



Síndromes autoinflamatorios



Los síndromes autoinflamatorios son trastornos clínicos causados por **defectos o desregulación de la respuesta inmune innata**, caracterizados por inflamación recurrente o persistente (con elevación de reactantes de fase aguda) y ausencia de un rol patogénico primario del sistema inmune adaptativo, lo que los hace diferentes de las enfermedades autoinmunes. Clínicamente son enfermedades que cursan con manifestaciones inflamatorias, como fiebre recurrente, síntomas musculoesqueléticos, serositis y lesiones en piel y mucosas.

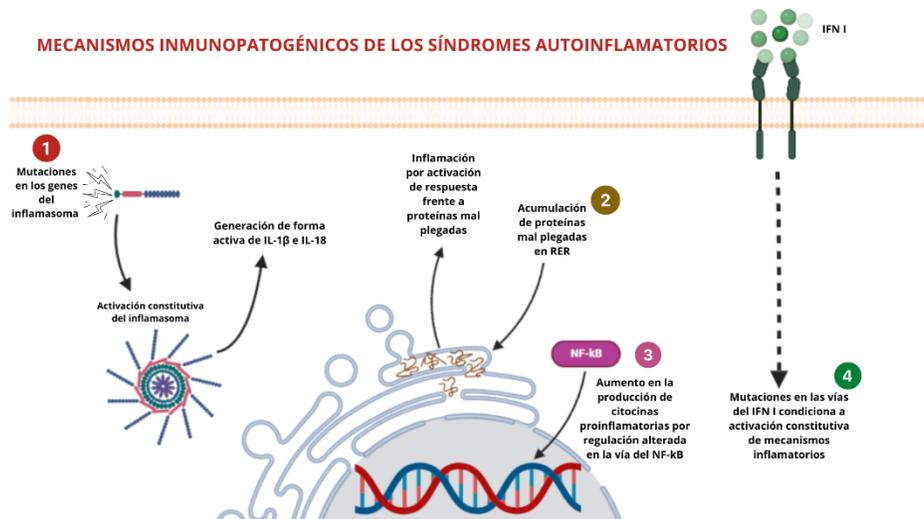
Algunos de los principales mecanismos involucrados en la patogénesis de los síndromes autoinflamatorios son:

- **Alteraciones en el inflamasoma.** Los inflamasomas son complejos intracelulares que se ensamblan tras el reconocimiento de diversos PAMP y DAMP, y que escinden a los precursores de las citocinas IL-1 β e IL-18 para generar su forma activa. Mutaciones que afecten a las proteínas que participan en la formación de los inflamasomas, como NLRP3, NLRC4 o pirina, se asocian a una activación desregulada del inflamasoma, con la subsecuente liberación de citocinas proinflamatorias, que incluso puede llevar a piroptosis, un tipo de muerte celular mediada por la acción de la caspasa-1. A este conjunto de alteraciones también se les conoce como **inflamasomopatías**.
- **Mal plegamiento de proteínas y estrés celular.** En condiciones normales, la acumulación de proteínas mal plegadas en el lumen del retículo endoplásmico (RE) es controlada a través de degradación mediada por proteasomas. Si las proteínas mal plegadas no se eliminan adecuadamente, comienzan a acumularse, impidiendo así la función celular normal; esto es un estímulo desencadenante de la respuesta contra proteínas mal plegadas, la cual inicia por la activación de sensores de estrés transmembranales localizados en el mismo RE. Estas señales promueven la activación de factores de transcripción que controlan genes relacionados con el plegamiento de proteínas, la autofagia, secreción de proteínas, síntesis de lípidos, enzimas del sistema redox y la apoptosis. El mal plegamiento de proteínas asociado a alguna falla de esta vía puede condicionar a una activación constitutiva de estos genes y promover procesos inflamatorios.
- **Desregulación de la activación del NF- κ B.** El factor nuclear κ B (NF- κ B) se expresa en casi todas las células, juega un rol en numerosas funciones biológicas y regula la expresión de una gran cantidad de genes. Uno de sus papeles más importantes es mediar funciones inmunológicas, particularmente la respuesta inflamatoria. Existen diversos estímulos capaces de activar a este factor, por ejemplo, citocinas como la IL-1, activación de PRR, alteraciones fisiológicas y estrés celular. Se han documentado mutaciones monogénicas que provocan una regulación alterada de esta vía, provocando una sobreactivación o una activación constitutiva de esta vía, lo que lleva a un incremento en la producción de citocinas involucradas en la inflamación.
- **Desregulación de la señalización del interferón tipo I.** La presencia de DNA extraño o propio en el citoplasma es una señal de peligro que desencadena una respuesta inmune potente caracterizada por la liberación de IFN tipo I. Los defectos en esta vía llevan a alteraciones en el procesamiento o en el reconocimiento de ácidos nucleicos, así como a un control anómalo de la expresión de genes estimulados por el interferón, lo que conlleva a la activación de mecanismos inflamatorios. A este conjunto de alteraciones se les conoce como **interferonopatías**.

Existen enfermedades en las cuales coexisten los mecanismos autoinflamatorios y autoinmunes, sin embargo, también hay enfermedades puramente autoinflamatorias, las cuales suelen ser por mutación de algún gen involucrado en los procesos previamente descritos. Algunas de las enfermedades que presentan mecanismos principalmente autoinflamatorios son las siguientes:

Fiebre mediterránea familiar: Es una enfermedad autoinflamatoria monogénica que se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre acompañados de serositis, *rash* eritematoso y artritis monoarticular. En esta enfermedad se encuentran mutaciones en el gen *MEFV*, el cual codifica para la proteína pirina. Las mutaciones en *MEFV* llevan a un proceso inflamatorio debido al incremento en el procesamiento de IL-1 β .

Artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné (PAPA): Es una dermatosis neutrofílica rara que se presenta con úlceras cutáneas dolorosas en desarrollo marcadas por bordes socavados y eritema periférico. Las mutaciones en el gen que codifica PSTPIP₁ aumenta la unión de pirina a PSPIP₁ esta unión induce el ensamblaje e hiperactivación del inflamasoma, quien escinde los precursores de IL-1 β e IL-18 para generar su forma activa y promover el proceso inflamatorio.



Referencias:

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 10a ed. Elsevier; 2022.
- Aksentijevich, I., & Schnappauf, O. Molecular mechanisms of phenotypic variability in monogenic autoinflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 17(7), 405–425 (2021)
- Figueras-Nart I, Mascaró Jr JM, Solanich X, Hernández-Rodríguez J. Dermatologic and Dermatopathologic Features of Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Front. Immunol.* 10, 2448 (2019).
- Maverakis E, Marzano AV, Le ST *et al.* Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers.* 6, 81 (2020).
- Nigrovic PA. The autoinflammatory diseases: An overview. In: UpToDate, Orange JS, Sundel R, Kaplan SL (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Consultado en septiembre 05, 2022.)
- Savic S, Caseley EA, McDermott MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 16, 222-237 (2020).

Fecha de elaboración: Septiembre de 2022