gen que codifica para proteínas con una función relevante en la respuesta inflamatoria y/o su regulación.

El diagnóstico diferencial entre las EAIF resulta complejo por la casi ausencia de marcadores analíticos específicos, la superposición de síntomas y por su desconocimiento, factores que retrasan el momento diagnóstico incluso hasta la edad adulta.

En este grupo de enfermedades, la amiloidosis tipo AA es la complicación más grave y se debe al acúmulo de amiloide en órganos y tejidos debido a la degradación de la proteína amiloide sérica A (SAA) y su depósito por la inflamación repetida durante los años de evolución de la enfermedad (3).

### 3.1.1. PATOGENIA

El responsable del proceso inflamatorio en las EAIF es el sistema inmune innato, éste es universal, está formado por células y mecanismos que reconocen estructuras que comparten varios patógenos, genera una respuesta inespecífica y genérica, proporciona defensa inmediata contra las infecciones y, a diferencia del sistema inmune adaptativo, no confiere inmunidad a largo plazo porque no genera memoria. Se encarga de reclutar células inmunes hacia los sitios de infección e inflamación a través de la producción de quimioquinas, activa la cascada del sistema del complemento para identificar bacterias, activar las células y promover el aclaramiento de las células muertas o de los complejos inmunes, identifica y elimina sustancias extrañas presentes en órganos, tejidos, sangre y linfa, a través de leucocitos, y, por último, también activa el sistema inmune adaptativo mediante la presentación de antígenos (4).

Hay varios grupos de enfermedades según las vías responsables de su patogenia:

1. Inflamasomopatías (Enfermedades autoinflamatorias mediadas por inflamasomas y citocinas relacionadas con la familia de IL-1). El sistema inmune innato carece de especificidad, por ello, para identificar las sustancias extrañas, posee Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRR) que se pueden localizar en la superficie celular o intracelular. Los patrones moleculares asociados a patógenos microbianos (PAMP) son identificados por PRR tanto de superficie como intracelulares, mientras que los patrones moleculares asociados a daño celular (DAMP) producidos como respuesta frente a estímulos como infecciones, quemaduras o traumatismos son reconocidos por PRR intracelulares (5).

Los inflamasomas son complejos intracelulares formados por varias proteínas que se ensamblan en respuesta a DAMP y PAMP. Su activación transforma la proIL-1 $\beta$  inactiva en su forma madura altamente inflamatoria. La excesiva activación del inflamasoma genera IL-1 $\beta$  inapropiadamente, lo cual produce fiebre e inflamación. Por otro lado, el inflamasoma genera IL-18 produciendo consecuentemente la piroptosis. De los 7 inflamasomas que se conocen, hay 5 complejos cuyas mutaciones causan inflamasmopatías que cursan con fiebre periódica, artralgias, afectación el toracoabdominal y lesiones cutáneas. Según el inflamasoma involucrado, se distinguen varias patologías, algunas de las más importantes son:





-Por activación aberrante del inflamasoma de pirina:

- Fiebre mediterránea familiar (FMF): la más conocida y diagnosticada.
- Déficit de mevalonato kinasa (MKD) o Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS).
- Síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA).

-Por activación aberrante del inflamasoma de criopirina o NLRP3:

- Síndrome Periódico Asociado a Criopirina (CAPS): Síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS), Síndrome de Muckle-Wells (MWS), Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID).
- Síndrome de Majeed o lipin 2 (LPIN2).

La familia de IL-1 está formada por IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-36 y el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RA), entre otras. La deficiencia de algunas de ellas puede producir clínica parecida a las inflamasomopatías, pero sin fiebre. En este grupo se incluyen, según la IL deficiente:

- Deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 (DIRA).
- Deficiencia del antagonista del receptor de IL-36 (DITRA).

2. Interferonopatías (Enfermedades autoinflamatorias mediadas por la producción y señalización de interferón). Los interferones son mediadores de la señalización intercelular que coordinan la respuesta inmunitaria a la infección. Su activación produce inflamación que generalmente asocia fiebre, posible vasculitis cutánea con afectación de las áreas con exposición al frío, enfermedad pulmonar intersticial y calcificación de los ganglios basales. En este grupo se incluyen principalmente:

- Síndrome de Aicardi-Goutières.
- Vasculitis asociada a STING con inicio en la infancia (SAVI).

3. Enfermedades de la activación de NF-K $\beta$ . El complejo NF-K $\beta$  representa una vía final común para muchos estímulos de activación celular. Las proteínas que componen este complejo están en forma inactiva en el citoplasma, pero cuando se libera de la inhibición, migra al núcleo para inducir la transcripción de una red de genes proinflamatorios, pudiendo ocasionar:

-Activación aberrante inapropiada de esta vía, dando:

- Síndrome de Blau.
- Haploinsuficiencia de A20 o de la proteína 3 inducida por TNF $\alpha$  (TNFAIP3).



-Defectos en la señalización o producción del factor de necrosis tumoral (TNF), ocasionando:

- Síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS).

4. Autoinflamación a través de otros mecanismos. En este grupo se incluyen una amplia variedad de enfermedades con distinta patogenia:

- Síndrome COPA.
- Enfermedades autoinflamatorias asociadas a PLCG2.
- Deficiencia de adenosina deaminasa 2 (DADA2).
- Anemia sideroblástica con inmunodeficiencia de células B, fiebres periódicas y retraso en el desarrollo (SIFD) (6).

### 3.1.2. DIAGNÓSTICO

En primer lugar, la sospecha clínica debe aparecer ante un paciente con aparición de fiebre fluctuante junto con inflamación recurrente o persistente en diferentes órganos o sistemas, entre los cuales predominan la afectación cutánea, musculoesquelética y digestiva, síntomas que dificultan el diagnóstico clínico porque pueden carecer de especificidad.

En segundo lugar, entre los datos de laboratorio, aparece, durante los brotes de la enfermedad, una elevación de reactantes de fase aguda (RFA), entre los que destacan la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) o la proteína SAA (7), además, también puede haber leucocitosis, anemia multifactorial y trombocitosis.

En tercer lugar, el diagnóstico genético puede identificar las mutaciones responsables y confirmar el diagnóstico. Hasta ahora, se conocen alrededor de 50 enfermedades monogénicas con patrón de herencia variable. Además, en el 10% al 20% de la población con EAIF, se describen antecedentes familiares (2). Para facilitar la selección de los pacientes en los que sería más rentable realizar un estudio genético, se desarrolló un score diagnóstico (Eurofever Project) basado en 6 ítems: edad al inicio de los síntomas (en meses), antecedentes familiares y presencia (nunca, a veces, a menudo o siempre) de dolor abdominal, dolor torácico, estomatitis aftosa y diarrea. Tras introducir los datos del paciente, se calcula mediante un algoritmo si hay alto o bajo riesgo de que el paciente sea portador de una mutación causante del síndrome monogénico de fiebre periódica. En los casos de baja probabilidad, se debe hacer un seguimiento longitudinal para vigilar el cese de la clínica o

la aparición de nuevas manifestaciones. Mientras que, en los casos de alta probabilidad, se realiza un estudio genético dirigido de determinadas mutaciones según la enfermedad sospechada (FMF, TRAPS, HIDS o CAPS) (8).

### 3.1.3. TRATAMIENTO

Debido a la poca cantidad de pacientes que sufren estas patologías, faltan pautas de tratamiento basadas en evidencia, por ello, una iniciativa Europea llamada SHARE se ha encargado de optimizar los recursos para diagnosticar y tratar de forma precoz a este grupo de pacientes para prevenir daños orgánicos importantes derivados de su demora.

Los objetivos del tratamiento deben incluir el control de la actividad de la enfermedad, la prevención de efectos adversos del tratamiento y la mejora en la participación de las actividades diarias y de la calidad de vida de los enfermos con apoyo psicosocial. Además, el manejo de estos pacientes debe ser guiado por un equipo multidisciplinario.

El espectro de fármacos empleados varía en cada entidad. No obstante, en rasgos generales, se pueden utilizar antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o glucocorticoides (GC) como tratamiento sintomático durante los brotes agudos de la enfermedad. Como tratamiento de mantenimiento, la colchicina es de elección en la FMF, y en caso de que no haya respuesta, se introducen fármacos anti-IL-1, tales como anakinra (ANA), canakinumab (CAN) o riloncept. Mientras que en TRAPS, HIDS y CAPS, deben utilizarse los anti-IL1 ANA y CAN como primera opción. Riloncept también se puede utilizar como tratamiento de mantenimiento en CAPS (9, 10). Y, por último, hay estudios que confirman el papel de los anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de HIDS y TRAPS (11).

### 3.2. ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS MONOGÉNICAS

Entre las EAIF con patrón hereditario monogénico, se va a hacer hincapié en las más insignes, con más prevalencia y más estudiadas: FMF, TRAPS, HIDS y CAPS.

### 3.2.1. FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

#### 3.2.1.1. Genética y patogenia

La FMF es la EAIF monogénica más frecuente. Su herencia puede ser autosómica recesiva (AR) en su mayoría, o autosómica dominante (AD), y se caracteriza por la presencia de mutaciones del gen MEFV en su mayoría. Este gen codifica la proteína pirina, que forma parte del inflammasoma. Así, la FMF puede clasificarse como una inflamomasopatía en la que hay una activación aberrante del inflammasoma de pirina y hay como resultado mayor liberación de las citocinas inflamatorias (12).

#### 3.2.1.2. Clínica

La FMF es una enfermedad que se da con más frecuencia en personas de la Cuenca del Mediterráneo menores de 20 años. Cursa en brotes que recurren cada 4-5 semanas y consisten en 12-72 horas de fiebre de elevación súbita que puede alcanzar los 40-41°C, dolor abdominal, peritonitis y pleuritis. Además, algunos de estos pacientes pueden presentar durante estos episodios clínica de artritis o artralgiás de grandes articulaciones de mayor duración que la clínica explicada anteriormente, y manifestaciones cutáneas como erupción tipo erisipela recurrente fugaz en cara anterior de miembros inferiores. Esta sintomatología se puede desencadenar por la menstruación, estrés o cansancio (13).

Durante los intervalos intercrisis, los pacientes pueden estar totalmente libres de síntomas o puede que presenten algunos de ellos de forma menos intensa (14).

La complicación más frecuente y grave de estos pacientes es la amiloidosis de tipo AA, cuya manifestación principal es la nefropatía que se manifiesta con proteinuria que evoluciona rápidamente a insuficiencia renal y se presenta a los 30-40 años, no en su forma inicial. No obstante, es poco frecuente debido a la instauración de colchicina. Otra complicación posible es la subfertilidad.

### 3.2.1.3. Diagnóstico

El diagnóstico de FMF es principalmente clínico. Las pruebas moleculares, pueden ser usadas para el diagnóstico de confirmación a pesar de su limitación. En caso de que los resultados de estas pruebas no sean positivos, el tratamiento con colchicina está justificado en casos sintomáticos de origen étnico acorde a la enfermedad y que cumplan los criterios diagnósticos (15).

### 3.2.1.4. Tratamiento

El tratamiento de elección para la prevención de los brotes y del desarrollo de la amiloidosis secundaria es la colchicina a dosis terapéuticas. Cuando se desarrolla resistencia o intolerancia frente a colchicina, se usa tratamiento biológico con fármacos anti-IL-1: ANA o CAN o riloncept (16).

Durante los brotes agudos, la adición de GC o AINES puede servir de ayuda (17).

Por último, en casos de artritis crónica se debe considerar la adición de fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) tales como metrotexato (MTX) (18).

## 3.2.2. SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR 1 DEL TNF

### 3.2.2.1. Genética y patogenia

En los pacientes con TRAPS hay mutaciones del gen TNFRSF1A, que se transmiten de manera AD. Las mutaciones se dividen en mutaciones cisteína (mayor penetrancia) y no cisteína (menor penetrancia), y tienen correlación entre genotipo y fenotipo. También existen dos mutaciones con baja penetrancia, P46L y R92Q, con clínica menos intensa (7).

Respecto a su patogenia, el TNF es una molécula que induce la secreción de citocinas proinflamatorias (IL-1- $\beta$ , IL-6...), la activación de leucocitos, fiebre y caquexia. La activación del receptor 1 de TNF (TNFR1) por TNF provoca la escisión y desprendimiento de su parte extracelular hacia la circulación, donde puede actuar como inhibidor de TNF. Sin embargo, las mutaciones asociadas a TRAPS en el TNFR1 conducen a una pérdida de la función de señalización de TNF, incluida una menor unión de TNF, menos expresión en la



superficie celular, menor capacidad para inducir la apoptosis espontánea y una disminución de la activación de NF- $\kappa$ B. El gen TNFRSF1A mutado se retiene intracelularmente, agrupado en el retículo endoplásmico. El TNFR1 mutado puede formar autoagregados, lo cual da como resultado una señalización independiente del ligando en la que las especies de oxígeno reactivo (ROS) derivadas de las mitocondrias parecen ser mediadoras.

De manera alternativa a esto, se describió la ‘hipótesis del desprendimiento defectuoso’ porque se observó que los pacientes con TRAPS tienen niveles bajos de TNFR1 soluble y niveles elevados de TNFR1 unido a la membrana en los leucocitos activados. El TNFR1 soluble antagoniza la unión de TNF a sus receptores, por tanto, en esta enfermedad, habrá más citocinas inflamatorias activando la vía de señalización de TNFR1 y causando inflamación descontrolada (19).

#### 3.2.2.2. Clínica

Es un síndrome que generalmente evoluciona en brotes, de frecuencia o periodicidad impredecibles, y debuta en la infancia, cerca de los 3 años, o raramente en la edad adulta. Consiste en la aparición episodios repetidos de fiebre acompañados de forma característica de artralgias que inicialmente afectan a grandes articulaciones (rodillas, tobillos y caderas), mialgias focales y migratorias, que se localizan de manera más frecuente en las extremidades y el torso, y de manera más característica en la cara y el cuello. También suelen presentar rash eritematoso, migratorio, centrífugo, dolor abdominal, edema periorbitario y conjuntivitis. Al igual que la FMF, en ocasiones puede aparecer tras la exposición a ciertos desencadenantes. Adicionalmente, durante el embarazo, pueden mejorar los síntomas (20).

La amiloidosis AA es la principal complicación sistémica del TRAPS. Ocurre en algunos de los pacientes sin tratamiento y puede producir insuficiencia renal. Los familiares de los pacientes con amiloidosis secundaria a TRAPS tienen un elevado riesgo de desarrollar esta complicación, que se asocia principalmente a mutaciones de TNFRSF1A situadas en los residuos de cisteína. Por esta razón, en ellos tienen especial interés los exámenes periódicos con tira reactiva para la detección precoz de proteinuria por amiloidosis renal (15).



### 3.2.2.3. Diagnóstico

Los datos de laboratorio durante los brotes objetivan una respuesta de fase aguda. No obstante, como primer paso en la evaluación de estos pacientes, se debe valorar su clínica. El diagnóstico definitivo de dicho síndrome es genético y viene definido por la mutación en el gen TNFRSF1A, y aunque la penetrancia clínica de las mutaciones de TRAPS no es completa, suele ser común.

### 3.2.2.4. Tratamiento

Durante los brotes de la enfermedad se puede realizar un tratamiento sintomático con AINES, aunque estos fármacos no son capaces de controlar los episodios inflamatorios. Los GC a dosis altas también se pueden utilizar, pero su respuesta disminuye con el tiempo y tienen una elevada toxicidad.

Actualmente, en pacientes con brotes frecuentes se recomienda el tratamiento mediante el bloqueo de IL-1 con ANA o CAN. Algunos estudios demuestran la superioridad de los anti-IL1 sobre el resto de fármacos. No obstante, otra opción terapéutica también válida y aceptada sería el bloqueo de TNF $\alpha$  con etanercept (ETN), no siendo útiles otros agentes de la misma familia como adalimumab (ADA) e infliximab (IFX).

Por último, en algunos casos aislados se ha utilizado tocilizumab (TOC), que es un anti-IL-6, con buena respuesta en los resultados (10).

## 3.2.3. SÍNDROME HIPER-IGD O DEFICIENCIA DE MEVALONATO QUINASA

### 3.2.3.1. Genética y patogenia

El HIDS o MKD es una enfermedad AR que afecta a individuos caucásicos (la mitad del total provienen de los Países Bajos y Francia) debido a la elevada prevalencia en esa zona de portadores de la mutación causante de la enfermedad (15). Está causada por mutaciones (I268T y V377I) producidas en el gen MVK, el cual codifica para la enzima mevalonato quinasa, localizada en el brazo largo del cromosoma 12 (21).

La mevalonato quinasa forma parte de la vía isoprenoide, que tiene muchos productos finales (colesterol, dolicol, ubiquinona...), y produce la isoprenilación de proteínas. Las mutaciones producidas en la deficiencia de mevalonato quinasa producen una reducción apreciable de mevalonato quinasa y unos niveles normales o levemente disminuidos en sus productos finales. Debido a esto, el ácido mevalónico se acumula en suero y orina, especialmente durante los episodios de fiebre.

También hay mutaciones del gen MVK en la aciduria mevalónica clásica, que causan niveles indetectables de la actividad de la enzima mevalonato quinasa, y como consecuencia, se producen grandes cantidades (hasta 1000 veces más que en HIDS) de ácido mevalónico en orina. Existe una correlación entre el gen MVK y la actividad de la enzima residual y su presencia se asocia a un fenotipo de HIDS, la mutación I268T produce una ausencia total de actividad enzimática, por lo que su presencia se asocia a un fenotipo de aciduria mevalónica. La aciduria mevalónica clásica y el HIDS son dos extremos de un espectro de una enfermedad en la que el fenotipo clínico intermedio ha sido descrito.

El vínculo entre la vía isoprenoide y la inflamación radica en la mevalonato quinasa, que sintetiza geranil-geranil pirofosfato. Para que ésta y la quinasa PI3K se active, se necesita la geranilgeranilación de RhoA, que a su vez reduce la expresión de pirina. La deficiencia parcial de esta enzima, causa mutaciones bialélicas en el gen MVK que causan una reducción de los niveles de geranil-geranil-pirofosfato, ocasionando la inactivación de RhoA y disminución de la actividad de PI3K, siendo el resultado final la potenciación del inflammasoma pirina (2).

Por último, la causa de las altas concentraciones séricas de IgD aún no ha sido explicada.

#### 3.2.3.2. Clínica

Esta enfermedad se manifiesta principalmente durante el primer año de vida en forma de episodios febriles de 3-7 días de duración, que se repiten cada 6-8 semanas y van seguidos de periodos asintomáticos. Los periodos febriles, que pueden iniciarse con desencadenantes, aumentan de frecuencia en la infancia y adolescencia, pero su gravedad disminuye con el tiempo.



El aumento súbito de fiebre con escalofríos aparece acompañado de linfadenopatía cervical, dolor abdominal, vómitos, diarrea, estomatitis aftosa prominente, esplenomegalia, mialgias, artralgias o artritis no deformante de grandes articulaciones, erupción maculopapular eritematosa o petequias, y casi la mitad de los enfermos padecen de úlceras aftosas dolorosas en la boca, la vagina o el escroto.

En contraposición, los pacientes que padecen aciduria mevalónica presentan un fenotipo más grave basado en episodios inflamatorios más severos con retraso psicomotor, ataxia, retraso del crecimiento, afectación ocular y facies dismórfica. Este grupo de pacientes usualmente fallecen en la infancia temprana.

El pronóstico es benigno en la mayoría de los pacientes. Pero en una minoría de pacientes se observa la destrucción de la articulación y adherencias abdominales por la inflamación abdominal repetida. La amiloidosis AA es poco común y aparece si hay poco control de la enfermedad, por tanto, la detección regular de proteinuria es aconsejable cuando hay episodios febriles frecuentes y graves (22).

### 3.2.3.3. Diagnóstico

Su diagnóstico está basado en la clínica y la elevación continua de la concentración de IgD (>100 IU/mL). En más del 80% de estos pacientes se encuentra una elevada concentración de IgA junto con IgD policlonales, marcadores inespecíficos que también aumentan en otras EAIF. Y, durante los episodios febriles, se alteran los datos de laboratorio comunes a las EAIF.

Por último, la confirmación diagnóstica se puede realizar mediante la secuenciación del gen MVK con la detección de las dos mutaciones más prevalentes, I268T y V377I. Si este cribado es negativo, pero la sospecha clínica sigue siendo elevada, se puede considerar la secuenciación de todo el gen o bien la medición de las concentraciones de ácido mevalónico en orina durante un brote de la enfermedad, que están ligeramente elevadas (23).

#### 3.2.3.4. Tratamiento

Ante pacientes con afectación leve, el tratamiento se realiza con GC y AINES, siendo beneficiosos al inicio del brote en el 75% de los pacientes, con poca mejoría completa. Sin embargo, el tratamiento con fármacos anti-IL-1 ha demostrado ser el más eficaz, especialmente CAN, o en su defecto, ANA. Cuando el bloqueo de IL-1 falla o no está disponible, puede resultar exitoso el tratamiento con fármacos anti-TNF. Ante la resistencia a fármacos anti-TNF o anti-IL-1, TOC, un anti-IL-6, ha demostrado eficacia.

Por último, en casos graves de aciduria mevalónica clásica, se debe considerar el trasplante alogénico de células madre (24).

#### 3.2.4. SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO A CRIOPIRINA

Es un conjunto de tres síndromes clínicos con un genotipo común que representan un espectro clínico donde el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS) constituye la forma más leve, el síndrome de Muckle-Wells (MWS) la forma intermedia y el síndrome articular, cutáneo y neurológico crónico (CINCA) o enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID) la forma más grave.

##### 3.2.4.1. Genética y patogenia

Este grupo de enfermedades AD están causadas por mutaciones de la región del brazo largo del cromosoma 1 (1q44) del gen CIAS1, que codifica la proteína criopirina o NLRP3, la cual tiene mayor afectación en la región NOD y, consecuentemente, libera más IL-1 $\beta$ .

El efecto exacto de las mutaciones NLRP3 aún no está claro. Existe una hipótesis que explica un posible bucle autoinhibidor de NLRP3, y cuando hay mutaciones en el NOD podrían interferir con este mecanismo autoinhibidor, dando lugar a una activación indebida y excesiva de citocinas proinflamatorias (15).

### 3.2.4.2. Formas clínicas

#### 3.2.4.2.1. Síndrome autoinflamatorio familiar por frío

Este síndrome está descrito principalmente en numerosas familias de Europa y América del Norte. Se caracteriza por la aparición de episodios febriles recurrentes, generalmente antes de los 6 primeros meses de vida, con duración inferior 24 horas. Se presentan junto con poliartralgias de manos, rodillas y tobillos, conjuntivitis y erupción generalizada y sensación de ardor o picor tras una exposición al frío. Los síntomas aparecen, característicamente, de 10 minutos a 8 horas después de la exposición al frío y ni los síntomas ni su gravedad variaron consistentemente con el sexo o la edad.

La amiloidosis tipo AA, asociada a insuficiencia renal, se ha descrito como complicación en algunas familias con FCAS (25).

#### 3.2.4.2.2. Síndrome de Muckle-Wells

Es un trastorno inflamatorio poco común que generalmente se inicia en la adolescencia. Estos pacientes padecen episodios recurrentes de 24 a 48 horas que consisten en fiebre, escalofríos, dolor abdominal, mialgias, urticaria, máculas y conjuntivitis, que pueden acompañarse de artralgias y/o artritis con dolor en las extremidades.

Se diferencia claramente de FCAS porque en MWS aparece hipoacusia neurosensorial y la temperatura ambiente no se asocia con el inicio de los brotes.

La complicación más temida de los ataques inflamatorios es la amiloidosis tipo AA con afectación renal, que produce proteinuria y progresa rápidamente a insuficiencia renal.

#### 3.2.4.2.3. Síndrome articular, cutáneo y neurológico crónico o enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal

Es una enfermedad poco común, con pocos casos descritos. Se define por la aparición en los primeros meses de vida de la tríada de erupción cutánea generalizada, meningitis aséptica crónica y síntomas articulares. Todo ello va acompañado de fiebre recurrente.

Los pacientes desarrollan una erupción cutánea con urticaria generalizada, fiebre, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. Posteriormente, aparecen las manifestaciones del sistema nervioso central secundarias a la meningitis aséptica crónica. Las complicaciones

tardías incluyen cefalea, deterioro visual, hipoacusia neurosensorial, ronquera y artropatía con epífisis agrandada y sobrecrecimiento rotuliano. Además, como en las otras EAIF, puede aparecer amiloidosis tipo AA.

El pronóstico de estos pacientes es malo, con una mortalidad del 20% a causa de infecciones, vasculitis y amiloidosis (26).

#### 3.2.4.3. Diagnóstico

El diagnóstico se debe iniciar con un historial completo del paciente y su familia.

Durante los periodos febriles se detecta un aumento de RFA no distintivos con respecto a otras EAIF.

Orientan a un diagnóstico de FCAS la clínica de urticaria tras la exposición al frío y la negatividad de la prueba de cubitos de hielo, que consiste en sostener un cubito de hielo sobre un parche de piel para provocar urticaria. En contraposición, orientan a CINCA o NOMID los pacientes con rasgos faciales típicos, como la protuberancia frontal y antecedentes de enfermedades pediátricas, por ejemplo, de meningitis aséptica crónica.

La detección de la mutación en el cromosoma 1 del gen CIAS1 del dominio NOD del NLRP3 ayuda al diagnóstico genético. No obstante, debido a la heterogeneidad genética, no todos la presentan (15).

#### 3.2.4.4. Tratamiento

En la actualidad, los AINES se utilizan con frecuencia para ayudar a aliviar los síntomas. Sin embargo, son de elección los fármacos anti-IL-1: ANA, rilonacept y CAN. Éstos, inducen una respuesta clínica y serológica rápida y sostenida, y han logrado mejorar significativamente la calidad de vida de estos pacientes, ya que son agentes seguros y bien tolerados. Por esto, el tratamiento precoz y crónico con uno de estos tres fármacos es esencial para un buen pronóstico, ya que la inflamación persistente conduce a un daño orgánico progresivo e irreversible. A pesar de esto, no son fármacos curativos, porque si los pacientes dejan de tomarlos se producen brotes de la enfermedad (7).



#### **4. HIPÓTESIS**

En las EAIF monogénicas hay una desregulación en algún punto de la cascada de la inmunidad innata que produce un aumento de citocinas proinflamatorias con sus consecuentes efectos clínicos. Las más frecuentes son FMF, TRAPS, HIDS y CAPS, con un patrón de herencia mendeliana. Este tipo de patologías suelen presentar una baja prevalencia en la población general, por lo que es de gran interés el estudio de las EAIF monogénicas, haciendo hincapié en sus características demográficas, clínicas y terapéuticas.

#### **5.OBJETIVOS**

##### **5.1. OBJETIVOS PRINCIPALES**

- Describir la prevalencia de las EAIF monogénicas en un Servicio de Reumatología de un hospital terciario.
- Describir las características demográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con EAIF monogénicas en un Servicio de Reumatología de un hospital terciario.

##### **5.2. OBJETIVO SECUNDARIO**

- Describir los años de retraso diagnóstico de las EAIF monogénicas.



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**  
ELSA MOLINA RUS



## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1. LUGAR DE TRABAJO

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Reumatología de un hospital terciario de Valencia.

### 6.2. TIPO DE DISEÑO

Se ha realizado un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, cogiendo como muestra a los pacientes diagnosticados de EAIF monogénicas.

Dicho estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital La Fe, basándose en la Ley 14/2007, Declaración de Helsinki y Convenio de Oviedo así como en la Ley de Protección de datos: Ley Orgánica 3/2018 (LOPD y GDD), RD 1720/2007 y Reglamento (UE) 2016/679.

### 6.3. PERIODO DE DURACIÓN

El inicio del trabajo tuvo lugar durante el mes de diciembre de 2020 con la recogida de datos. Posteriormente se realizaron cada uno de los apartados del proyecto, poniendo fin al mismo al inicio de mayo de 2021.

### 6.4. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio la constituyen los pacientes diagnosticados de EAIF monogénicas, procedentes del Servicio de Reumatología de un hospital terciario que han sido seguidos en consultas externas entre el 2005 y el 2021.

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de EAIF monogénica.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 15 años.
- Ausencia de test genético o test genético negativo.

### 6.5. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

Las historias clínicas para la recogida de datos fueron consultadas por un facultativo del Servicio de Reumatología mediante el sistema de información clínico-asistencial Orion Clinic (Everis). Posteriormente, se elaboró una base de datos en Microsoft Excel-2013 con las variables a estudiar, anonimizando a los pacientes con un código de identificación para mantener en todo momento la confidencialidad según la legislación vigente.

### 6.6. VARIABLES

- Variables demográficas:
  - Sexo (hombre o mujer): variable cualitativa.
  - Edad: variable cuantitativa.
- Variables clínicas:
  - Diagnóstico (FMF, TRAPS o HIDS): variable cualitativa.
  - Edad al inicio de los síntomas: variable cuantitativa.
  - Edad al diagnóstico: variable cuantitativa.
  - Años de retraso diagnóstico: variable cuantitativa.
  - Presencia de aftas orales (sí o no): variable cualitativa.
  - Presencia de fiebre (sí o no): variable cualitativa.
  - Presencia de adenopatías (sí o no): variable cualitativa.
  - Presencia de dolor torácico (sí o no): variable cualitativa.
  - Presencia de dolor abdominal (sí o no): variable cualitativa.
  - Presencia de vómitos (sí o no): variable cualitativa.
  - Presencia de diarrea (sí o no): variable cualitativa.
  - Presencia de artralgiás o artritis (sí o no): variable cualitativa.
  - Presencia de manifestaciones cutáneas (sí o no): variable cualitativa.





- Días que duran los brotes agudos de la enfermedad: variable cuantitativa.
- Antecedentes familiares (sí o no): variable cualitativa.
- Variables de tratamiento:
  - Tratamiento con colchicina durante el seguimiento (sí o no): variable cualitativa.
  - Tratamiento al final del seguimiento con colchicina (sí o no): variable cualitativa.
  - Respuesta a colchicina (completa o parcial): variable cualitativa.
  - Tratamiento con GC crónicos (>3 meses) en algún periodo durante el seguimiento (sí o no): variable cualitativa.
  - Tratamiento al final del seguimiento con GC (sí o no): variable cualitativa.
  - Tratamiento con FAMEs durante el seguimiento (MTX o ninguno): variable cualitativa.
  - Tratamiento biológico durante el seguimiento (sí o no): variable cualitativa.
  - Suspensión del tratamiento biológico durante el seguimiento (sí o no): variable cualitativa.
  - Fármacos biológicos suspendidos durante el seguimiento (ANA, ETN, CAN o TOC): variable cualitativa.
  - Motivos de la suspensión de fármacos biológicos (Remisión, reacción adversa, fallo 1º o fallo 2º): variable cualitativa.
  - Tratamiento al final del seguimiento con fármacos biológicos (ANA, CAN o ningún fármaco biológico): variable cualitativa.
  - Tratamiento principal al final del seguimiento (ANA, CAN, colchicina, MTX o ningún tratamiento): variable cualitativa.

## 6.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se han descrito mediante la media y la desviación estándar o la mediana y el primer y tercer cuartil. Por otro lado, las variables cualitativas han sido descritas con porcentajes o números absolutos.



## 6.8. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## 7.RESULTADOS

### 7.1. PREVALENCIA

En la muestra del estudio se incluyeron 24 pacientes con EAIIF monogénicas.

La prevalencia de pacientes con EAIIF monogénicas entre la totalidad de pacientes (n= 19.943) controlados en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario y Politécnico (HUP) La Fe es del 0,12%.

### 7.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA

Del total de pacientes con EAIIF monogénicas, 12 eran mujeres y 12 hombres.

La edad media de los pacientes es de 27,88 (DS 11,57) años.

La distribución de las EAIIF monogénicas diagnosticadas en la muestra está representada en la *Gráfico 1*. Siendo la más frecuente la FMF, seguida de TRAPS y, por último, HIDS. Las características generales de la población se muestran en la *Tabla 1*.

*Gráfico 1. Distribución de las EAIIF monogénicas diagnosticadas en la muestra.*

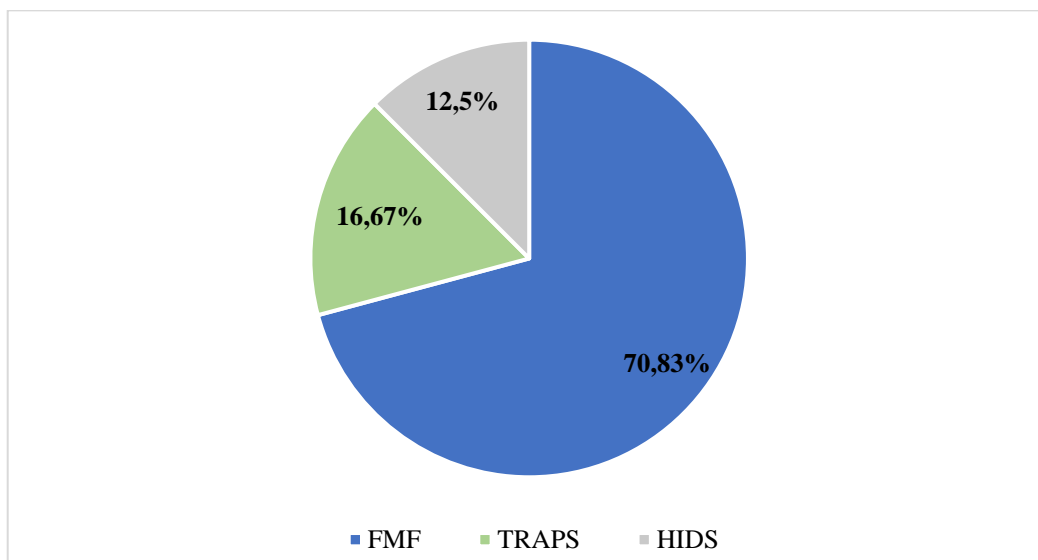




Tabla 1. Características demográficas y diagnóstico de la muestra.

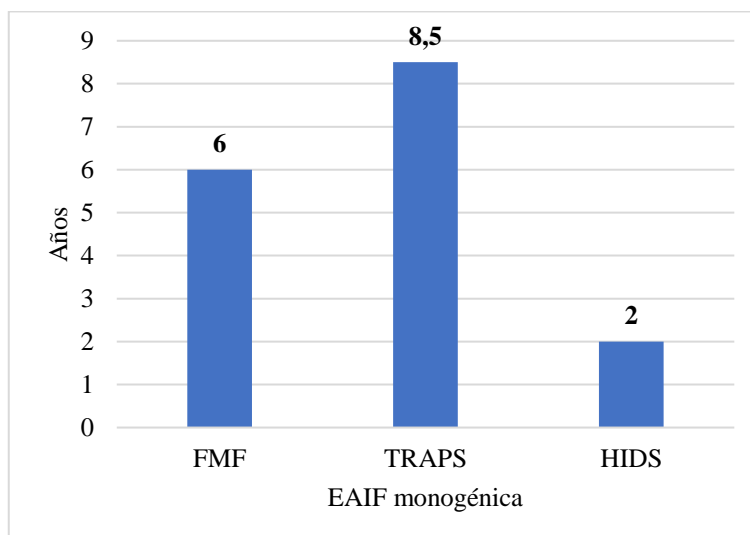
<b>Muestra total</b>	<b>n= 24</b>
<b>Sexo</b> (hombre/mujer)	12 / 12
<b>Edad media</b>	27,88 ± 11,57
<b>Diagnóstico</b>	
• FMF	17
• TRAPS	4
• HIDS	3

Al estudiar la variable sexo en las distintas EAIF, se aprecia que en la FMF 10 son mujeres y 7 hombres, en TRAPS los 4 pacientes son hombres y, finalmente, en HIDS 2 son mujeres y 1 hombre.

La mediana de la edad al inicio de los síntomas fue de 6 años (Q1 2,75, Q3 10). Y, más detalladamente, la mediana de la edad al inicio de los síntomas en cada EAIF monogénica se manifiesta en el *Gráfico 2*.

La mediana de la edad al diagnóstico fue de 13,5 años (Q1 11, Q3 22). Específicamente de 14 años (Q1 11, Q3 23) en FMF, 14 años (Q1 13,5, Q3 16) en TRAPS y 12 años (Q1 9, Q3 12,5) en HIDS.

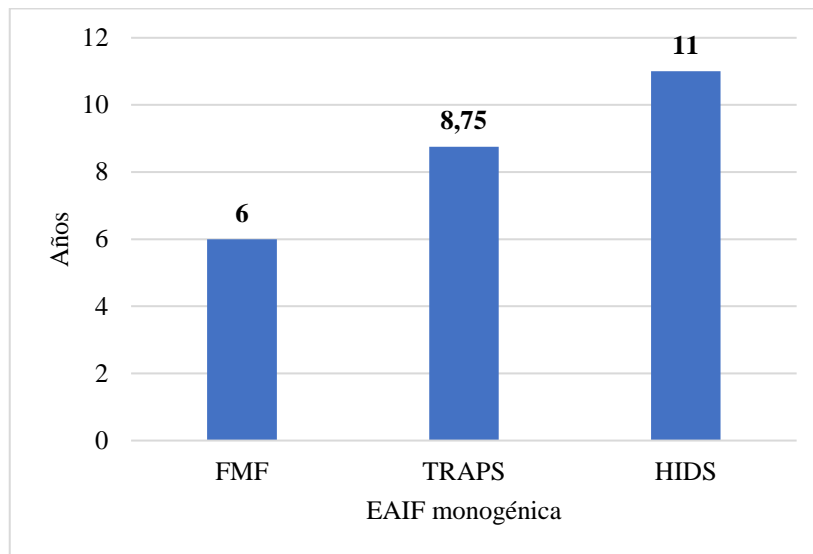
*Gráfico 2: Mediana de la edad al inicio de los síntomas de cada EAIF monogénica.*



La mediana de los años de retraso diagnóstico fue de 6,5 (Q1 4, Q3 13,88). Se muestra desglosada por enfermedades en el *Gráfico 3*.

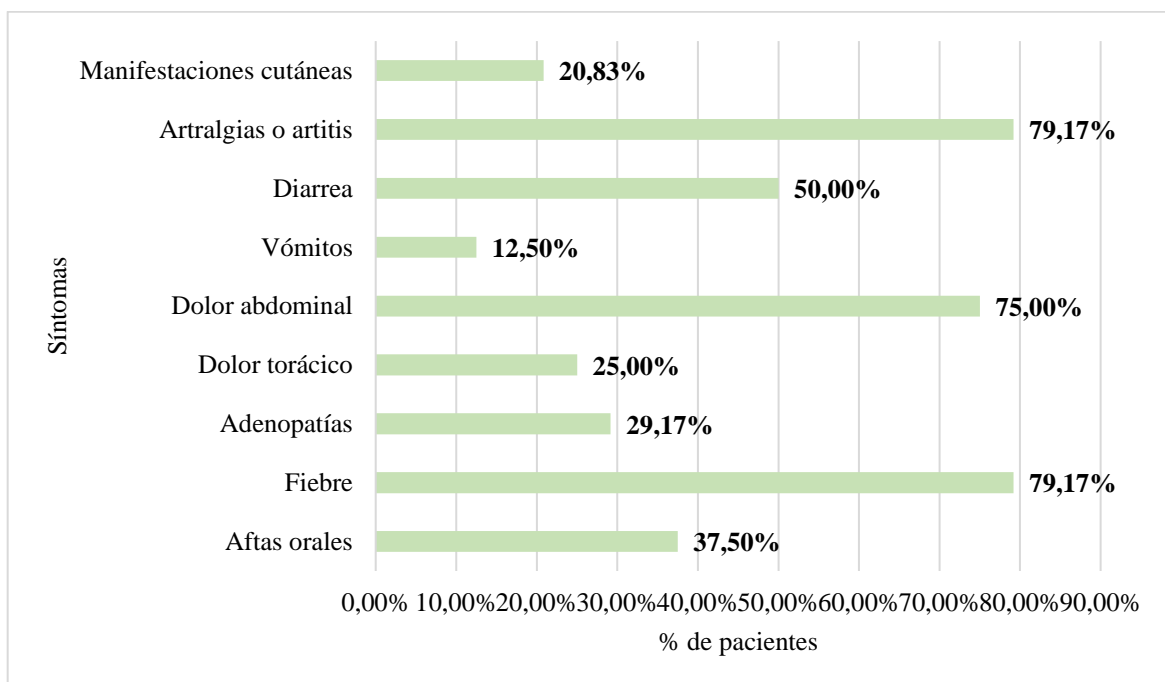


Gráfico 3: Mediana de años de retraso en el diagnóstico de cada EAIF monogénica.



Por otro lado, el Gráfico 4 revela las manifestaciones clínicas generales de los pacientes de la muestra.

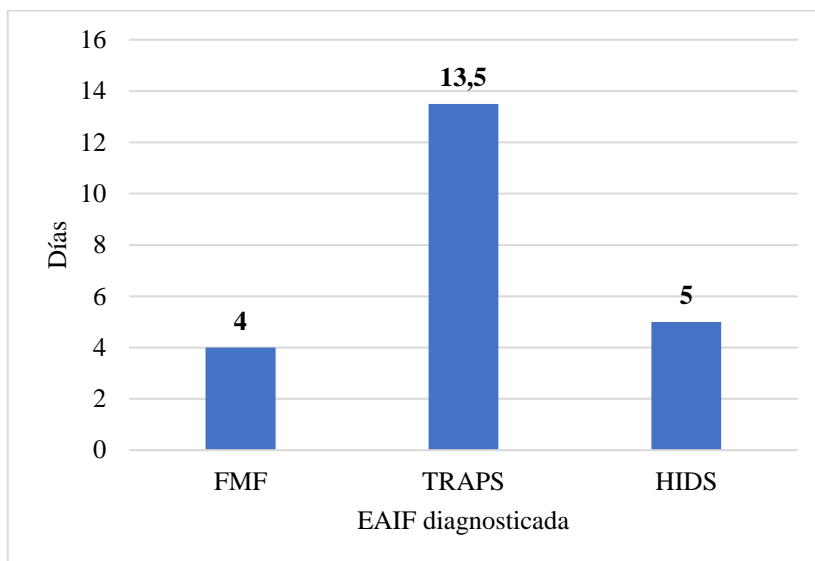
Gráfico 4. Manifestaciones clínicas de los pacientes con EAIF monogénicas.



La mediana de la duración de los brotes fue de 4 días (Q1 3, Q3 7). En el Gráfico 5 se muestran los valores de esta variable en cada una de las EAIF monogénicas.



Gráfico 5. Mediana de los días de duración de los brotes en cada EAIF monogénica.



De los 24 pacientes incluidos en la muestra, 10 de ellos tenían antecedentes familiares de EAIF y los 14 restantes no.

### 7.3. TRATAMIENTOS EMPLEADOS

#### 7.3.1. COLCHICINA

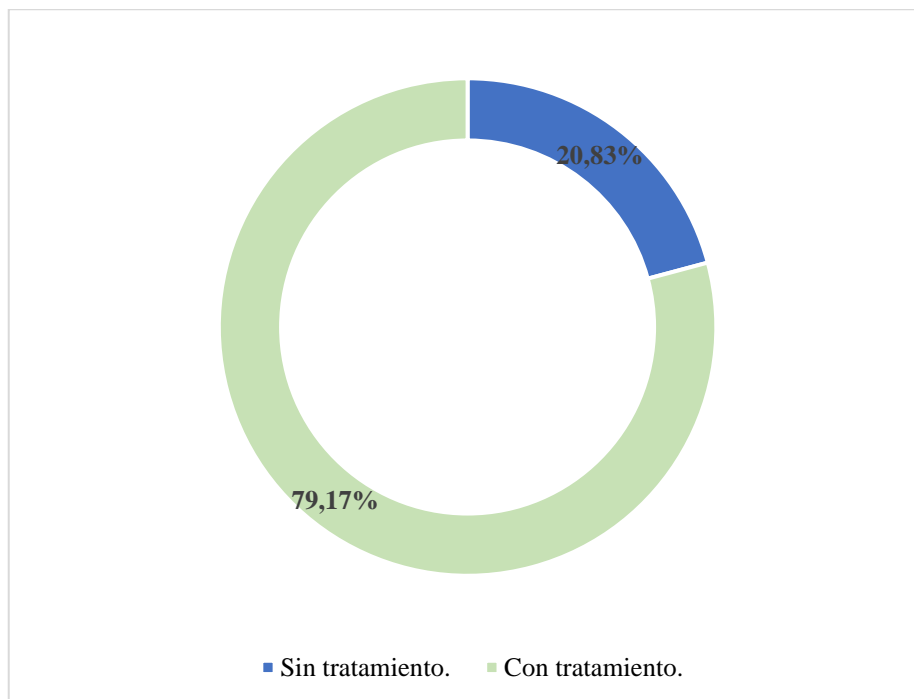
19 de 24 pacientes tomaron colchicina durante el seguimiento. De éstos, 17 tenían FMF y 2 TRAPS. Por otro lado, entre los 5 que no la tomaban, había 2 pacientes con TRAPS y 3 con HIDS.

Entre los pacientes tratados con colchicina, 14 presentaron respuesta completa y 5 respuesta parcial.

Ningún paciente tuvo que suspender la colchicina durante el seguimiento. El porcentaje de pacientes que mantuvieron la colchicina al final del seguimiento se muestra en el *Gráfico 6*.



Gráfico 6. Distribución de los pacientes en tratamiento con colchicina al final del seguimiento.



### 7.3.2. GLUCOCORTICOIDES

En el *Gráfico 7* se muestra el porcentaje de pacientes que fueron tratados de forma crónica con GC (>3 meses) en algún periodo del seguimiento. Al final del seguimiento solo 1 paciente se encontraba en tratamiento con GC (*Gráfico 8*).

Gráfico 7: Distribución de los pacientes en tratamiento con GC crónicos en algún periodo durante seguimiento.

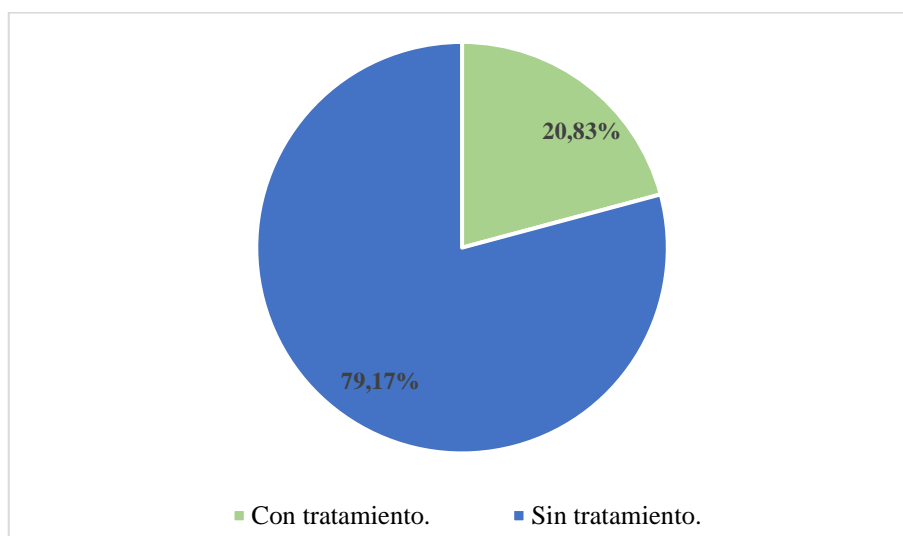
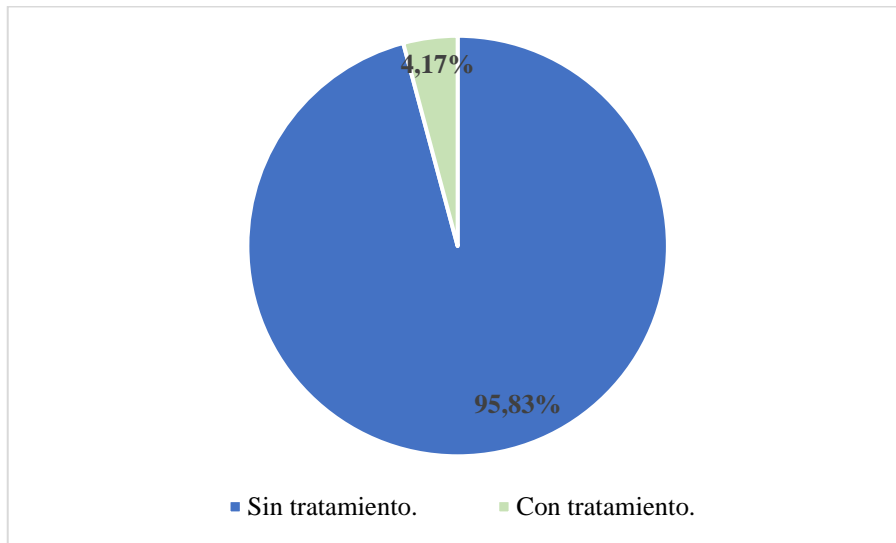




Gráfico 8: Distribución de los pacientes en tratamiento con GC al final del seguimiento.



### 7.3.3. FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

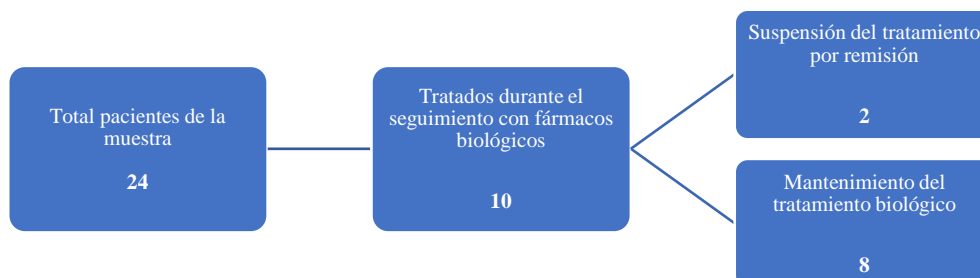
Durante los 16 años de seguimiento, 4 pacientes recibieron tratamiento con MTX. Al final del seguimiento solo 1 mantuvo este tratamiento.

### 7.3.4. FÁRMACOS BIOLÓGICOS

De los 24 pacientes de la muestra, 10 llevaron tratamiento con fármacos biológicos en algún momento del seguimiento. 8 mantuvieron tratamiento biológico al final del seguimiento, en los otros 2 se suspendió por remisión de la enfermedad. 4 de los 8 pacientes que mantuvieron el tratamiento biológico, recibieron previamente 1 o más terapias biológicas. 1 de los 2 pacientes que suspendieron el tratamiento biológico por remisión, recibió en total 2 fármacos biológicos durante el seguimiento. El Gráfico 9 resume lo anterior.

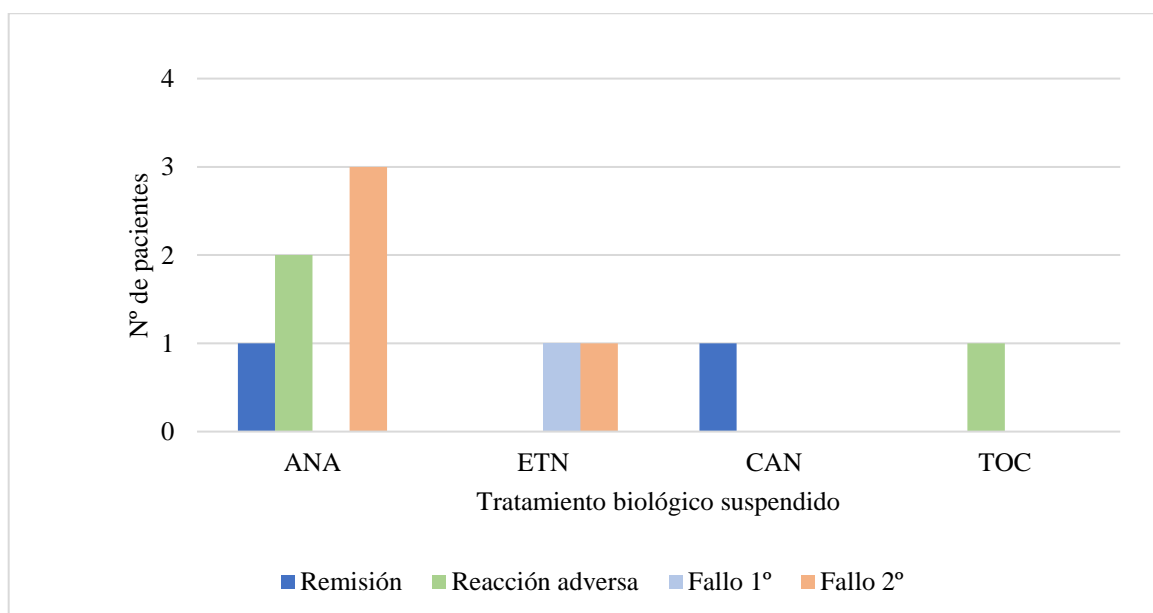


Gráfico 9. Pacientes en tratamiento con fármacos biológicos durante y al final del seguimiento.



Durante el seguimiento se suspendió terapia biológica en 10 ocasiones, en el Gráfico 10 se muestran los fármacos biológicos y motivos de la suspensión.

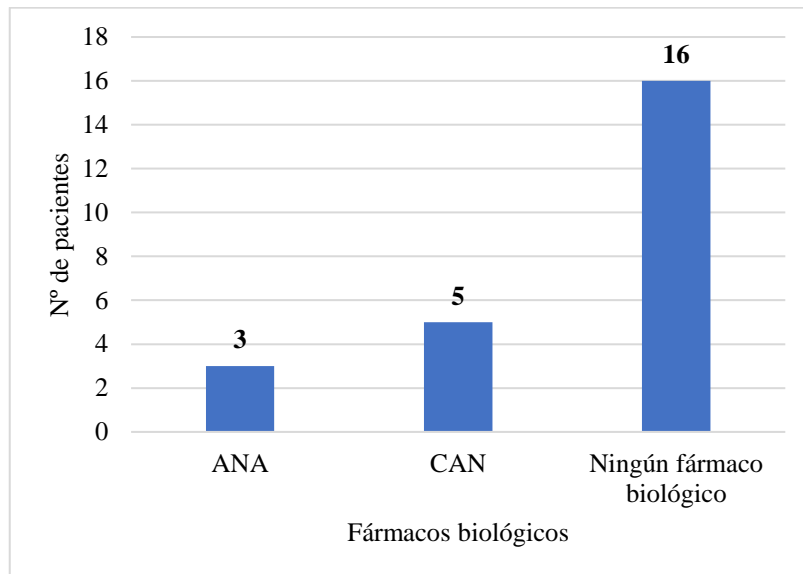
Gráfico 10. Motivo de suspensión de tratamientos biológicos.



El Gráfico 11 muestra el número de pacientes que mantuvieron o no el tratamiento con terapia biológica al final del seguimiento.



Gráfico 11: Distribución de los pacientes en tratamiento con fármacos biológicos al final del seguimiento.



La totalidad de los pacientes en tratamiento al final del seguimiento con ANA tienen FMF, de los pacientes tratados con CAN, 2 tienen FMF, 1 tiene TRAPS y 2 tienen HIDS. Por último, 12 pacientes con FMF, 3 con TRAPS y 1 con HIDS, no estuvieron tratados con fármacos biológicos.

### 7.3.5. TRATAMIENTO PRINCIPAL AL FINAL DEL SEGUIMIENTO

El tratamiento principal al final del seguimiento de los pacientes de la muestra está representado en la *Tabla 2*.

*Tabla 2. Tratamiento principal al final del seguimiento.*

Tratamiento principal	FMF	TRAPS	HIDS	Total
Colchicina	11	2	0	13
CAN	2	1	2	5
ANA	3	0	0	3
MTX	1	0	0	1
Ningún tratamiento	0	1	1	2

## 8.DISCUSIÓN

Las EAIF monogénicas son un grupo de enfermedades poco frecuentes y con escasa literatura médica en la actualidad. La finalidad de este trabajo es ampliar los conocimientos sobre éstas. Por ello, este estudio ha sido diseñado para describir la prevalencia dentro de un Servicio de Reumatología, el tiempo de retraso en el diagnóstico y las características demográficas, clínicas y del tratamiento en este grupo de pacientes.

Según los resultados obtenidos en este estudio, las EAIF monogénicas representan el 0,12% del total de enfermedades controladas en el Servicio de Reumatología del HUP La Fe, lo cual supone que aproximadamente 12 de cada 10.000 pacientes controlados por este servicio presentan alguna EAIF monogénica. Este dato contrasta con el que presenta Aróstegui JI (1) en el que menciona que suponen menos del 0,05% de la población general, es decir, menos de 5 pacientes por cada 10.000 pacientes. Aunque la muestra de este estudio es pequeña, esto podría suponer, y tiene sentido, que la prevalencia de EAIF monogénicas es de 2 a 3 veces mayor en un Servicio de Reumatología que en la población general. No obstante, como el HUP La Fe es un centro de referencia, esto podría explicar el aumento de prevalencia respecto al estudio de Aróstegui JI.

Al igual que muestran otros artículos de la literatura, de todas las EAIF monogénicas diagnosticadas, la más prevalente con diferencia es la FMF (27), representando poco más del 70% en nuestra muestra.

Al desglosar la mediana de edad al inicio de los síntomas de cada enfermedad se ha observado que en los pacientes con FMF fue de 6 años, información que coincide con una revisión bibliográfica realizada por Alghamdi M (28) en la que se puso de manifiesto que el 65% del total de pacientes con FMF presentan el primer brote con menos de 10 años.

En los pacientes con TRAPS, la mediana de edad al inicio de los síntomas fue de 8'5 años, valor próximo al que plasman autores como de Jesus AA et al. (29), en el que mencionan una media de 10 años de edad al inicio de los síntomas. No obstante, a pesar de que son datos similares, cabe mencionar que este estudio solo cuenta con 4 pacientes con diagnóstico de TRAPS.

Los datos de edad al inicio de los síntomas en los 3 pacientes con HIDS destacan por ser más precoces que en el resto de EAIF monogénicas, representando la mediana de edad al



inicio de los síntomas a los 2 años. En contraposición, en un estudio realizado por Van Der Hilst JCH et al. (30) con una muestra de 103 pacientes con HIDS procedentes de varios países, el 78% de pacientes tenían el primer síntoma antes de los 12 meses de edad, con una mediana de edad al inicio de los síntomas de 6 meses.

El retraso en el diagnóstico se muestra como un problema común a todas las EAIF monogénicas, ya que retrasa el inicio del tratamiento y empeora el pronóstico de los pacientes. Actualmente existe escasa literatura al respecto. En este estudio se ha encontrado una mediana del retraso en el diagnóstico de 11 años. Similar a los hallazgos de Van Der Hilst JCH et al. (30) con respecto al retraso diagnóstico en pacientes con HIDS (9,9 años). Por otro lado, Krainer J et al. (7) establecieron que en los pacientes con EAIF, transcurren hasta 7,3 años desde el inicio hasta el diagnóstico.

En referencia a la clínica, las manifestaciones más frecuentes de la muestra fueron la presencia de fiebre, artralgias o artritis y dolor abdominal. Las manifestaciones clínicas menos comunes fueron los vómitos, manifestaciones cutáneas, dolor torácico, adenopatías y la presencia de aftas orales. Ante la presencia en forma de brotes periódicos de estos síntomas, debería plantearse dentro del diagnóstico diferencial la posibilidad de EAIF. A pesar de esto, no hay ningún dato clínico característico que nos permita excluir el diagnóstico o, por el contrario, que sea patognomónico y nos permita un diagnóstico inmediato.

Por otro lado, la mediana del tiempo de duración de los brotes agudos de la enfermedad ha mostrado variabilidad entre las distintas EAIF monogénicas. Siendo TRAPS la EAIF con una mediana de duración de los brotes mayor, de 13,5 días, seguido de HIDS con brotes de 5 días y de FMF con brotes de 4 días. Los brotes de FMF, pueden tener una duración desde unas pocas horas hasta 3 o 4 días según otros autores (31), lo cual muestra similitud con los datos de nuestro estudio.

En este estudio, la mayoría de pacientes con FMF han llevado tratamiento con colchicina durante y al final del seguimiento. La colchicina constituye el tratamiento de 1ª línea de la FMF, su uso puede prevenir los brotes de la enfermedad y evitar la aparición de complicaciones como la amiloidosis (16). Esto, podría justificar que los pacientes con FMF en este estudio han mantenido el tratamiento con colchicina, tanto si la respuesta con colchicina ha sido completa o parcial.



Del total de pacientes de la muestra del estudio a los que se les administró colchicina durante el seguimiento, 3/4 respondieron totalmente. En estudios previos, la presencia de úlceras orales se ha comportado como predictor de respuesta parcial y el vómito como un predictor de respuesta completa (32, 33), lo cual no hemos evaluado en este estudio.

Llama la atención que 2 de los pacientes con TRAPS en este estudio, hayan llevado tratamiento con colchicina, ya que artículos previos como el de Ter Haar NM et al. (9) no recomiendan la colchicina dentro de las opciones terapéuticas del TRAPS. Sin embargo, artículos como el de Aguado-Gil L et al. (34) de 2013, señalan que dicho fármaco podría potenciar el efecto de los GC en el control de los brotes y su uso durante períodos asintomáticos puede disminuir el riesgo de amiloidosis.

Se observa una reducción significativa del tratamiento con GC, pasando del 20,83% en algún momento durante el seguimiento, a 4,17% al final del seguimiento. Esto puede deberse al desfavorable perfil de efectos adversos de estos fármacos y la aparición de mejores terapias para controlar estas enfermedades como son los fármacos biológicos que bloquean la IL-1 (9).

Un grupo aislado de 4 pacientes con FMF han sido tratados con MTX, esto es porque como ya apuntaba Bittermann V et al. (18), en los pacientes con FMF y artritis crónica, el tratamiento empleado debe ser con FAMEs como el MTX, la infiltración intraarticular o tratamiento biológico, ya que la colchicina no resulta efectiva para tratar la artritis en estos casos.

Al final del seguimiento, un tercio de los pacientes llevaron un fármaco biológico como terapia principal. Esto implica la relevancia de estos fármacos en la actualidad para el control efectivo de estas enfermedades.

Únicamente ANA y CAN consiguieron la remisión de la enfermedad en 1 paciente cada uno. Esto coincide con que actualmente son considerados los fármacos más eficaces para tratar estas enfermedades (35).

En relación con el CAN, más de un quinto de los pacientes de este estudio llevaron tratamiento con éste al final del seguimiento. Además, el único paciente al que se le suspendió el tratamiento fue por remisión clínica. El tratamiento con CAN a largo plazo



parece ser bien tolerado, seguro y eficaz en pacientes con EAIF monogénicas incluidas en este estudio. Esto coincide con la literatura científica actual (36).

Entre los pacientes tratados con ANA en este estudio, 1 llegó a la remisión clínica, sin embargo, en la mayoría se tuvo que suspender por fallo terapéutico o reacción adversa. Estos hallazgos refuerzan la evidencia de que CAN parece ser más efectivo y parece tener un mejor perfil de efectos adversos en estos pacientes (35).

Otro dato a remarcar es que TRAPS, entre los pacientes del estudio, se podría considerar la EAIF monogénica con el tratamiento menos específico porque 3 de los 4 pacientes de la muestra no llevó al final del seguimiento tratamiento con biológicos.

El tratamiento principal al final del seguimiento de más de la mitad de los pacientes del estudio fue la colchicina, dato que no sorprende al tener en cuenta que constituye el tratamiento de 1ª línea de los pacientes con FMF y ésta fue la enfermedad más prevalente de la muestra. Asimismo, el tratamiento de un tercio de los pacientes se realizó con fármacos biológicos (ANA o CAN) y ninguno llevó GC o AINES, esto denota que probablemente al final del seguimiento los pacientes estaban siendo mejor tratados, con fármacos más efectivos y específicos.



## 9. CONCLUSIONES

- La prevalencia de las EAIF monogénicas resultó ser del 0,12% respecto al total de pacientes seguidos en un Servicio de Reumatología de un hospital terciario.
- Las EAIF monogénicas en conjunto se distribuyeron de forma homogénea en hombres y mujeres.
- La FMF fue la EAIF monogénica más frecuente.
- Existió un retraso diagnóstico prolongado de años de duración en las EAIF monogénicas, siendo HIDS la que más años de demora diagnóstica tuvo.
- HIDS presentó un inicio de los síntomas más precoz. La clínica más frecuente consistió en episodios de fiebre, artralgiás o artritis y dolor abdominal. Los brotes fueron de mayor duración en TRAPS.
- La colchicina fue el fármaco más empleado. Al final del seguimiento se observó una reducción en el uso de GC. CAN fue el fármaco biológico más utilizado y el que menos se suspendió, no se encontró suspensión de éste por reacciones adversas.



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**  
ELSA MOLINA RUS



## 10. GLOSARIO

- AD: Autosómica dominante.
- ADA: Adalimumab.
- AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.
- ANA: Anakinra.
- AR: Autosómica recesiva.
- CAN: Canakinumab.
- CAPS: Síndrome Periódico Asociado a Criopirina.
- DADA2: Deficiencia de adenosina deaminasa 2.
- DAMP: Patrones moleculares asociados a daño celular.
- DIRA: Deficiencia del antagonista del receptor de IL-1.
- DITRA: Deficiencia del antagonista del receptor de IL-36.
- EAIF: Enfermedades Autoinflamatorias.
- ETN: Etanercept.
- FAMES: Fármacos modificadores de la enfermedad.
- FCAS: Síndrome autoinflamatorio familiar por frío.
- FMF: Fiebre mediterránea familiar.
- GC: Glucocorticoides.
- HIDS: Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D.
- HUP: Hospital Universitario y Politécnico.
- IFX: Infliximab.
- IL: Interleucinas.
- IL-1RA: Antagonista del receptor de IL-1.
- LPIN2: Síndrome de Majeed o lipin 2.
- MKD: Déficit de mevalonato kinasa.
- MTX: Metrotexato.
- MWS: Síndrome de Muckle-Wells.
- NOMID: Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal.
- PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos microbianos.
- PAPA: Síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné.
- PCR: Proteína C reactiva.



- PRR: Receptores de Reconocimiento de Patrones.
- RFA: Reactantes de fase aguda.
- ROS: Especies de oxígeno reactivo.
- SAA: Proteína amiloide sérica A.
- SAVI: Vasculitis asociada a STING con inicio en la infancia.
- SIFD: Anemia sideroblástica con inmunodeficiencia de células B, fiebres periódicas y retraso en el desarrollo.
- TNF: Factor de necrosis tumoral.
- TNFAIP3: Haploinsuficiencia de A20 o de la proteína 3 inducida por TNF $\alpha$ .
- TNFR1: Receptor 1 de TNF.
- TOC: Tocilizumab.
- TRAPS: Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral.
- VSG: velocidad de sedimentación globular.



## 11.BIBLIOGRAFÍA

1. Aróstegui JI. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. *Reumatol Clin.* 2011;7(1):45–50.
2. López Robledillo JC, Gámir Gámir María Luz. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de Reumatología Pediátrica. 1ª Edición. Ergon; 2019.
3. Farreras P, Rozman C, Cardellach F, Agustí A, Bayés de Luna A, Brugada J, et al. Farreras-Rozman: Medicina Interna. 18ª Edición. Elsevier; 2016.
4. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv. *Inmunología básica. Funciones y trastornos del sistema inmunitario.* 5ª edición. Elsevier. 2017.
5. Gulati A, Kaur D, Krishna Prasad GVR, Mukhopadhaya A. PRR function of innate immune receptors in recognition of bacteria or bacterial ligands. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1112:255–80.
6. Peter A Nigrovic, MD (2020). The autoinflammatory diseases: An overview. En: Elizabeth TePas (Ed), UpToDate. Recuperado el 22 de abril de 2021, de <https://www.uptodate.com/contents/the-autoinflammatory-diseases-an-overview>.
7. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun.* 2020;109(November 2019).
8. IRCCS Istituto G. Gaslini, Università di Genova. Clinica Pediatrica e Reumatologia, EULAR Centre of Excellence in Rheumatology 2008-2023. Eurofever Project - Eurofever classification criteria. Eurofever Project. [citado el 21 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.printo.it/eurofever/score\\_criteria](https://www.printo.it/eurofever/score_criteria).
9. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1636–44.



10. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):644–51.
11. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun.* 2020;109(November 2019).
12. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res.* 2016;9:13–20.
13. Hernández-Rodríguez J, Ruiz-Ortiz E, Yagüe J. Monogenic autoinflammatory diseases: General concepts and presentation in adult patients. Vol. 150, *Medicina Clinica*. Ediciones Doyma, S.L.; 2018. p. 67–74.
14. Aróstegui JI. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. *Reumatol Clin.* 2011;7(1):45–50.
15. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, Volume 1. 10th Edition.* Elsevier; 2017.
16. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1–12.
17. Haar N Ter, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):678–85.
18. Bittermann V, Antón López JA. Fiebre mediterránea familiar. 2020;(1):379–89.
19. Cudrici C, Deutch N, Aksentijevich I. Revisiting tnf receptor-associated periodic syndrome (Traps): Current perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9).



20. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): Emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(5):349–68.
21. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, C Vasseur, S D van de Velde-Visser, J G de Jong, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet*. 1999;22(2):178-81.
22. Van Der Hilst JCH, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JPH, Van Der Meer JWM, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(6):301–10.
23. Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 7th edition. Elsevier; 2019.
24. Jeyaratnam J, Frenkel J. Management of Mevalonate Kinase Deficiency: A Pediatric Perspective. *Front Immunol*. 2020;11(June):1–7.
25. Hoffman HM, Broide DH, Wanderer AA. Familial cold autoinflammatory syndrome: Phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):615–20.
26. Sterling G. W. *Rheumatology secrets*. 3.<sup>a</sup> ed. Elsevier Mosby; 2014.
27. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res*. 2016;9:13–20.
28. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017;36(8):1707–13.
29. de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: Concept and clinical manifestations. *Clin Immunol [Internet]*. 2013;147(3):155–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2013.03.016>.



30. Van Der Hilst JCH, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JPH, Van Der Meer JWM, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(6):301–10.
31. GeorGIN-Lavialle 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).
32. Correia Marques M, Anderson E, Williams K, Hausmann J, Dedeoglu F. Predictors of Colchicine Response in Patients with Undefined Systemic Autoinflammatory Diseases [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/predictors-of-colchicine-response-in-patients-with-undefined-systemic-autoinflammatory-diseases/>. Accessed April 29, 2021.
33. Hausmann JS, Guven B, Anderson E, Dedeoglu F. Predicting Colchicine Response in Patients with Undefined Autoinflammatory Diseases [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl 4). <https://acrabstracts.org/abstract/predicting-colchicine-response-in-patients-with-undefined-autoinflammatory-diseases/>. Accessed April 30, 2021.
34. Aguado-Gil L, Irarrazaval-Armendáriz I, Pretel-Irazabal M. Advances in the Diagnosis and Treatment of Tumor Necrosis Factor Receptor–Associated Periodic Syndrome. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed [Internet])*. 2013;104(7):617–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.adengl.2012.11.020>
35. Soriano A, Soriano M, Espinosa G, Manna R, Emmi G, Cantarini L, et al. Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide. *Front Immunol*. 2020;11(June):1–19.



36. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes | Enhanced Reader [Internet]. [cited 2021 May 6]. Available from: <chrome-extension://dagcmkpagjlhakfdhnbomgmjdpkdklff/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwww.nejm.org%2Fdoi%2Fpdf%2F10.1056%2FNEJMoa1706314%3FarticleTools%3Dtrue>.
  
37. Ugurlu S, Egeli B, Ergezen B, Selvi O, Ozdogan H. Anakinra Treatment in Patients with Familial Mediterranean Fever: A Single-center Experience [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/anakinra-treatment-in-patients-with-familial-mediterranean-fever-a-single-center-experience-2/>. Accessed May 3, 2021.



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**  
ELSA MOLINA RUS



## ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS MONOGENICAS: ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA PREVALENCIA, CLÍNICA Y TRATAMIENTO EN UN SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DE UN HOSPITAL TERCIARIO.

Alumna : Molina Rus, E<sup>1</sup>

Directores: Pávez Perales, C<sup>2</sup>; Román Ivorra, JA<sup>1,2</sup>

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir<sup>1</sup>, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico (HUP) La Fe<sup>2</sup>

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinflamatorias (EAIF) son un grupo heterogéneo de enfermedades raras producidas por desregulación del sistema inmune innato.

Concretamente, las EAIF monogénicas más frecuentes son: Fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS), síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) y síndrome periódico asociado a la criopirina (CAPS). Cursan con episodios de fiebre recurrentes acompañados de manifestaciones sistémicas que varían según la entidad. El tratamiento de los brotes agudos se realiza con glucocorticoides (GC) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), no obstante, cada vez se opta más por un tratamiento dirigido a su patogenia basado en fármacos biológicos tales como anti-IL-1, anti-IL-6 o anti-TNF.

### HIPÓTESIS

En las EAIF monogénicas hay una desregulación en algún punto de la cascada de la inmunidad innata que produce un aumento de citoquinas proinflamatorias con sus consecuentes efectos clínicos. Las más frecuentes son FMF, TRAPS, HIDS y CAPS, con un patrón de herencia mendeliana. Este tipo de patologías suelen presentar una baja prevalencia en la población general, por lo que es de gran interés el estudio de las EAIF monogénicas, haciendo hincapié en sus características demográficas, clínicas y terapéuticas.

### OBJETIVOS

-Principales:

- Describir la prevalencia de las EAIF monogénicas en un Servicio de Reumatología de un hospital terciario.
- Describir las características demográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con EAIF monogénicas en un Servicio de Reumatología de un hospital terciario.

-Secundario:

- Describir los años de retraso diagnóstico de las EAIF monogénicas.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Dentro del listado de pacientes del HUP La Fe de Valencia, se seleccionaron los que tenían diagnosticada una EAIF monogénica, excluyendo a los no tenían un test genético o éste era negativo, correspondientes al Servicio de Reumatología entre 2005 y 2021.

Se procedió al estudio exhaustivo de su historia clínica cumpliendo con los criterios de confidencialidad y ética del centro.

Se recogieron variables demográficas, clínicas y terapéuticas durante el seguimiento y al finalizar el mismo.

### CONCLUSIONES

-La prevalencia de las EAIF monogénicas resultó ser del 0,12% respecto al total de pacientes seguidos en un Servicio de Reumatología de un hospital terciario.

-Las EAIF monogénicas en conjunto se distribuyeron de forma homogénea en hombres y mujeres.

-La FMF fue la EAIF monogénica más frecuente.

-Existió un retraso diagnóstico prolongado de años de duración en las EAIF monogénicas, siendo HIDS la que más años de demora diagnóstica tuvo.

-HIDS presentó un inicio de los síntomas más precoz. La clínica más frecuente consistió en episodios de fiebre, artralgias o artritis y dolor abdominal. Los brotes fueron de mayor duración en TRAPS.

-La colchicina fue el fármaco más empleado. Al final del seguimiento se observó una reducción en el uso de GC. CAN fue el fármaco biológico más utilizado y el que menos se suspendió, no se encontró suspensión de éste por reacciones adversas.

### BIBLIOGRAFÍA

- Aróstegui JL. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. Reumatol Clin. 2011;7(1):45-50.  
López Robledillo JC, Gámir Gámir María Luz. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de Reumatología Pediátrica 1ª Edición. Ergon; 2019.  
Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, Volume 1. 10th Edition. Elsevier, 2017.

### RESULTADOS

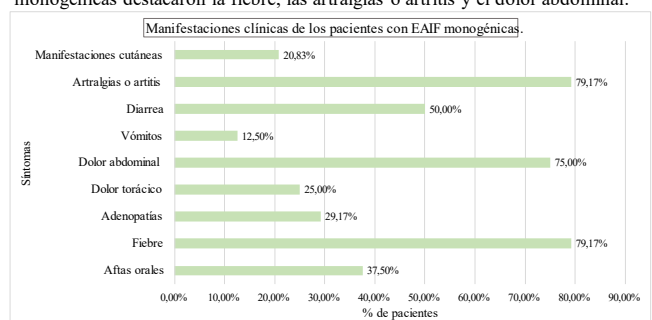
Se seleccionaron 24 pacientes con EAIF monogénicas y se estudió la prevalencia que suponen estos pacientes dentro de un Servicio de Reumatología de un hospital terciario, su características demográficas, clínicas y terapéuticas y los años de retraso diagnóstico, obteniéndose los siguientes resultados:

De las 19.943 personas que constituyen el total de pacientes registrados en el Servicio de Reumatología del HUP La Fe, 24 tenían EAIF monogénicas, lo que supone una prevalencia del 0,12%. Se distribuyeron de forma homogénea en hombres y mujeres, siendo la FMF la más frecuente (70,83%).

Los pacientes con FMF, TRAPS y HIDS tuvieron una mediana de 6, 8,75 y 11 años de retraso diagnóstico consecutivamente.

La mediana de la edad al inicio de los síntomas en los pacientes con FMF, TRAPS y HIDS fue de 6, 8,5 y 2 años, respectivamente.

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con EAIF monogénicas destacaron la fiebre, las artralgias o artritis y el dolor abdominal.



La mediana de la duración de los brotes fue de 4 días en FMF, 13,5 días en TRAPS y 5 días en HIDS.

Los pacientes en tratamiento con GC crónicos en algún periodo seguimiento representaron el 20,83%, mientras que al final del seguimiento, sólo el 4,17% estaban tratados con éstos.

De todos los fármacos biológicos canakinumab (CAN) es el único que se suspendió 1 vez y el motivo fue una remisión clínica.

Por último, el tratamiento principal al final del seguimiento fue la colchicina en 13 pacientes y los fármacos biológicos: CAN en 5 pacientes y anakinra (ANA) en 3 pacientes.

Tratamiento principal al final del seguimiento.

Tratamiento principal	FMF	TRAPS	HIDS	Total
Colchicina	11	2	0	13
CAN	2	1	2	5
ANA	3	0	0	3
Metrotexato (MTX)	1	0	0	1
Ningún tratamiento	0	1	1	2