



**Diferencias entre la
inmunidad innata y adquirida
Aspectos clínicos y terapéuticos**

**Congreso SERPE
Madrid, Noviembre 2011**

Inmunidad innata

Síndromes autoinflamatorios

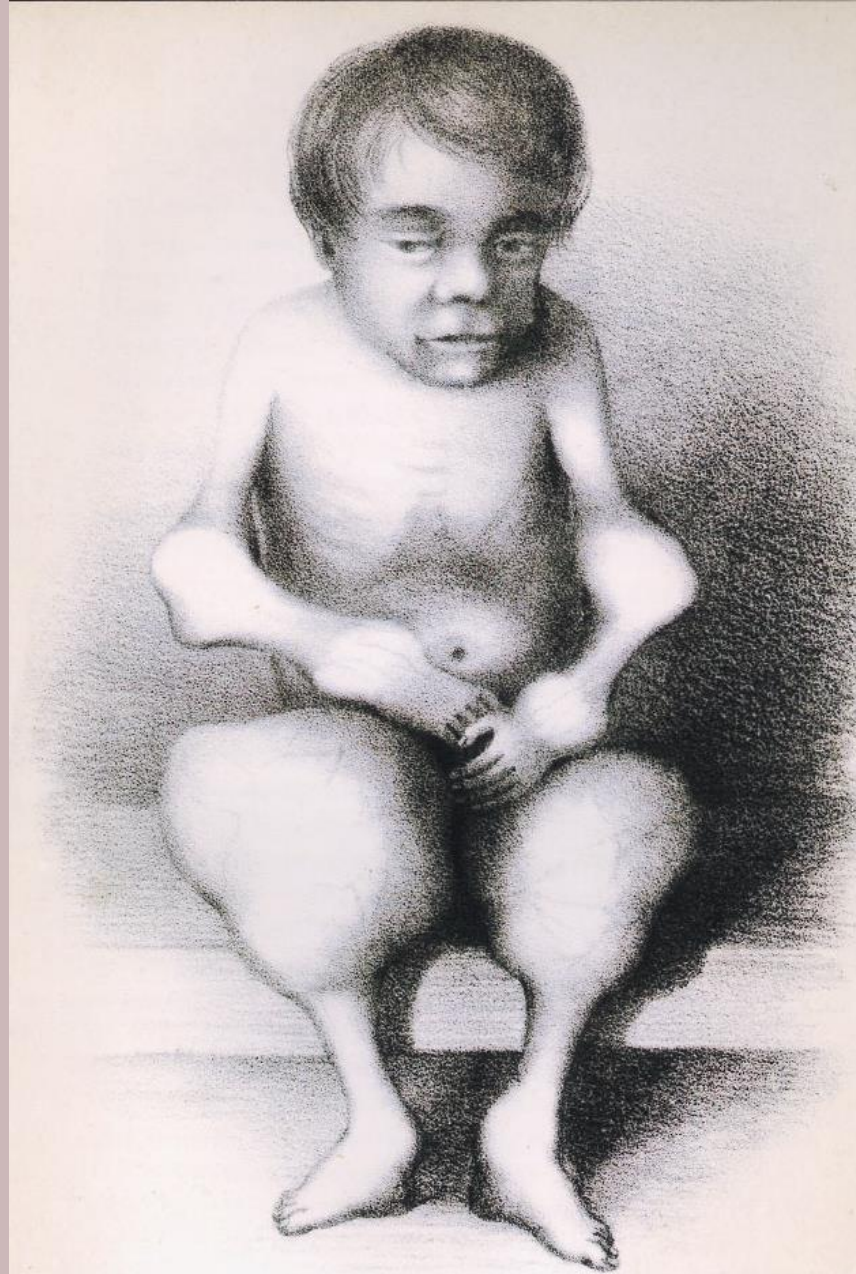
Inmunidad adquirida

Lupus eritematoso sistémico



Síndromes autoinflamatorios

“enfermedades caracterizadas por la aparición de episodios recurrentes de inflamación sistémica, en ausencia de exposición a gérmenes patógenos, autoanticuerpos o células T específicas de antígeno”



*T. P. Oct. 7. — Circumference of Right knee, 19 Inches
Do — Left knee 15 Inches
Circumference of Head 20 Inches*

MR BRAYNE'S CASE OF ENLARGED ARTICULAR EPIPHYSES.

Dunlop and Co. Lithog. 70, St. Martin's Lane London

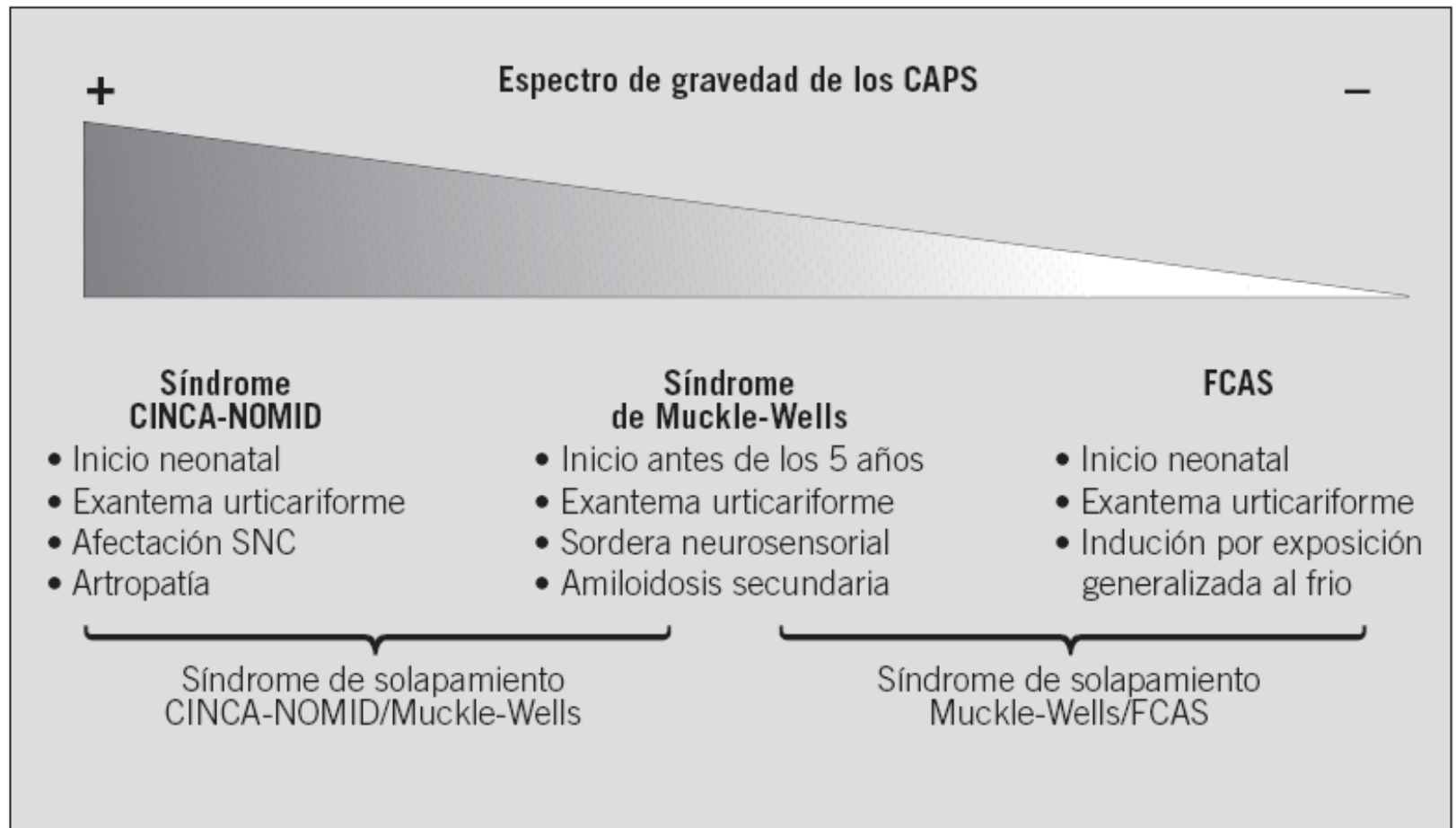
Thomas Brayne,
1835

Síndromes hereditarios de fiebre recurrente

	FMF	HIDS	TRAPS
MIM	MIM 249100	MIM 260920	MIM 142680
Patrón de Herencia	Autosómica Recesiva	Autosómica Recesiva	Autosómica Dominante
Gen	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>
Locus	16p13	12q24	12p13
Proteína	Pirina - Marenostina	Mevalonato - Kinasa	Receptor 1 del TNF (p55)
Inicio Síntomas	Antes de los 20 años	70 % antes de 1 año	Variable inferior a 20 años
Duración	1-3 días	3-5 días	Más de 5 días

Síndromes periódicos asociados a la criopirina

	NOMID/CINCA	MWS	FCU-FCAS
MIM	MIM 607115	MIM 191900	MIM 120100
Patrón de Herencia	Autosómica Dominante	Autosómica Dominante	Autosómica Dominante
Gen	<i>CIAS1- PYPAF1- NALP3</i>	<i>CIAS1- PYPAF1- NALP3</i>	<i>CIAS1- PYPAF1- NALP3</i>
Locus	1q44	1q44	1q44
Proteína	Criopirina	Criopirina	Criopirina
Inicio Síntomas	Neonatal	Primera-segunda década	Inferior a 6 meses
Duración	Variable	2-3 días, hasta una semana	De horas a 1 día



Aróstegui JJ, Yagüe J, 2008



SINDROME CINCA/NOMID

Paciente de 6 años de edad que presenta:

1. **Lesiones cutáneas** desde el nacimiento, etiquetadas inicialmente de dermatitis atópica y después de urticaria crónica. Aparecen y desaparecen espontáneamente sin relación a tto con antihistamínicos.
 2. **Fiebre recurrente**, sin una cadencia precisa que se ha acompañado de elevación de reactantes de fase aguda constatados.
 3. **Artralgias**, acompañando a los accesos de fiebre, afectando a rodillas y codos, que han llevado a consultas en UCIA's, siendo diagnosticada de coxitis / bursitis.
-

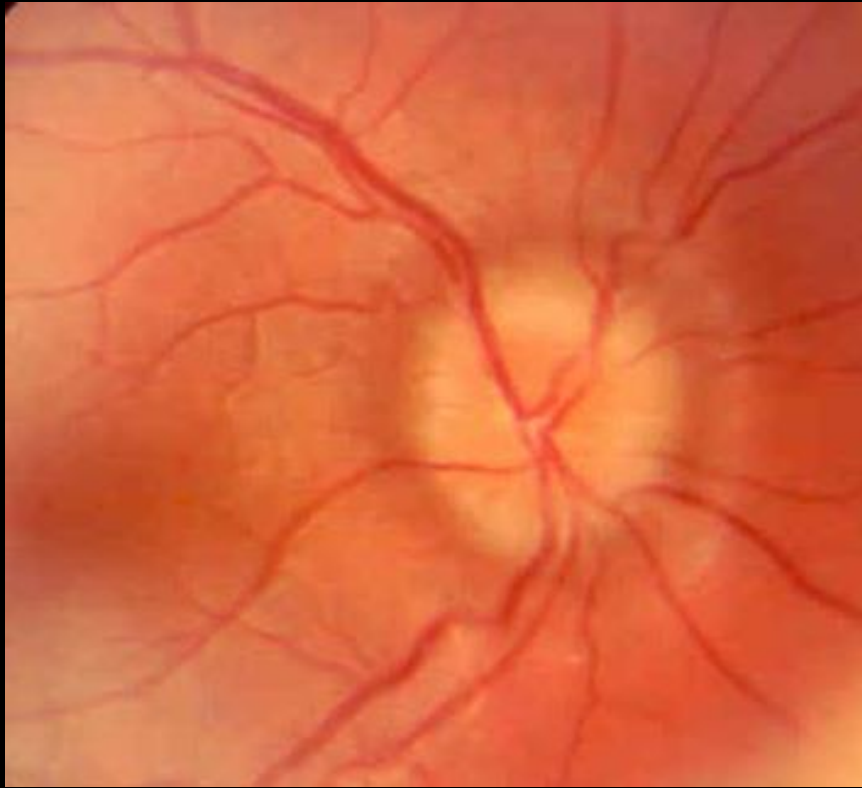
Ingresa a los cinco años por cuadro de coxalgia izquierda intensa que le imposibilita la marcha, precedida de un pico febril de 38°C. Lesiones cutáneas urticariformes, difusas.

MSK: dolor a la presión sobre región inguinal y a la movilización de cadera izqda. Resto de articulaciones libres. La impotencia funcional obliga a prolongar el ingreso.

Oftalmología: PAPIEDEMA BILATERAL.







**Hbg: 10,4;
Hto: 34.8%
Leucos:10.410
Plaquetas: 427.000
VSG=100
PCR=10.23
ANA= negativo**

**LCR:
Glucosa 57
Proteínas 32
Leucocitos: 25
Presión (PL): 26 mmHg
Extensión citocentrifugado:
predominio de PMN.**

Biopsia cutánea:

Fragmento de piel que presenta edema intersticial leve y presencia de polimorfonucleares en la luz de los vasos, con infiltración neutrofílica intersticial intensa y con presencia de algunos eosinófilos aislados. Focalmente se observa tumefacción y alteración de la pared de los vasos

OD: Urticaria-Vasculitis

Gen *CIAS1/PYPAF1/NALP3*

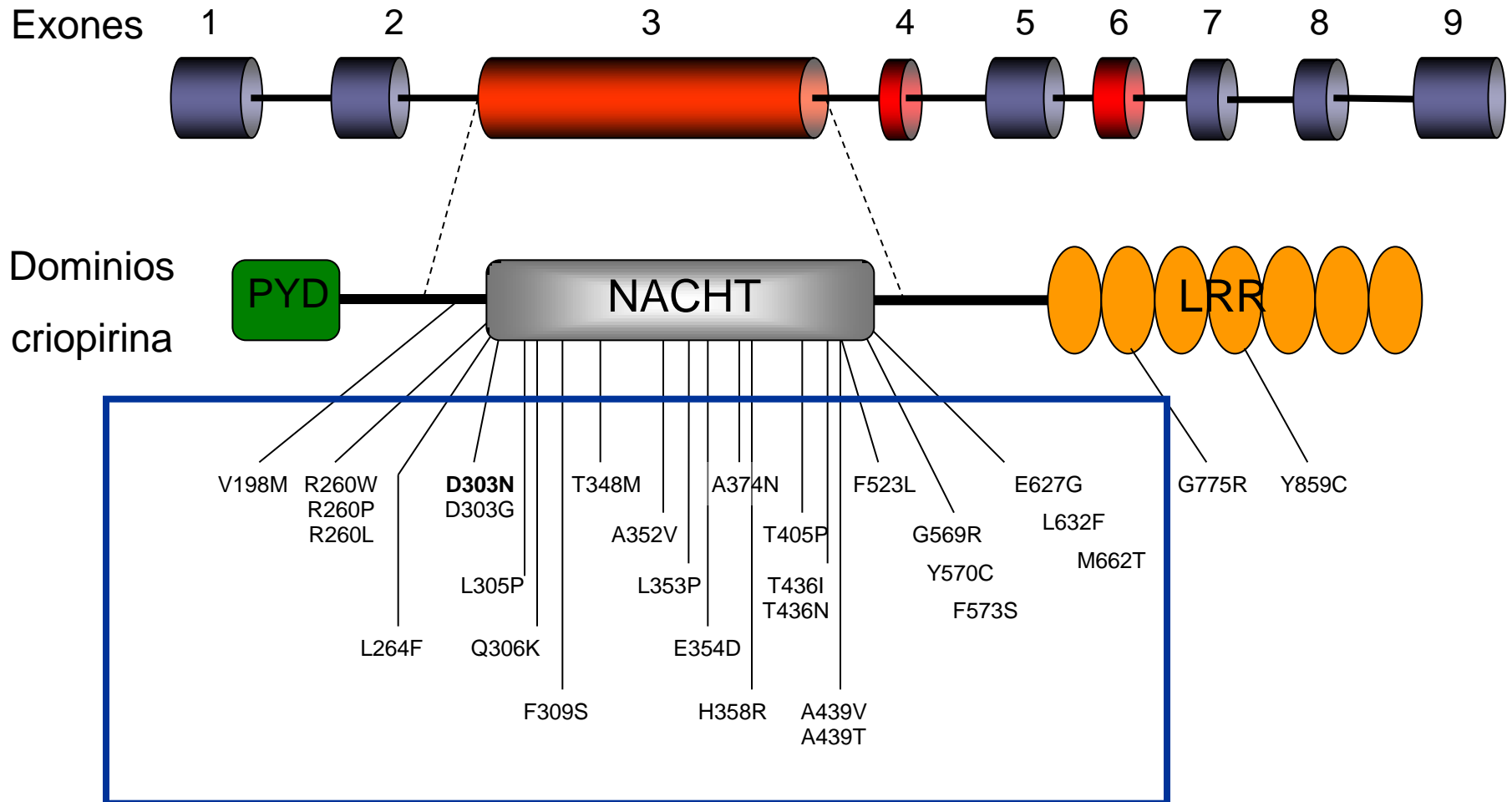


Figura 3. Organización genómica del gen *CIAS1* y localización de mutaciones asociadas a síndromes CAPS. Abreviaturas: PYD (Pyrin Domain); LRR (Leucine-Rich Repeats)

A Chronic, Infantile, Neurological, Cutaneous and Articular (CINCA) Syndrome. A Specific Entity Analysed in 30 Patients

A.-M. PRIEUR¹, C. GRISCELLI¹, F. LAMPERT²,
H. TRUCKENBRODT³, M.A. GUGGENHEIM⁴, D.J. LOVELL⁵,
P. PELKONEN⁶ J. CHEVRANT-BRETON⁷ AND B.M. ANSELL⁸

¹*INSERM – U. 132, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France*

²*Kinderpoliklinik, Giessen, F.R.G.*

³*Rheuma Kinder Klinik, Garmisch-Partenkirchen, F.R.G.*

⁴*Pediatric Neurology Services, Shodair Children's Hospital, Helena, Montana, U.S.A.*

⁵*Division of Pediatric Rheumatology, Cincinnati, Ohio, U.S.A.*

⁶*Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland*

⁷*Service de Dermatologie, C.H.U. Rennes, France*

⁸*Medical Research Council, Harrow, England*

Síntomas mayores y menores del síndrome CINCA/NOMID

Síntomas mayores	Síntomas menores
<u>Exantema urticarial</u>	Prematuridad/Bajo peso edad gestacional
<i>Síntomas articulares</i>	Rasgos morfológicos característicos
<u>Artritis transitoria</u>	<u>Brotos febriles</u>
Artritis persistente	Linfadenopatías
Hipercrecimiento patelar/epifisario	Esplenomegalia
<i>Síntomas neurológicos</i>	Hepatomegalia
Dolor de cabeza intenso	<u>Retraso del crecimiento</u>
Convulsiones	Anemia microcítica
Retraso cognitivo	<u>Elevación de reactantes de fase aguda</u>
<u>Papiledema/uveítis/pérdida de agudeza visual</u>	
Sordera neurosensorial	

Manifestaciones neurosensoriales en el síndrome CINCA/NOMID

Síntoma	Serie 1 n = 30 (%)	Serie 2 n = 12 (%)
Dolor de cabeza	55	41,6
Convulsiones	20,6	
Déficit del desarrollo cognitivo	91	58
Aumento del perímetro craneal	100	
Aumento de la fontanela	100	
Atrofia cerebral	69	25
Otras manifestaciones neurológicas	34	
Papiledema	74	83,3
Conjuntivitis o queratitis	44,4	
Uveítis	26	
Coriorretinitis	33	
Atrofia óptica	40,7	
Pérdida de agudeza visual	44	
Sordera neurosensorial	75	50

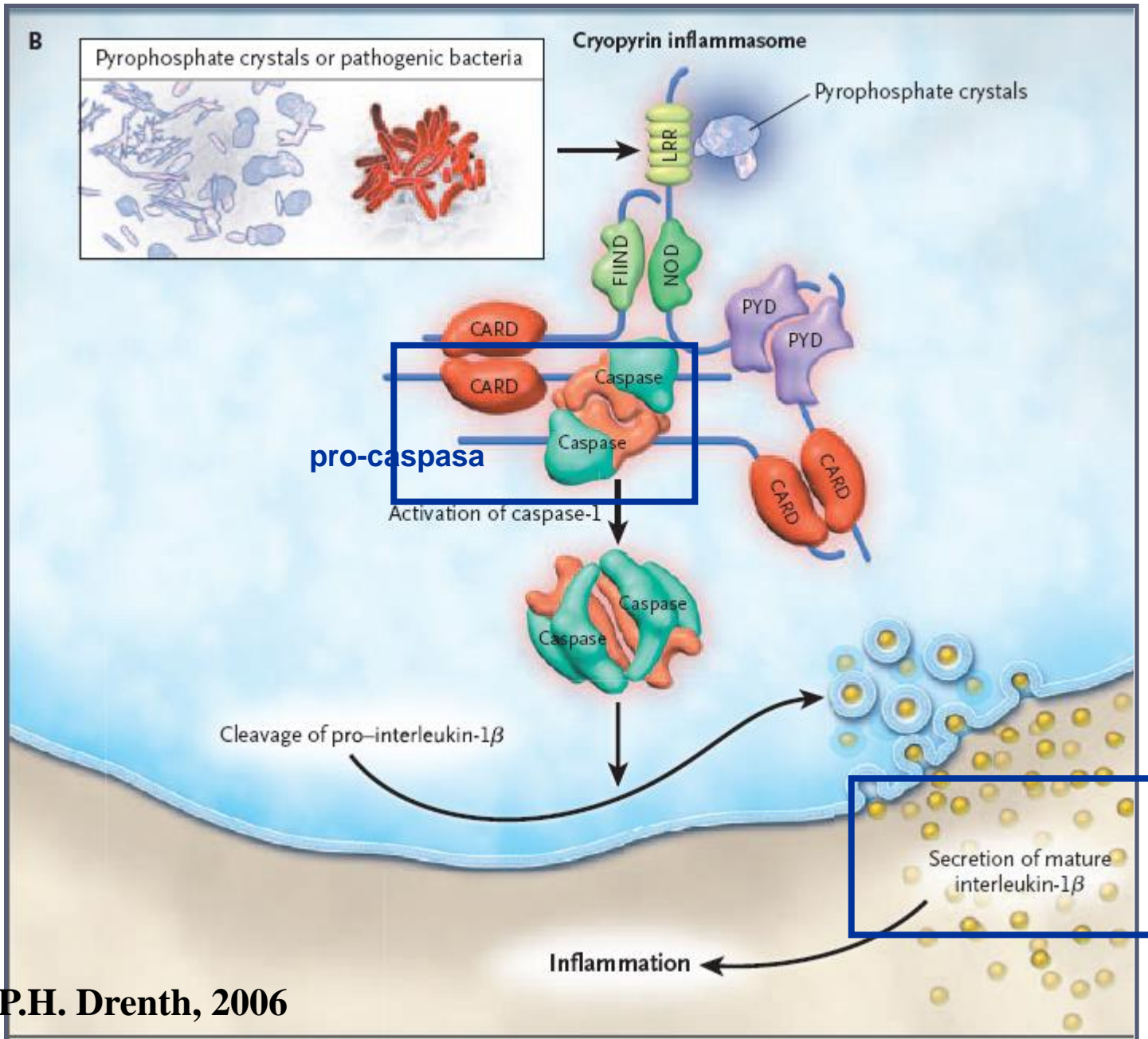


Figura 2 – Aumento de volume em joelhos e tornozelos com importante limitação em flexão e incapacidade funcional.



Figura 3 – Radiografia da paciente com limitação do joelho em flexão mostrando fragmentação principalmente epifisária e da patela.

inflammasoma 3



INFLAMACIÓN
≠
AUTOINMUNIDAD

Prednisona + Anakinra

AUTOINFLAMMATORY

**RARE MONOGENIC
AUTOINFLAMMATORY
DISEASES**

FMF, TRAPS, HIDS, PAPA
Blau syndrome (uveitis)

CAPS /CINCA

**POLYGENIC
AUTOINFLAMMATORY
DISEASES**

Crohn disease, ulcerative colitis
Degenerative diseases, e.g. osteoarthritis
Gout/pseudogout/other crystal arthropathies
Some categories of reactive arthritis and Psoriasis/psoriatic arthritis (no MHC associations)
Self-limiting inflammatory arthritis including diseases clinically presenting as RA
Storage diseases/congenital diseases with associated tissue inflammation
Non-antibody associated vasculitis including giant cell and Takayasu arteritis
Idiopathic uveitis
Acne and acneform associated diseases
Some neurological diseases, e.g. acute disseminated encephalomyelitis
Erythema nodosum associated disease, including sarcoidosis

**MIXED PATTERN DISEASES
with evidence of acquired component
(MHC class I associations) and
autoinflammatory components**

Ankylosing spondylitis
Reactive arthritis
Psoriasis/psoriatic arthritis
Behcet Syndrome
Uveitis (HLA-B27 associated)

**CLASSIC POLYGENIC
AUTOIMMUNE DISEASES
(organ-specific and non-specific)**

Rheumatoid arthritis
Autoimmune uveitis (sympathetic ophthalmia)
Coeliac disease
Primary biliary cirrhosis
Autoimmune gastritis/pernicious anaemia
Autoimmune thyroid disease
Addison disease
Pemphigus, pemphigoid, vitiligo
Myasthenia gravis
Dermatomyositis, polymyositis, scleroderma
Goodpasture syndrome
ANCA associated vasculitis
Type 1 diabetes
Sjogren syndrome
Systemic lupus erythematosus

LES

**RARE MONOGENIC
AUTOIMMUNE
DISEASES**

ALPS, IPEX, APECED

AUTOIMMUNE

DOI: 10.1371/journal.pmed.0030297.g001



LES

Paciente de 11 años de edad que presenta, tras la segunda dosis de vacuna frente a virus de la hepatitis B:

- 1. Edema labial**
- 2. Dolor articular + inflamación articular en MCF, IFP y tobillos, de un mes de duración.**

En las últimas 48 horas, se añade:

- 3. Fiebre alta, hasta 39,5°C**
 - 4. Exantema generalizado, que afecta cara, tronco, extremidades**
-



Hbg: 11,3
Leucocitos:2.740
Linfocitos:650
Plaquetas: 150.000
VSG=82 (1ªhora)
PCR= 3,2 ng/L
ANA= positivo >>1/640 (homogéneo)
Anti-DNA positivo = 320 UI/L
Anti-DNA positivo por crithidia
C3, C4 y CH50 disminuidos
Hematuria microscópica sin proteinuria

Criterios de clasificación del LES

- ❖ Eritema malar (mariposa)
- ❖ Lupus discoide
- ❖ Fotosensibilidad
- ❖ Ulceraciones orales o mucosas
- ❖ Artritis no-erosiva **
- ❖ Nefritis
- ❖ Afectación del SNC
- ❖ Serositis (pleuritis, pericarditis)
- ❖ Anemia, linfopenia, trombopenia **
- ❖ ANA positivos **
- ❖ Inmunoserología positiva (DNA, Sm, AFL) **

Biopsia cutánea:

Infiltrado inflamatorio denso en la dermis. Infiltrado que es polimorfo con linfocitos, células plasmáticas y algunos PMN en las zonas más altas. No signos de vasculitis.

OD: Patrón dérmico inflamatorio polimorfo difuso.

Prednisona + Hidroxicloroquina

Prednisona + Micofenolato

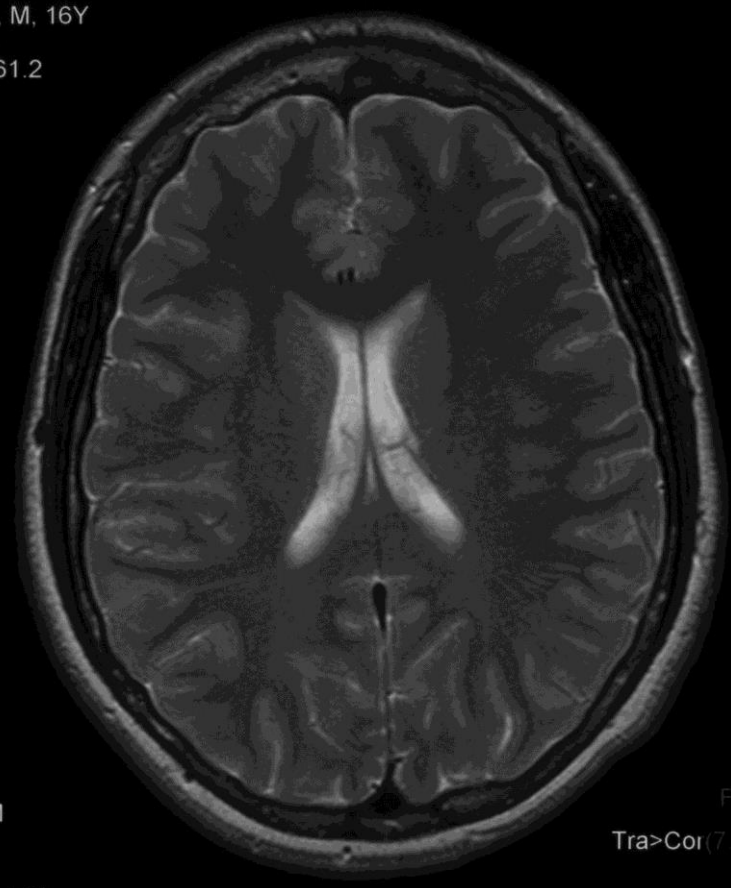


Tres años más tarde,

Pérdida de la visión central en el ojo izquierdo.

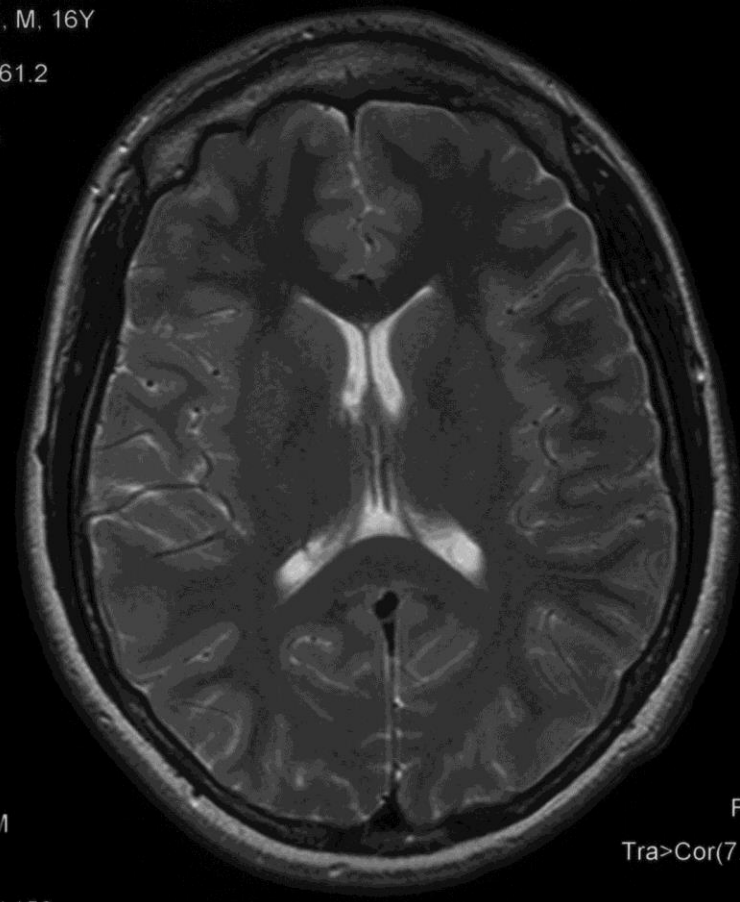
FO: Papilas borradas (I>D) + exudado algodonoso sobre papila izquierda. Mácula normal + pérdida de visión en el ojo izquierdo que no se explica sólo por la existencia del papiledema.

M, 16Y
61.2



FoV
Tra>Cor(7.3)
RM

M 191, M, 16Y
2
8061.2
07
20



Si
FoV
2:
Tra>Cor(7.3)>ξ

HIPERTENSIÓN ENDOCRANEAL BENIGNA

PL = 36 mmHg



Prednisona dosis altas

Criterios diagnósticos de hipertensión endocraneal benigna

- Síntomas de aumento de la presión intracraneal en ausencia de síntomas focales.
 - Papiledema bilateral y aumento de la mancha ciega en ausencia de signos focales.
 - Aumento documentado de la presión intracraneal.
 - Citoquímica de LCR normal.
 - TAC y RNM cerebral normal.
-

Neuropsychiatric lupus in children and adolescents with pSLE

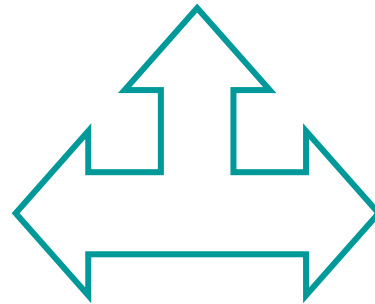
1999 ACR nomenclature and case definitions for neuropsychiatric SLE	Toronto series (%) N = 56	pSLE literature (%)
Central nervous system		
Aseptic meningitis	NA	NA
Cerebrovascular disease	24	12–30
Demyelinating syndrome	0	4–10
Headache	75	22–95
Isolated headache	27	NA
Movement disorder	11	3–15
Myelopathy	2	1–8
Seizure disorder	18	10–42
Acute confusional state	11	20–40
Anxiety disorder	14	10–28
Cognitive dysfunction	27	20–57
Mood disorder/depression	34	28–57
Psychosis	36	12–50
Peripheral nervous system		
Including Guillain–Barré syndrome, autonomic disorder, mononeuropathy, cranial neuropathy, myasthenia-like syndrome, plexopathy and peripheral neuropathy		

Abbreviation: NA, not available.

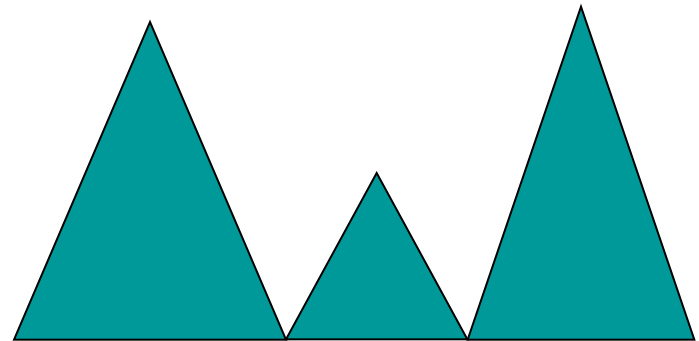
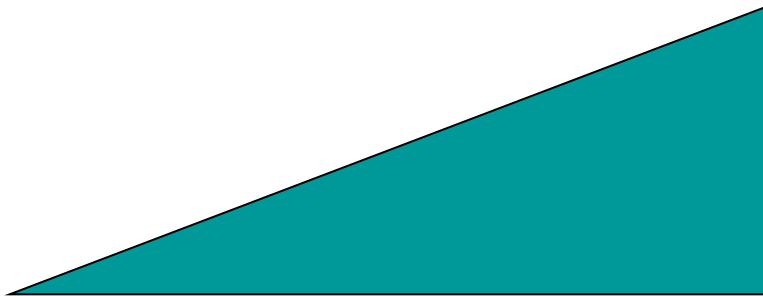
Data from Refs. [28,33,45,48–50].

**Fiebre +
Exantema cutáneo +
Artritis/ artralgias +
Afectación del SNC**

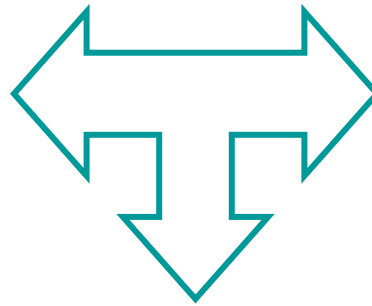
**síndrome
autoinflamatorio**



**enfermedad
autoinmune**



**síndrome
autoinflamatorio**



**enfermedad
autoinmune**

Órganos específicos

**Afectación
neurosensorial**

**Afectación
pulmonar y renal**



NUEVAS ENFERMEDADES



**Psoriasis pustular generalizada o
Síndrome DITRA
(Deficiency of interleukin thirty-six-receptor antagonist)**

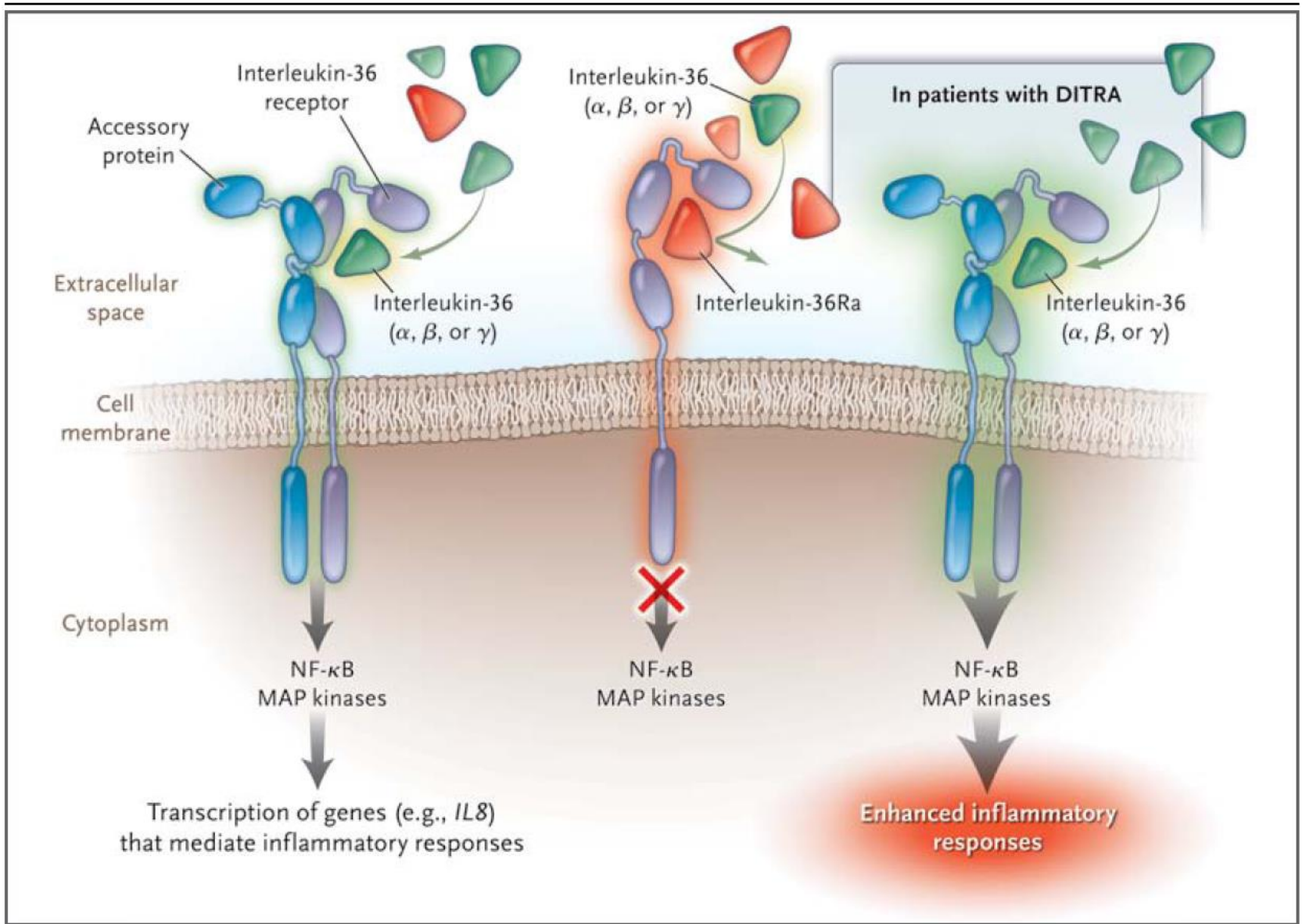




Figura 1 – Exantema cutâneo maculopapular generalizado na paciente em vigência de febre.

CINCA

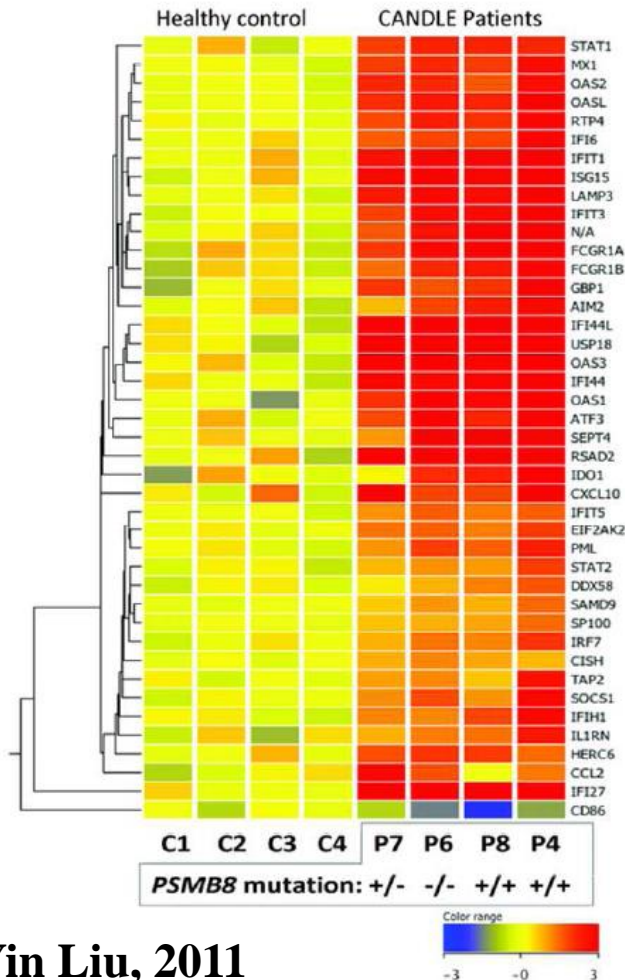


CANDLE

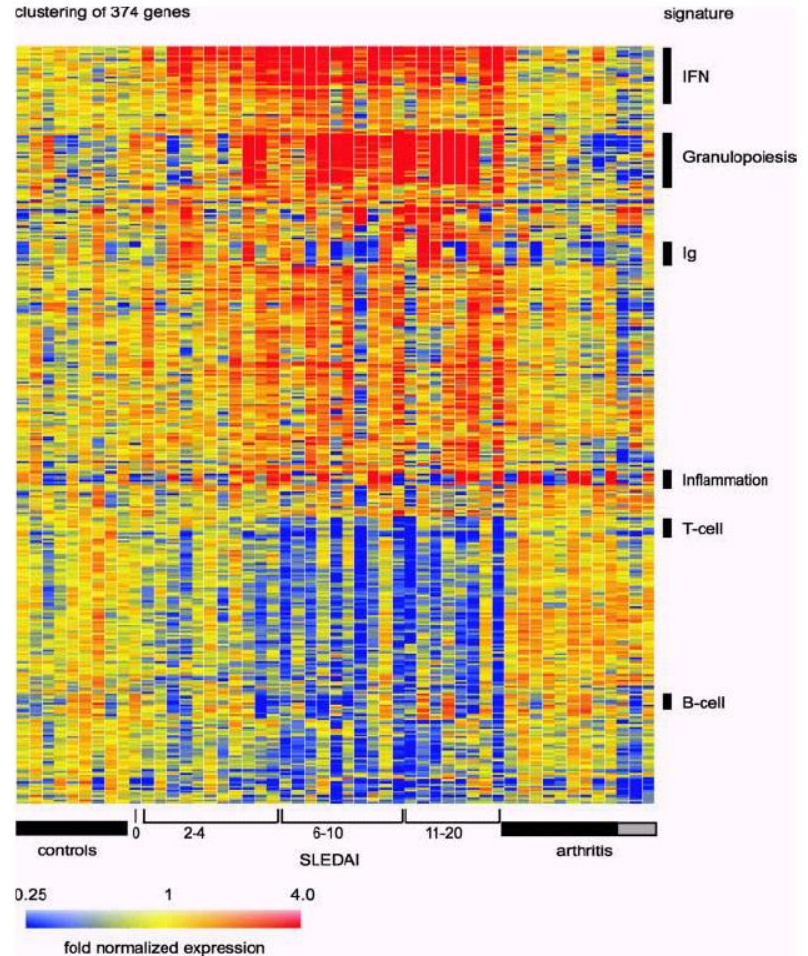
CANDLE

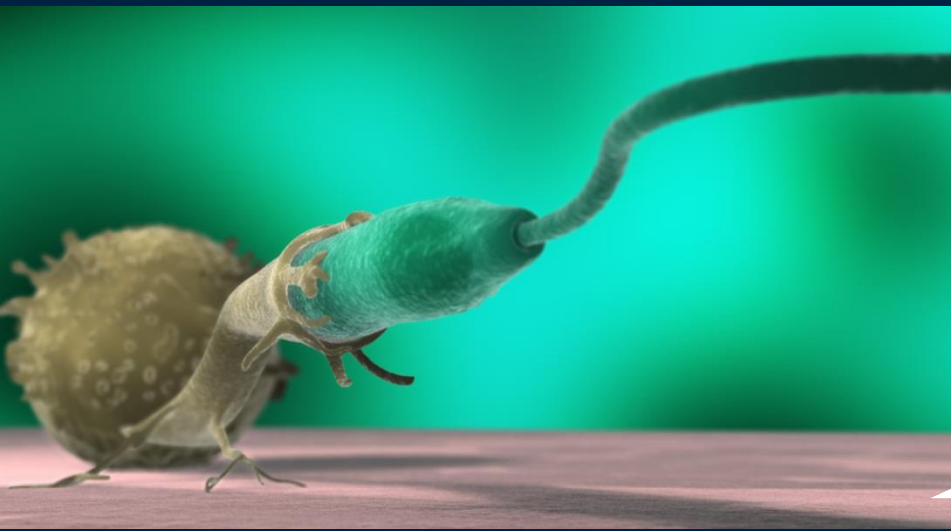
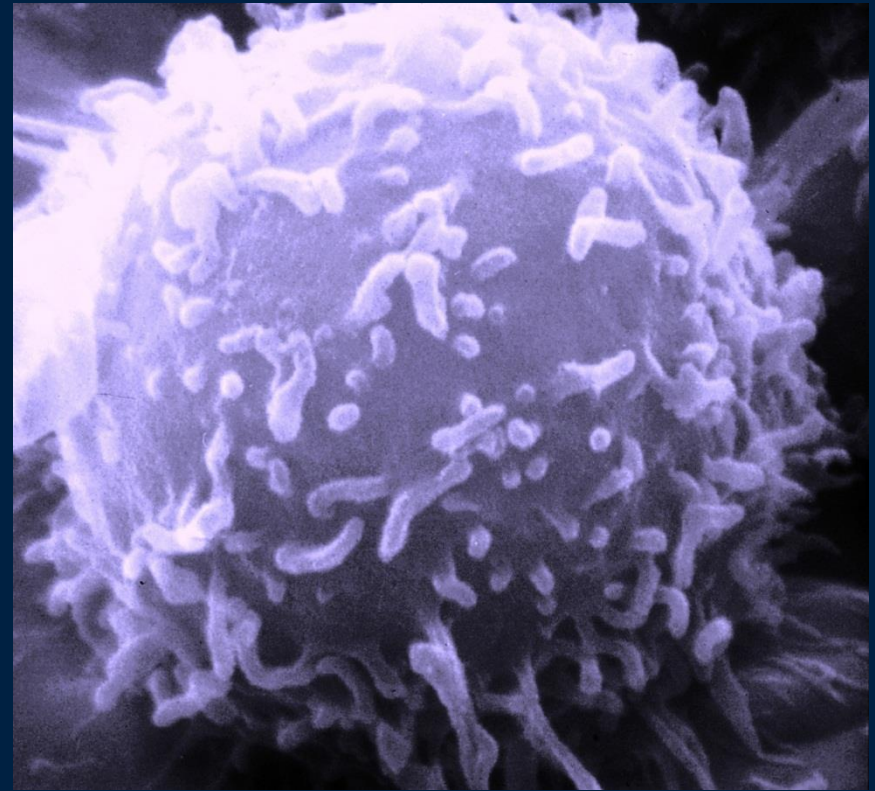
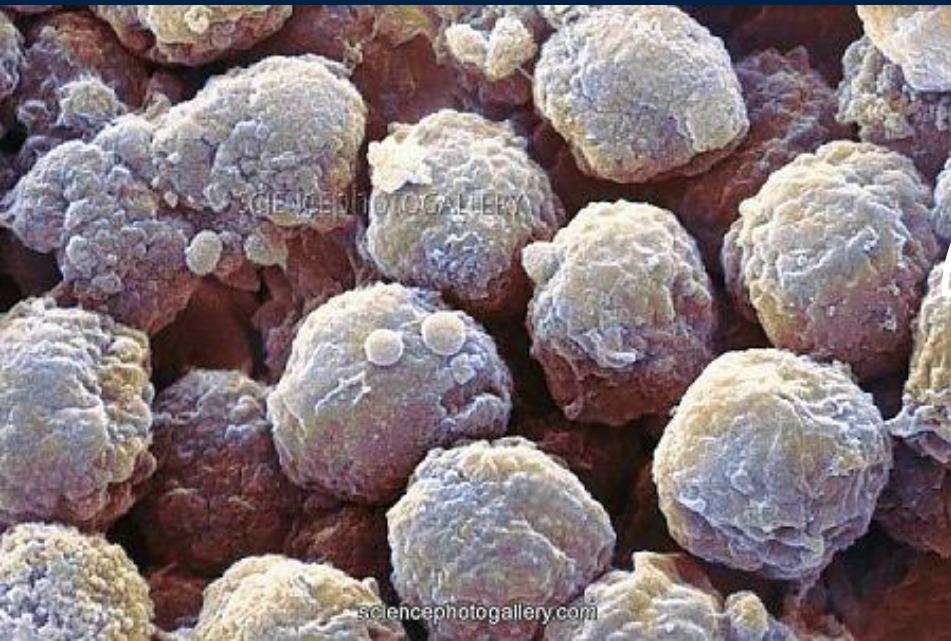
Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome. (*PSMB8*)

Subset of IFN regulated genes from the 2 fold gene list



clustering of 374 genes







Gracias