

## Introducción

E. González Pascual

Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

*(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 6]: 499-501)*

En el campo de la Reumatología Pediátrica son pocas las novedades que se van produciendo, pero de un tiempo a esta parte se han producido una serie de eventos que nos han parecido interesantes y son los que se van a desarrollar en esta mesa redonda. La Mesa va a constar de 3 Ponencias porque nos parece que son temas interesantes, novedosos y un poco extensos, pero como el tiempo va a ser un poco limitado espero que de esta forma el provecho sea muy positivo.

Una parte corresponde a la clínica y esto supone un esfuerzo importante para recopilar una serie de enfermedades que cursan con fiebres recurrentes y sintomatología reumática, pero además no son muy frecuentes por fortuna y esto condiciona a que no se conozcan bien y cuando estamos ante un paciente que pueda presentar alguna de estas enfermedades, como su forma de presentación es un poco anodina, el inicio de los síntomas salvo la fiebre puede irse instaurando con lentitud y además algunas veces se autolimitan al inicio y ha de transcurrir un tiempo para que se vuelvan a instaurar los síntomas, su diagnóstico se retrasa. Por estos condicionamientos nos ha parecido importante incorporarlas como primera Ponencia y que sea la Dra. Mercé Boronat Rom quien nos ponga al día en este grupo de enfermedades que cursan con fiebres periódicas, a veces catalogadas de fiebre de origen desconocido, pero que además del proceso febril, se acompañan de afectación musculoesquelética y otros síntomas. Algunas de ellas tienen alteraciones genéticas conocidas, que debemos conocer y nos pueden ayudar a conocer la fisiopatología de las mismas, en otras ocasiones no se conocen todavía. Este grupo de enfermedades puede ser conocido para mucha gente pero estamos convencidos que hay compañeros que las conocen poco o bien en algunos casos sean desconocidas, pues bien deseamos que a partir de esta charla su conocimiento sea una realidad y otra cosa será los casos que se puedan diagnosticar. Nos estamos refiriendo al Síndrome de Hiper IgD (larga historia de fiebre recurrente, cefaleas, adenopatías, artritis, rash, dolor abdominal, puede aparecer diarrea

coincidiendo con el acceso febril y frecuentemente leucocitosis.). Es una condición hereditaria recesiva descrita por primera vez en 1984 asociada a una elevación policlonal persistente de los niveles de IgD en suero. Los brotes son autolimitados y los pacientes suelen estar bien en las intercrisis. Parece ser que se ha identificado el gen causante MVK (kinasa mevalonato) localizado en 12q24 en el brazo largo del cromosoma 12. La Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por episodios de fiebre autolimitados recurrentes, a menudo acompañados de serositis, artritis oligoarticular y un rash parecido a la erisipela. El inicio de los síntomas suele ser la infancia. El gen FMF denominado MEFV que codifica un factor de transcripción putativa conocido como pirina o marenostrina, fue identificado hace 3 años. A este descubrimiento histórico le han seguido las mutaciones del MEFV en un gran número de pacientes con FMF. El síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías (PFAPA), esta entidad clínica fue descrita por Marchall y col. En 1987. El mismo grupo ha publicado recientemente un estudio de seguimiento a largo plazo de 94 pacientes y las características clínicas del síndrome PFAPA incluyen episodios periódicos de fiebre (superior a 39°) durante 3 a 6 días y cada 3 a 8 semanas, acompañados de estomatitis aftosa, faringitis y adenopatía cervical. La característica clínica más consistente de este síndrome fue la regularidad y predecibilidad de la periodicidad de la fiebre. El dolor abdominal era una característica común durante los ataques, pero solía ser suave, puede aparecer diarreas, fatiga, temblores y un síndrome inflamatorio no específico. En muchos pacientes, los ataques empezaron a disminuir en frecuencia después de varios años y eventualmente cesaron. Analíticamente los neutrófilos están normales o bien aumentados y la VSG esta moderadamente elevada. El TRAPS asocia una elevación del tumor necrosis factor, con fiebre hiberniana familiar (brotes de fiebre descritos por primera vez en una familia irlandesa-escocesa en 1982), dolores articulares, signos cutáneos y mialgias. Los casos descritos son esporádicos

y presentan anomalías genéticas en el cromosoma 12 y se han identificado mutaciones en el gen que alteran la porción extracelular de la proteína p55. El Síndrome Muckele-Wells fue descrito en el año 1986 y cursa con fiebre, dolores abdominales recurrentes, sordera, artritis, urticaria y puede evolucionar hacia una amiloidosis, etc. Se trata de procesos que cursan como síntoma guía de fiebre periódica y una serie de manifestaciones acompañantes en las que el síndrome inflamatorio articular muchas veces acompaña al proceso además de otras manifestaciones clínicas, en algunos se acompañan de anomalías genéticas como nos van a explicar, pero siempre hay que pensar en ellos para poderlos diagnosticar. La identificación de la base genética de varios de estos desórdenes ha abierto nuevas vías de investigación en la fisiopatología de estos procesos y ha traído una especificidad clínica y clasificatoria en este grupo de procesos

La segunda Ponencia versará sobre nuevas terapéuticas en la Artritis Idiopática Juvenil. Creemos que también puede ser muy interesante porque pocas veces podemos dar a conocer nuevos procedimientos que además puedan ser efectivos a largo plazo en la AIJ como en el momento presente. El tratamiento clásico de la AIJ se inicia con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), según el curso evolutivo del proceso o bien según la forma de comienzo se pasa a los fármacos denominados de segunda línea (que se incluyen la D-penicilamida, las sales de oro, los antiplúdicos y el Metotrexato), para pasar después a los inmunosupresores. Los corticoides tienen unas indicaciones precisas, así como las infiltraciones de corticoides. Creemos que estamos ante una línea de actuación que en procesos muy seleccionados que cumplan una serie de condicionamientos determinados podemos obtener unos resultados bastante aceptables y es posible que con el tiempo y con la experiencia los beneficios sean cada vez mejores. Nos referimos fundamentalmente a las terapias anti-TNF en la AIJ en la fase poliarticular fundamentalmente y podemos decir casi exclusivamente. El objetivo terapéutico es conseguir la remisión de la enfermedad, y esto cuando hablamos de estas entidades clasificatorias muchas veces no es fácil ni se puede conseguir con facilidad. Entonces como alternativa, se debe aspirar a obtener el mejor control posible de la enfermedad, en otras palabras una respuesta terapéutica satisfactoria (RTS), que debe incluir la disminución de la actividad inflamatoria, el alivio sintomático, la preservación de la capacidad funcional, y poder dar una calidad de vida lo más adecuada posible, conseguir un retraso del daño articular y por último y como consecuencia de todo lo anterior, la prevención de la morbilidad y mortalidad. Por tanto, la cuantificación de la respuesta terapéutica de forma precisa es necesaria desde el punto de vista de la

retirada o el mantenimiento de un medicamento. La falta de éxito para alcanzar una RTS se debe considerar fracaso terapéutico.

En este contexto es necesario resaltar la eficacia de las nuevas terapias con agentes inhibidores del tumor necrosis factor (TNF). Infliximab y etanercept, fármacos bloqueadores de la acción de la TNF-alfa (una citocina con un papel importante en la inflamación y en la destrucción articular) se están confirmando como terapia biológica óptima en Artritis Idiopática Juvenil (AIJ). El infliximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el TNF-alfa. Se administra por vía endovenosa y en régimen de hospital de día. El etanercept es un receptor soluble, una proteína de fusión que se deriva de un receptor soluble del TNF alfa, de administración subcutánea. En estudios controlados, estos agentes han demostrado su eficacia mejorando parámetros clínicos de la enfermedad y de acuerdo con los datos iniciales retrasando el deterioro radiológico. Sin embargo, aun teniendo en cuenta su eficacia indiscutible, por su alto coste y por la falta de un conocimiento amplio de sus posibles efectos secundarios cuando se administran de forma prolongada, debe evitarse su uso indiscriminado. Esta Ponencia la va a desarrollar la Dra. M<sup>a</sup> Jesús Rúa.

Finalmente la 3<sup>a</sup> Ponencia la dedicamos a una parte importante en el tratamiento de enfermedades inflamatorias autoinmunes, nos referimos a la terapia génica en Reumatología Pediátrica. La finalidad primaria de la terapia génica es la de curar enfermedades mediante la transferencia de material génico. En un primer momento, este tipo de terapia fue diseñada para el tratamiento de enfermedades en las que la presencia de un gen defectuoso condiciona una disminución o ausencia de la proteína correspondiente, anomalía que a su vez, constituye la causa de un cuadro clínico. De esta forma, los errores congénitos del metabolismo fueron considerados inicialmente como la condición apropiada para este tipo de terapia. Los primeros ensayos se remontan a mediados de los años setenta y no fue hasta los principios de los años noventa cuando se iniciaron los estudios formales de terapia génica. Este nuevo inicio fue muy prometedor y en el año 1992 se informó de que mediante terapia génica ex vivo se había logrado la corrección parcial de la deficiencia de adenosina desaminasa (ADA) en una paciente con inmunodeficiencia combinada grave.

En el caso de las enfermedades inflamatorias autoinmunes, la terapia génica ha llevado al conocimiento de los siguientes elementos: a- comprensión adecuada de la fisiopatología de la enfermedad; b- identificar y clonar el material genético apropiado para el tratamiento de la enfermedad y c- contar con un vehículo adecuado (vector) para realizar la transferencia del material genético.

El factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina 1 (IL-1) están claramente implicados en la patogenia del fenómeno inflamatorio, tanto por su efecto sobre los leucocitos como sobre el endotelio. En la AIJ estas citocinas también desempeñan un papel importante en el deterioro del cartílago articular y del hueso subcondral. Asimismo estas citocinas al igual que sus correspondientes receptores celulares, representan un objetivo adecuado para la terapia génica. En estos casos, el propósito de la terapia génica es impedir la acción de estas citocinas y esto se consigue transfiriendo el material genético que codifica para sus antagonistas naturales. Otro abordaje lo constituye la transferencia de genes que codifican para citocinas que poseen una fuerte actividad antiinflamatorias, como IL-4, IL-13 o IL-10.

Es importante mencionar que el virus de Epstein-Barr posee un gen que codifica para una proteína homóloga de la IL-10 (IL-10 viral o vIL-10), la cual tiene una actividad antiinflamatoria similar a la de la citocina humana, pero sin su efecto inmunoestimulador. Un abordaje similar es la transferencia de genes que como el que codifica para la proteína csk, regula negativamente las señales intracelulares de activación generadas a través de receptores de citocinas proinflamatorias. La terapia con genes implicados en la inducción de muerte celular programada o apoptosis constituye una posibilidad totalmente diferente pero de igual interés. En el caso de la enfermedad articular reumática, la proliferación celular de membrana sinovial, con invasión del cartílago articular, es una condición que requiere ser inhibida para salvaguardar la función articular. Por otra parte, existen evidencias por las que en el lupus eritematoso sistémico, la pérdida de tolerancia inmunológica a los antígenos propios está relacionada con defectos en la apoptosis de células auto-reactivas. Por último también se ha explorado la posibilidad de transferir genes que codifican para proteínas que regulan negativamente la activación de los linfocitos T, como CTLA-4 o CD152. Lo dicho anteriormente, es sólo un listado parcial de las diferentes modalidades de terapia génica experimental en enfermedades autoinmunes.

De una forma resumida podríamos decir que aunque la terapia génica en reumatología está aún en sus inicios, en la actualidad está respaldada por un conocimiento sólido sobre el material genético a emplear, los procedimientos de transferencia de ese material y

los vectores de expresión. Este campo es un ejemplo más de la importancia del trabajo conjunto entre las ciencias básicas y la investigación clínica, algo que ya hizo evidente en la terapia con bloqueadores del TNF- $\alpha$  en la artritis reumatoide.

Es muy importante mantenerse al corriente de este tema tan interesante y por eso se determinó esta ponencia que la va a exponer la Dra Consuelo Modesto y es el motivo de la 3ª Ponencia.

## BIBLIOGRAFÍA

- The French FHF Consortium (1997). A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genetics*,17:25-31.
- Toro JR, Aksentijevich I, Hull K, Dean J, Kastner DL. Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol*. 2000 136:1487-94.
- Houten SM, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nature Genetics* (1999) 22:178-181.
- Houten SM, et al. Organization of the mevalonate kinase (MVK) gene and identification of novel mutations causing mevalonic aciduria and hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *European Journal of Human Genetics* (2001) 9:253-259.
- Scholl PR. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr*.2000. Dec;12(6):563-6.
- Lee WI, Yang MH, Lee KF, Chen LC, Lin SL, Yeh KW. PFAPA syndrome (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis). *Clin Rheumatol* 1999;18(3):207-13.
- E. González Pascual. Artritis Idiopática Juvenil. *Temas de pediatría*. Imprenta Boan S.A. 2001. Nº 9. 31-35.
- Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthr Rheum* 1997;40(7):1202.
- Lovell DJ, Giannini EH, Whitmore JB, et al. Safety and efficacy of tumor necrosis factor receptor P75 Fc fusion protein (TNFR:Fc, ENBREL) in poliarticular course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1998;41 (9, suppl):S130.
- Furst DE, Breedveld FC, Burmester GR, Crofford JJ, Emery P, Feldman M, Kalden JR, Kavanaugh AF, Keystone EC, Klareskog LG, Lipsky PE, Maini RN, Russell AS, Scott DL, Smolen JS. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000 59 (suppl 1),11-12.
- Seroogy CM, Fathman CG. The application of gene therapy in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 200;43:1688-97.
- Marshall E, FDA halts all gene therapy trials at Penn. *Science* 2999;289: 565b.
- Evans C H and Robins P.D. Pathways to gene therapy in rheumatoid arthritis. *Corrent Opinion in Rheumatology* 1996 ;8:230-234.