www.printo.it/pediatric-rheumatology/CL/intro

Deficiencia del antagonista del receptor de la IL-1 (DIRA)

Versión de 2016

1. QUÉ ES EL SÍNDROME DIRA

1.1 ¿En qué consiste?

La deficiencia del antagonista del receptor de la IL-1 (DIRA, por sus siglas en inglés) es una enfermedad genética rara. Los niños que la padecen presentan inflamaciones cutáneas y óseas graves. También pueden afectarse otros órganos, como los pulmones. Si no se trata, la enfermedad puede llevar a una discapacidad importante e incluso causar la muerte.

1.2 ¿Es muy frecuente?

El síndrome DIRA es muy poco frecuente. Actualmente se han identificado pocos casos a nivel mundial.

1.3 ¿Cuáles son las causas de la enfermedad?

El síndrome DIRA es una enfermedad de causa genética. El gen responsable se llama IL1RN. Este gen produce una proteína, el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1RA), que juega un importante papel en la resolución natural de la inflamación. El IL-1RA neutraliza a la proteína interleuquina-1 (IL-1), que es un potente mensajero inflamatorio del cuerpo humano. Si el gen IL1RN tiene una mutación, como ocurre en el síndrome DIRA, el organismo no puede producir el IL-1RA. Por tanto, la IL-1 no podrá ser neutralizada y el paciente desarrollará inflamación de forma constante.

1.4 ¿Es hereditaria?

Se hereda como una enfermedad autosómica recesiva (lo que significa que no está ligada al sexo y que ninguno de los progenitores necesita mostrar síntomas de la enfermedad). Este tipo de transmisión significa que para tener DIRA, una persona necesita tener dos genes mutados, uno de la madre y el otro del padre. Ambos progenitores son portadores (un portador tiene solamente una copia mutada, pero no sufre la enfermedad) pero no son pacientes, ya que no presentarán síntomas. Los progenitores que tienen un hijo con DIRA tienen un riesgo del 25 % de tener un segundo hijo con esta misma patología. Es posible realizar el diagnóstico prenatal.

1.5 ¿Por qué mi hijo tiene esta enfermedad? ¿Puede evitarse?

El niño tiene la enfermedad porque nació con los genes mutados que causan el síndrome DIRA. Siendo una enfermedad rara, el síndrome DIRA no está entre las enfermedades que los ginecólogos descartan en las pruebas de control del embarazo (amniocentesis).

1.6 ¿Es infecciosa?

No.

1.7 ¿Cuáles son los principales síntomas?

Los principales síntomas de la enfermedad son la inflamación cutánea y la inflamación ósea. La inflamación cutánea se caracteriza por enrojecimiento, descamación y formación de pústulas. Los cambios pueden afectar cualquier parte del cuerpo. La enfermedad cutánea aparece de forma espontánea pero las lesiones traumáticas locales pueden empeorarla. Por ejemplo, las cánulas intravenosas a menudo producen inflamación local. La afectación ósea se caracteriza por inflamaciones óseas dolorosas, a menudo con enrojecimiento y calor en la piel de la zona que recubre al hueso.
Puede afectar a varios huesos, incluyendo las extremidades y las costillas. Normalmente la inflamación compromete el periostio, que es la membrana más externa que cubre el hueso. El periostio es muy

sensible al dolor, y por lo tanto, los niños afectados suelen estar irritables y abatidos. Esto puede provocar inapetencia y retraso en el crecimiento. La inflamación articular no es una característica típica del DIRA. Puede que las uñas de los pacientes con DIRA presenten deformidades.

1.8 ¿La enfermedad es igual en todos los niños?

Todos los niños afectados han estado gravemente enfermos. Sin embargo, los síntomas pueden variar de un niño a otro. Incluso, en el seno de una misma familia, la enfermedad puede tener un comportamiento diferente en los niños enfermos.

1.9 ¿La enfermedad en niños es diferente que la que presentan los adultos?

El síndrome DIRA únicamente se ha reconocido en niños. En el pasado, antes de que existiese un tratamiento efectivo disponible, estos niños podían morir antes de alcanzar la edad adulta. Por consiguiente, se desconocen las características del síndrome DIRA en la edad adulta.

2. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

2.1 ¿Cómo se diagnostica?

En primer lugar, debe existir una sospecha de DIRA basada en las características de la enfermedad del niño. El síndrome DIRA únicamente se puede demostrar mediante análisis genéticos. El diagnóstico de DIRA se confirma si el paciente es portador 2 mutaciones, una de cada progenitor. El análisis genético puede no estar disponible en todos los centros de atención terciaria.

2.2 ¿Cuál es la importancia de los exámenes?

Durante la actividad de la enfermedad, para evaluar la actividad inflamatoria es importante que se realicen exámenes de sangre como: velocidad hemática de sedimentación (VHS o eritrosedimentación), Proteína C Reactiva (PCR), hemograma completo y fibrinógeno. Estos análisis se repiten cuando el niño deja de presentar síntomas,

para evaluar que los resultados hayan vuelto o permanezcan cercanos a la normalidad.
También se necesita una pequeña cantidad de sangre para el análisis genético. Los niños que sigan un tratamiento con anakinra (fármaco análogo a IL-1RA) deben proporcionar de por vida muestras de sangre y orina de forma regular con fines de observación.

2.3 ¿Puede tratarse o curarse?

La enfermedad no se puede curar pero puede controlarse con el uso de por vida de anakinra.

2.4 ¿Cuáles son los tratamientos?

El síndrome DIRA no se puede controlar adecuadamente con antiinflamatorios. Las dosis altas de corticoides pueden controlar parcialmente los síntomas de la enfermedad pero, a menudo, a expensas de padecer efectos secundarios no deseados. Normalmente se necesitan analgésicos para controlar los dolores óseos hasta que el tratamiento con anakinra tenga efecto. Anakinra es la forma del IL-1RA producida de forma artificial. Ésta es la proteína de la que carecen los pacientes de DIRA. La inyección diaria de anakinra es el único tratamiento que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento del DIRA. De esta forma, se corrige la escasez del IL-1RA natural y puede mantenerse la enfermedad bajo control. Se puede impedir la reaparición de la enfermedad. Con este tratamiento, tras realizar el diagnóstico, el niño tendrá que inyectarse este fármaco durante el resto de su vida. Si se administra a diario, los síntomas desaparecen en la mayoría de los pacientes. Aún así, algunos pacientes sólo han mostrado una respuesta parcial. La familia no debe modificar la dosis sin consultar previamente con el médico.
Si el paciente deja de inyectarse el fármaco, la enfermedad volverá a aparecer. Este hecho debe evitarse puesto que esta es una enfermedad potencialmente mortal.

2.5 ¿Cuáles son los efectos secundarios del tratamiento farmacológico?

Los efectos secundarios más molestos del tratamiento con anakinra son

las reacciones dolorosas en el punto de inyección, comparables con la picadura de un insecto. Especialmente en las primeras semanas de tratamiento pueden ser bastante dolorosas. Se han detectado infecciones en pacientes tratados con anakinra para enfermedades diferentes a DIRA, no se sabe si este efecto puede aplicarse igualmente a los pacientes con DIRA. Parece ser que algunos niños tratados con anakinra para otras enfermedades presentan mayor aumento de peso del deseado, nuevamente no sabemos si puede aplicarse al DIRA. Anakinra se usa en niños desde principios del siglo XXI, por lo cual aún desconocemos si existen efectos secundarios a largo plazo.

2.6 ¿Cuánto tiempo debería durar el tratamiento?

El tratamiento es de por vida.

2.7 ¿Existe algún tratamiento no convencional o complementario?

No existe ningún tratamiento de este tipo disponible para esta enfermedad.

2.8 ¿Qué tipo de revisiones periódicas son necesarias?

Los niños que están en tratamiento deben someterse a exámenes de sangre y orina al menos dos veces al año.

2.9 ¿Cuánto tiempo durará la enfermedad?

La enfermedad es de por vida.

2.10 ¿Cuál es el pronóstico a largo plazo (evolución y desenlace previstos) de la enfermedad?

Si el tratamiento con anakinra se inicia de forma temprana y se prolonga de forma indefinida, los niños con DIRA probablemente vivirán una vida normal. Si se produce un retraso en el diagnóstico o no se cumple con el tratamiento, el paciente corre riesgo de presentar una actividad progresiva de la enfermedad. Esto puede acarrear alteraciones en el crecimiento, deformaciones óseas graves,

incapacidad, descamación cutánea y, finalmente, la muerte.

2.11 ¿Es posible recuperarse completamente?

No, porque es una enfermedad genética. De todos modos, el tratamiento de por vida le da al paciente la posibilidad de vivir una vida normal, sin restricciones.

3. VIDA COTIDIANA

3.1 ¿Cómo puede afectar la enfermedad a la vida cotidiana del niño y de su familia?

El niño y su familia se enfrentan a los principales problemas antes de que se diagnostique la enfermedad. Tras la realización del diagnóstico y la instauración del tratamiento, muchos niños llevan una vida casi normal. Aún así, otros muchos deben convivir con deformidades óseas que pueden interferir de forma significativa con sus actividades habituales . Las inyecciones diarias pueden ser un problema, no sólo debido a las molestias, sino también a los requisitos de conservación de anakinra (puede interferir con los viajes).
Otro problema puede ser la carga psicológica del tratamiento de por vida. Los programas educativos para el paciente y la familia ayudan a abordar esta cuestión.

3.2 ¿Qué ocurre con la escuela?

No existen restricciones si la enfermedad no ha provocado discapacidad y está completamente controlada con las inyecciones de anakinra.

3.3 ¿Qué ocurre con los deportes?

No existen restricciones si la enfermedad no ha provocado discapacidad y está completamente controlada con las inyecciones de anakinra,. El daño esquelético que se produce en etapas tempranas de la enfermedad quizás pueda limitar las actividades físicas pero no es necesario aplicar restricciones adicionales.

3.4 ¿Qué ocurre con la dieta?
No existe ninguna dieta específica.

3.5 ¿Puede influir el clima en la evolución de la enfermedad?
No.

3.6 ¿Puede vacunarse al niño?
Sí. El niño puede vacunarse. Sin embargo, la familia debe contactar con el médico a cargo en el caso de vacunas con virus vivos atenuados.

3.7 ¿Qué ocurre con la vida sexual, el embarazo y la anticoncepción?
En la actualidad, no se sabe con certeza si anakinra es seguro para las mujeres embarazadas.