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

Síndrome periódico asociado a la criopirina (SPAC)

Versión de 2016

1. QUÉ ES LA SPAC

1.1 ¿En qué consiste?

El síndrome periódico asociado a la criopirina (SPAC) comprende un grupo de enfermedades autoinflamatorias raras que incluyen el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (SAFF), el síndrome de Muckle–Wells (SMW) y el síndrome infantil neurológico cutáneo y articular crónico (CINCA), también conocido como enfermedad neonatal inflamatoria multisistémica (ENIM). Estos síndromes se describieron inicialmente como entidades clínicas distintas a pesar de algunas similitudes clínicas: los pacientes suelen presentar síntomas superpuestos, incluido fiebre, erupción cutánea que parecen urticaria (seudourticaria) y afectación articular de grado variable con inflamación sistémica.

Estas tres enfermedades tienen una gravedad diferente: el SAFF es el trastorno más leve, el CINCA (ENIM) es el más grave y los pacientes con SMW tienen una gravedad intermedia.

La caracterización de estos trastornos a nivel molecular ha demostrado mutaciones del mismo gen en las tres enfermedades.

1.2 ¿Es muy frecuente?

Los SPAC son trastornos muy raros que solamente afectan a unas pocas personas por cada millón, pero probablemente no son bien reconocidas. Los SPAC se pueden encontrar por todo el mundo.

1.3 ¿Cuáles son las causas de la enfermedad?

Los SPAC son enfermedades genéticas. El gen responsable para las 3 entidades clínicas (SAFF, SMW y CINCA /ENIM) se llama CIAS1 (o NLRP3) y codifica una proteína llamada criopirina. Esta proteína participa de forma clave en la respuesta inflamatoria del organismo. Si el gen se encuentra bloqueado, confiere una actividad aumentada a la proteína (llamada ganancia de función) y las respuestas inflamatorias se ven aumentadas. Estas respuestas inflamatorias aumentadas son responsables de los síntomas clínicos observados en los SPAC.
En el 30 % de los pacientes con CINCA /ENIM no se ha encontrado ninguna mutación de CIAS1. Existe algún grado de correlación entre el genotipo (lo encontrado en los genes) y el fenotipo (como la enfermedad se manifiesta es observable por médicos y pacientes). Las mutaciones encontradas en pacientes con formas leves de SPAC no se han identificado en los pacientes afectados de forma grave, y viceversa. Los factores genéticos y ambientales adiciones también podrían modular la gravedad y los síntomas de la enfermedad.

1.4 ¿Es hereditaria?

Los SPAC son hereditarias como enfermedad autosómica dominante. Esto significa que la enfermedad se transmite por parte de uno de los progenitores que tiene la enfermedad y es portador de una copia anómala del gen CIAS1. Puesto que todos tenemos 2 copias de todos los genes, el riesgo de que un progenitor afectado transmita la copia mutada del gen CIAS1, y por tanto, pasar la enfermedad a cada hijo, tiene una probabilidad del 50 %. También pueden producirse mutaciones de novo (nuevas). En estos casos, ningún progenitor tiene la enfermedad ni es portador de una mutación en el gen CIAS1, pero la interrupción del gen CIAS1 aparece tras la concepción. En este caso, el riesgo de que otro niño desarrolle SPAC es aleatorio.

1.5 ¿Es infecciosa?

Los SPAC no son infecciosas.

1.6 ¿Cuáles son los principales síntomas?

La erupción cutánea (un síntoma clave en las tres enfermedades) suele ser el primer síntoma notable. Independientemente del síndrome, muestra las mismas características: es una erupción maculopapular migratoria (que tiene un aspecto similar a la urticaria) y que normalmente no produce picazón. La intensidad de la erupción cutánea puede variar de un paciente a otro y con la actividad de la enfermedad.
El SAFF, anteriormente conocida como urticaria familiar por frío, se caracteriza por episodios breves y recurrentes de fiebre, erupción cutánea y dolor articular, desencadenado por la exposición a temperaturas frías. Otros síntomas que aparecen de forma habitual incluyen conjuntivitis y dolor muscular. Los síntomas suelen empezar entre 1 y 2 horas tras la exposición generalizada a las temperaturas frías o a una variación significativa de la temperatura, y la duración de los ataques suele ser breve (menos de 24 horas). Estos ataques son autolimitantes (lo que significa que se resuelven sin tratamiento). Con frecuencia, los pacientes tienen un patrón característico: se encuentran bien por la mañana y tras la exposición al frío se desencadena el ataque y empeoran. Con frecuencia la enfermedad comienza en fases tempranas de la vida, en el nacimiento o en los primeros 6 meses de vida. Durante los episodios de inflamación, puede haber alteraciones analíticas en sangre. La calidad de vida de los pacientes con SAFF puede verse afectada de forma variable debido a la frecuencia e intensidad de los síntomas. Sin embargo, no suelen producirse complicaciones tardías como sordera o amiloidosis.

El SMW se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre y erupción cutánea asociados con inflamación articular y ocular, aunque la fiebre no siempre se encuentra presente. El cansancio crónico es muy frecuente.
Los factores desencadenantes no suelen identificarse y el desencadenamiento por frío se observa en raras ocasiones. La evolución de la enfermedad varía entre las personas desde ataques recurrentes de inflamación más típicos a síntomas más permanentes. Al igual que en la SAFF, los pacientes con SMW suelen describir un patrón de síntomas que empeoran durante la tarde o noche. Los primeros síntomas se producen en los primeros meses de vida, pero se ha descrito la presentación más tardía durante la infancia.
La sordera es habitual (se produce en aproximadamente el 70 % de los casos) y suele iniciarse en la infancia o al inicio de la edad adulta; y la

amiloidosis es la complicación más grave de la SMW y se desarrolla en la edad adulta en aproximadamente el 25 % de los casos. Esta complicación se debe al depósito de una sustancia llamada amiloidea (una proteína especial relacionada con la inflamación) en algunos órganos (como los riñones, el intestino, la piel o el corazón). Estos depósitos producen una pérdida gradual de la función del órgano, en especial de los riñones. Se manifiesta como proteinuria (pérdida de proteína en la orina) seguida por alteración de la función renal. La amiloidosis no es específica de los SPAC, y puede complicar otras enfermedades inflamatorias crónicas.
La calidad de vida de estos pacientes se ve afectada de forma variable.

La CINCA (ENIM) se asocia con los síntomas más graves en este espectro de enfermedades. Habitualmente, la erupción cutánea es el primer signo y se produce en el nacimiento o al inicio de la infancia. Un tercio de los pacientes pueden ser prematuros o pequeños para la edad gestacional. La fiebre puede ser intermitente, muy leve o, en algunos casos, ausente.
La inflamación ósea y articular varía en intensidad. En aproximadamente dos tercios de los pacientes, las manifestaciones articulares se encuentran limitadas a dolor articular o inflamación transitoria durante los brotes. Sin embargo, en un tercio de los casos, se produce una afectación grave y diSPACacitante de la articulación como resultado del exceso de crecimiento del cartílago. Estas artropatías por exceso de crecimiento pueden ocasionar una gran deformidad de las articulaciones, con dolor y limitación del rango de movimiento. Las rodillas, los tobillos, las muñecas y los codos son las articulaciones que se encuentran afectadas con mayor frecuencia en un patrón simétrico. Las manifestaciones radiológicas son típicas. Cuando están presentes, las artropatías por exceso de crecimiento se producen antes de los 3 años de edad.
Las anomalías del sistema nervioso central (SNC) están presentes en casi todos los pacientes y están provocadas por la meningitis aséptica crónica (inflamación no infecciosa de la membrana que rodea al cerebro y a la médula espinal). Esta inflamación crónica es responsable del aumento crónico de la presión intracraneal. Los síntomas relacionados con este trastorno variarán en intensidad e incluyen dolores de cabeza crónicos, en ocasiones vómitos, irritabilidad en su hijo pequeño y papiledema que se observa en la exploración del fondo de ojo (una

exploración oftalmológica especializada). La epilepsia (convulsiones) y la alteración cognitiva se producen de forma ocasional en los pacientes muy afectados.
Los ojos también pueden verse afectados por la enfermedad. Puede producir inflamación en la parte anterior o posterior del ojo, independientemente de la presencia de papiledema. Las manifestaciones oculares pueden progresar hasta diSPACacidad ocular en la edad adulta (pérdida de visión). La sordera perceptiva es frecuente y se desarrolla al final de la niñez o más tarde durante la vida. La amiloidosis se desarrolla en el 25 % de los pacientes a medida que se avanza en la edad. Puede observarse retraso en el crecimiento y en el desarrollo de los rasgos de la pubertad como consecuencia de la inflamación crónica. La inflamación en la sangre es persistente en la mayoría de los casos. La exploración cuidadosa de los pacientes con SPAC suele mostrar diferentes signos y síntomas clínicos. Los pacientes con SMW pueden manifestar síntomas coherentes con la SAFF, como susceptibilidad al frío (es decir, ataques más frecuentes en verano), o síntomas coherentes con la afectación leve del SNC, como dolores frecuentes de cabeza o papiledema asintomático, tal y como se observa en los pacientes de CINCA (ENIM). De forma similar, los síntomas relacionados con la afectación neurológica pueden ser evidentes en pacientes a medida que su edad avanza. Los miembros de la misma familia afectados por SPAC pueden presentar una ligera variabilidad en su intensidad, sin embargo, las manifestaciones más importantes de CINCA (ENIM), como la artropatía por exceso de crecimiento o la afectación neurológica grave, nunca se han descrito en miembros de las familias afectadas por las formas leves de SPAC (SAFF o SMW leve).

1.7 ¿La enfermedad es igual en todos los niños?

Entre los SPAC se observa una enorme variabilidad en la intensidad. Los pacientes con SAFF tienen una enfermedad leve, con un buen pronóstico a largo plazo. Los pacientes de SMW se ven más afectados, debido a la posible sordera y a la amiloidosis. Los pacientes de CINCA /ENIM tienen la enfermedad más importante. Entre este grupo, la variabilidad también existe, dependiendo del nivel de afectación neurológica y articular.

2. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

2.1 ¿Cómo se diagnostica?

El diagnóstico de SPAC se basa en los síntomas clínicos antes de confirmarse genéticamente. La distinción entre SAFF y SMW o SMW y CINCA /ENIM puede ser difícil debido a la superposición de los síntomas. El diagnóstico se basa en los síntomas clínicos y en los antecedentes médicos del paciente. La evaluación oftalmológica (en particular, la exploración de fondo de ojo), la exploración del líquido cefalorraquídeo (punción lumbar) y la evaluación radiológica son útiles a la hora de distinguir de otras enfermedades parecidas.

2.2 ¿Puede tratarse o curarse?

Los SPAC no pueden curarse, ya que son enfermedades genéticas. Sin embargo, gracias a los importantes avances en el conocimiento de estos trastornos, hay disponibles nuevos y prometedores fármacos para tratar los SPAC.

2.3 ¿Cuáles son los tratamientos?

El reciente trabajo sobre la genética y la fisiopatología de los SPAC muestra que la IL-1β, una potente citocina (proteína) de la inflamación, se produce en exceso en estos trastornos y es importante en el inicio de la enfermedad. En la actualidad, disponemos de diversos fármacos que inhiben la IL-1β (bloqueantes de la IL-1). El primer fármaco utilizado para tratar estos trastornos fue la anakinra. Se mostró que era eficaz y rápido a la hora de controlar la inflamación, la erupción cutánea, la fiebre y el cansancio en todas los SPAC. Este tratamiento también puede mejorar de forma eficaz la afectación neurológica. En algunos trastornos también puede mejorar la sordera y controlar la amiloidosis. Por desgracia, este fármaco no parece ser efectivo en la artropatía por exceso de crecimiento. Las dosis requeridas dependen de la intensidad de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse precozmente, antes de que la inflamación crónica provoque daños irreversibles en los órganos como sordera y amiloidosis. Se administra en forma de inyección subcutánea diaria. Suelen producirse reacciones locales en el lugar de inyección, pero se resuelven con el tiempo. Rilonacept es otro fármaco anti-IL-1 aprobado por la FDA (Administración estadounidense de

Fármacos y Alimentos) para los pacientes mayores de 11 años que sufren SAFF o SMW. Es necesario administrar inyecciones subcutáneas semanalmente. Canakinumab es otro fármaco anti-IL-1 aprobado recientemente por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento (EMEA) para los pacientes de SPAC mayores de 2 años. En los pacientes de SMW, este fármaco controla eficazmente las manifestaciones inflamatorias con una inyección subcutánea cada 4 a 8 semanas. Debido a la naturaleza genética de la enfermedad, cabe pensar que el bloqueo farmacológico de IL-1 deba mantenerse durante largos periodos de tiempo o incluso de por vida.

2.4 ¿Cuánto tiempo durará la enfermedad?

Los SPAC son trastornos de por vida.

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

El pronóstico a largo plazo de la SAFF es bueno, pero la calidad de vida puede verse afectada por los episodios recurrentes de fiebre. En el síndrome de SMW, el pronóstico a largo plazo puede verse afectado por la amiloidosis y la alteración de la función renal. La sordera también es una complicación significativa a largo plazo. Los niños con CINCA pueden presentar alteraciones en el crecimiento durante la evolución de la enfermedad. En la enfermedad CINCA /ENIM, el pronóstico a largo plazo depende de la intensidad de la afectación neurológica, neurosensorial y articular. Las artropatías hipertróficas pueden desarrollar diSPACacidades importantes. Los pacientes muy afectados pueden tener una muerte prematura. El tratamiento con bloqueantes de IL-1 ha mejorado enormemente el pronóstico y calidad de vida de los pacientes con SPAC.

3. VIDA COTIDIANA

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

La calidad de vida puede verse afectada por episodios recurrentes de fiebre. Puede producirse un retraso considerable en el diagnóstico

correcto de la enfermedad, lo que puede incrementar la ansiedad de los progenitores, así como la realización de procedimientos médicos innecesarios.

3.2 ¿Qué ocurre con la escuela?

Es esencial seguir con la educación en los niños con enfermedades crónicas. Existen pocos factores que pueden ocasionar problemas a la hora de asistir a la escuela y, por tanto, es importante explicar a los educadores las posibles necesidades del niño. Los progenitores y los maestros deben hacer todo lo posible para permitir que el niño participe en las actividades escolares de un modo normal, para que el niño tenga éxito académico y se sienta integrado en la sociedad. La integración futura en el mundo profesional es esencial para el paciente joven y es uno de los objetivos del cuidado global de los pacientes con enfermedades crónicas.

3.3 ¿Qué ocurre con los deportes?

Practicar deportes es un aspecto esencial de la vida cotidiana de un niño sano. Uno de los objetivos del tratamiento es permitir que los niños lleven una vida normal en la medida de lo posible y no se consideren diferentes a sus compañeros. Por tanto, pueden realizar todas las actividades según las toleren. Sin embargo, puede ser necesario restringir la actividad física o estar en reposo en cama durante la fase aguda.

3.4 ¿Qué ocurre con la dieta?

No hay ningún consejo específico referente a la dieta. En general, el niño debe seguir una dieta equilibrada y normal para su edad. Para el niño en crecimiento, se recomienda una dieta saludable y equilibrada con aporte suficientes de proteínas, calcio y vitaminas.

3.5 ¿Puede influir el clima en la evolución de la enfermedad?

Las bajas temperaturas pueden desencadenar los síntomas.

3.6 ¿Puede vacunarse al niño?

Sí, el niño puede y debe vacunarse según el calendario vacunal. Sin embargo, se debe informar al médico responsable antes de la administración de vacunas atenuadas, de modo que pueda proporcionarse el consejo adecuado en base a cada caso en particular.

3.7 ¿Qué ocurre con la vida sexual, el embarazo y la anticoncepción?

Hasta ahora, no existe información disponible en la literatura sobre este aspecto en los pacientes. Como regla general, al igual que con otras enfermedades autoinflamatorias, es mejor planificar un embarazo para adaptar el tratamiento de antemano debido a los posibles efectos secundarios de los fármacos biológicos sobre el feto.