



[https://printo.it/pediatric-rheumatology/ES\\_GL/intro](https://printo.it/pediatric-rheumatology/ES_GL/intro)

## **Síndrome periódica asociada á criopirina (SPAC)**

Versión de 2016

### **1. QUE É A SPAC?**

#### **1.1 En que consiste?**

A síndrome periódica asociada á criopirina (SPAC) comprende un grupo de enfermidades autoinflamatorias raras que inclúen a síndrome autoinflamatoria familiar por frío (SAFF), a síndrome de Muckle-Wells (SMW) e a síndrome infantil neurolóxica cutánea e articular crónica (CINCA), tamén coñecida como enfermidade neonatal inflamatoria multisistémica (ENIM). Estas síndromes describíronse inicialmente como entidades clínicas distintas a pesar dalgunhas similitudes clínicas: os pacientes adoitan presentar síntomas superpostos, incluído febre, erupción cutánea que parece urticaria (seudourticaria) e afectación articular de grao variable con inflamación sistémica.

Estas tres enfermidades teñen unha gravidade diferente: o SAFF é o trastorno máis leve, o CINCA (ENIM) é o máis grave e os pacientes con SMW teñen unha gravidade intermedia.

A caracterización destes trastornos a nivel molecular demostrou mutacións do mesmo xene nas tres enfermidades.

#### **1.2 É moi frecuente?**

As SPAC son trastornos moi raros que soamente afectan unhas poucas persoas por cada millón pero probablemente non están o suficientemente ben recoñecidas. As SPAC pódense atopar por todo o mundo.

#### **1.3 Cales son as causas da enfermidade?**

---

As SPAC son enfermidades xenéticas. O xene responsable para as 3 entidades clínicas (SAFF, SMW e CINCA /ENIM) chámase CIAS1 (ou NLRP3) e codifica unha proteína chamada criopirina. Esta proteína participa de forma clave na resposta inflamatoria do organismo. Se o xene se atopa bloqueado, confire unha actividade aumentada á proteína (chamada ganancia de función) e as respostas inflamatorias vense aumentadas. Estas respostas inflamatorias aumentadas son responsables dos síntomas clínicos observados nas SPAC.

No 30 % dos pacientes con CINCA /ENIM non se atopou ningunha mutación de CIAS1. Existe algún grao de correlación entre o xenotipo e o fenotipo. As mutacións atopadas en pacientes con formas leves de SPAC non se identificaron nos pacientes afectados de forma grave, e viceversa. Os factores xenéticos e ambientais adicionais tamén poderían modular a gravidade e os síntomas da enfermidade.

#### **1.4 É hereditaria?**

As SCAP son hereditarias como enfermidade autosómica dominante. Isto significa que a enfermidade se transmite por parte dun dos proxenitores que ten a enfermidade e é portador dunha copia anómala do xene CIAS1. Posto que todos temos 2 copias de todos os xenes, o risco de que un proxenitor afectado transmita a copia mutada do xene CIAS1, é, polo tanto, pasar a enfermidade a cada fillo, ten unha probabilidade do 50 %. Tamén poden producirse mutacións de novo (novas). Nestes casos, ningún proxenitor ten a enfermidade nin é portador dunha mutación no xene CIAS1, pero a interrupción do xene CIAS1 aparece tras a concepción. Neste caso, o risco de que outro neno desenvolver SCAP é aleatorio.

#### **1.5 É infecciosa?**

As SCAP non son infecciosas.

#### **1.6 Cales son os principais síntomas?**

A erupción cutánea (un síntoma clave nas tres enfermidades) adoita ser o primeiro síntoma notable. Independentemente da síndrome, mostra as mesmas características: é unha erupción maculopapular migratoria (que ten un aspecto similar á urticaria) e que normalmente non produce

---

proídos. A intensidade da erupción cutánea pode variar dun paciente a outro e coa actividade da enfermidade.

O SAFF, anteriormente coñecida como urticaria familiar por frío, caracterízase por episodios breves e recorrentes de febre, erupción cutánea e dor articular, desencadeado pola exposición a temperaturas frías. Outros síntomas que aparecen de forma habitual inclúen conxuntivite e dor muscular. Os síntomas adoitan empezar entre 1 e 2 horas tras a exposición xeneralizada ás temperaturas frías ou a unha variación significativa da temperatura, e a duración dos ataques adoita ser breve (menos de 24 horas). Estes ataques son autolimitantes (o que significa que se resolven sen tratamento). Con frecuencia, os pacientes teñen un patrón característico: atópanse ben pola mañá e tras a exposición ao frío desencadéase o ataque e empeoran. Con frecuencia a enfermidade comeza en fases temperás da vida, no nacemento ou nos primeiros 6 meses de vida. Durante os episodios de inflamación, pode haber alteracións analíticas en sangue. A calidade de vida dos pacientes con SAFF pode verse afectada de forma variable debido á frecuencia e intensidade dos síntomas. Con todo, non adoitan producirse complicacións tardías como xordeira ou amiloidose.

O SMW caracterízase por episodios recorrentes de febre e erupción cutánea asociados con inflamación articular e ocular, aínda que a febre non sempre se atopa presente. O cansazo crónico é moi frecuente. Os factores desencadeantes non adoitan identificarse e o desencadeamento por frío obsérvase en raras ocasións. A evolución da enfermidade varía entre as persoas desde ataques recorrentes de inflamación máis típicos a síntomas máis permanentes. Do mesmo xeito que na SAFF, os pacientes con SMW adoitan describir un patrón de síntomas que empeoran durante a tarde ou noite. Os primeiros síntomas prodúcense nos primeiros meses de vida, pero describiuse a presentación máis tardía durante a infancia.

A xordeira é habitual (prodúcese en aproximadamente o 70 % dos casos) e adoita iniciarse na infancia ou ao comezo da idade adulta; e a amiloidose é a complicación máis grave da SMW e desenvólvese na idade adulta en aproximadamente o 25 % dos casos. Esta complicación débese ao depósito dunha substancia chamada amiloide nalgúns órganos (como os riles, o intestino, a pel ou o corazón), unha proteína especial relacionada coa inflamación. Estes depósitos producen unha perda gradual de función do órgano, en especial dos riles. Maniféstase

---

como proteinuria (perda de proteína nos ouriños) seguida por alteración da función renal. A amiloidose non é específica das SPAC, e pode complicar outras enfermidades inflamatorias crónicas.

A calidade de vida destes pacientes vese afectada de forma variable.

A CINCA (ENIM) asóciase cos síntomas máis graves neste espectro de enfermidades. Habitualmente, a erupción cutánea é o primeiro signo e prodúcese no nacemento ou ao comezo da infancia. Un terzo dos pacientes poden ser prematuros ou pequenos para a idade xestacional. A febre pode ser intermitente, moi leve ou, nalgúns casos, ausente. A inflamación ósea e articular varía en intensidade. En aproximadamente dous terzos dos pacientes, as manifestacións articulares atópanse limitadas a dor articular ou inflamación transitoria durante os brotes. Con todo, nun terzo dos casos, prodúcese unha afectación grave e discapacitante da articulación como resultado do exceso de crecemento da cartilaxe. Estas artropatías por exceso de crecemento poden ocasionar unha gran deformidade das articulacións, con dor e limitación do rango de movemento. Os xeonllos, os nocellos, os pulsos e os cóbados son as articulacións que se atopan afectadas con maior frecuencia nun patrón simétrico. As manifestacións radiolóxicas son típicas. Cando están presentes, as artropatías por exceso de crecemento prodúcense antes dos 3 anos de idade. As anomalías do sistema nervioso central (SNC) están presentes en case todos os pacientes e están provocadas pola meninxite aséptica crónica (inflamación non infecciosa da membrana que rodea ao cerebro e á medula espinal). Esta inflamación crónica é responsable do aumento crónico da presión intracraneal. Os síntomas relacionados con este trastorno variarán en intensidade e inclúen dores de cabeza crónicas, en ocasións vómitos, irritabilidade no seu fillo pequeno e papiloedema que se observa na exploración do fondo de ollo (unha exploración oftalmolóxica especializada). A epilepsia (convulsións) e a alteración cognitiva prodúcense de forma ocasional nos pacientes moi afectados.

Os ollos tamén poden verse afectados pola enfermidade. Pode producirse inflamación na parte anterior ou posterior do ollo, independentemente da presenza de papiloedema. As manifestacións oculares poden progresar ata discapacidade ocular na idade adulta (perda de visión). A xordeira perceptiva é frecuente e desenvólvese ao final da nenez ou máis tarde durante a vida. A amiloidose desenvólvese

---

no 25 % dos pacientes a medida que se avanza na idade. Pode observarse atraso no crecemento e no desenvolvemento dos trazos da puberdade como consecuencia da inflamación crónica. A inflamación no sangue é persistente na maioría dos casos. A exploración coidadosa dos pacientes con SCAP adoita mostrar diferentes signos e síntomas clínicos. Os pacientes con SMW poden manifestar síntomas coherentes coa SAFF, como susceptibilidade ao frío (é dicir, ataques máis frecuentes no verán), ou síntomas coherentes coa afectación leve do SNC, como dores frecuentes de cabeza ou papiloedema asintomático, tal e como se observa nos pacientes de CINCA (ENIM). De forma similar, os síntomas relacionados coa afectación neurolóxica poden ser evidentes en pacientes a medida que a súa idade avanza. Os membros da mesma familia afectados por SCAP poden presentar unha lixeira variabilidade na súa intensidade, con todo, as manifestacións máis importantes de CINCA (ENIM), como a artropatía por exceso de crecemento ou a afectación neurolóxica grave, nunca se describiron en membros das familias afectadas polas formas leves de SCAP (SAFF ou SMW leve).

### **1.7 A enfermidade é igual en todos os nenos?**

Entre as SCAP obsérvase unha enorme variabilidade na intensidade. Os pacientes con SAFF teñen unha enfermidade leve, cun bo prognóstico a longo prazo. Os pacientes de SMW vense máis afectados, debido á posible xordeira e á amiloidose. Os pacientes de CINCA /ENIM teñen a enfermidade máis importante. Entre este grupo, a variabilidade tamén existe, dependendo do nivel de afectación neurolóxica e articular.

## **2. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

### **2.1 Como se diagnostica?**

O diagnóstico de SCAP baséase nos síntomas clínicos antes de confirmarse xeneticamente . A distinción entre SAFF e SMW ou SMW e CINCA /ENIM pode ser difícil debido á superposición dos síntomas. O diagnóstico baséase nos síntomas clínicos e nos antecedentes médicos do paciente. A avaliación oftalmolóxica (en particular, a exploración de fondo de ollo ), a exploración do líquido cefalorraquídeo (punción lumbar) e a avaliación radiolóxica son útiles á hora de distinguir outras

---

enfermidades parecidas.

## **2.2 Pode tratarse ou curarse?**

As SCAP non poden curarse, xa que son enfermidades xenéticas. Con todo, grazas aos importantes avances no coñecemento destes trastornos, hai dispoñibles novos e prometedores fármacos para tratar as SCAP.

## **2.3 Cales son os tratamentos?**

O traballo recente sobre a xenética e a fisiopatoloxía das SCAP mostra que a IL-1 $\beta$ , unha potente citocina (proteína) da inflamación, prodúcese en exceso nestes trastornos e é importante no inicio da enfermidade. Na actualidade, dispoñemos de diversos fármacos que iniben a IL-1 $\beta$  (bloqueantes da IL-1). O primeiro fármaco utilizado para tratar estes trastornos foi a anakinra. Mostrouse que era eficaz e rápido á hora de controlar a inflamación, a erupción cutánea, a febre e o cansazo en todas as SCAP. Este tratamento tamén pode mellorar de forma eficaz a afectación neurolóxica. Nalgúns trastornos tamén pode mellorar a xordeira e controlar a amiloidose. Por desgraza, este fármaco non parece ser efectivo na artropatía por exceso de crecemento. As doses requiridas dependen da intensidade da enfermidade. O tratamento debe iniciarse precozmente, antes de que a inflamación crónica provoque danos irreversibles nos órganos como xordeira e amiloidose. Adminístrase en forma de inxección subcutánea diaria. Adoitan producirse reaccións locais no lugar de inxección, pero resólvense co tempo. Rilonacept é outro fármaco anti-IL-1 aprobado pola FDA (Administración estadounidense de Fármacos e Alimentos) para os pacientes maiores de 11 anos que sofren SAFF ou SMW. É necesario administrar inxeccións subcutáneas semanalmente. Canakinumab é outro fármaco anti-IL-1 aprobado recentemente pola FDA e a Axencia Europea do Medicamento (EMA) para os pacientes de SCAP maiores de 2 anos. Nos pacientes de SMW, este fármaco controla eficazmente as manifestacións inflamatorias cunha inxección subcutánea cada 4 a 8 semanas. Debido á natureza xenética da enfermidade, cabe pensar que o bloqueo farmacolóxico de IL-1 deba manterse durante longos períodos de tempo ou mesmo para sempre.

---

## **2.4 Canto tempo durará a enfermidade?**

As SCAP son trastornos para sempre.

## **2.5 Cal é o prognóstico a longo prazo (evolución e desenlace previstos) da enfermidade?**

O prognóstico a longo prazo da SAFF é bo, pero a calidade de vida pode verse afectada polos episodios recorrentes de febre. Na síndrome de SMW, o prognóstico a longo prazo pode verse afectado pola amiloidose e a alteración da función renal. A xordeira tamén é unha complicación significativa a longo prazo. Os nenos con CINCA poden presentar alteracións no crecemento durante a evolución da enfermidade. Na enfermidade CINCA /ENIM, o prognóstico a longo prazo depende da intensidade da afectación neurolóxica, neurosensorial e articular. As artropatías hipertróficas poden desenvolver discapacidades importantes. En pacientes moi afectados poden presentar unha morte prematura. O tratamento con bloqueantes de IL-1 mellorou enormemente o prognóstico e calidade de vida dos pacientes con SCAP.

## **3. VIDA COTIÁ**

### **3.1 Como pode afectar a enfermidade á vida cotiá do neno e da súa familia?**

A calidade de vida pode verse afectada por episodios recorrentes de febre. Pode producirse un atraso considerable no diagnóstico correcto da enfermidade, o que pode incrementar a ansiedade dos proxenitores, así como a realización de procedementos médicos innecesarios.

### **3.2 Que ocorre coa escola?**

É esencial seguir coa educación nos nenos con enfermidades crónicas. Existen uns poucos factores que poden ocasionar problemas á hora de asistir á escola e, polo tanto, é importante explicar aos educadores as posibles necesidades do neno. Os proxenitores e os mestres deben facer todo o posible para permitir que o neno participe nas actividades escolares dun modo normal, para que o neno teña éxito académico e se sinta integrado na sociedade. A integración futura no mundo profesional

---

é esencial para o paciente novo e é un dos obxectivos do coidado global dos pacientes con enfermidades crónicas.

### **3.3 Que ocorre cos deportes?**

Practicar deportes é un aspecto esencial da vida cotiá dun neno san. Un dos obxectivos do tratamento é permitir que os nenos leven unha vida normal na medida do posible e non se consideren diferentes aos seus compañeiros. Polo tanto, todas as actividades poden realizarse segundo se toleren. Con todo, pode ser necesario restrinxir a actividade física ou estar en repouso na cama durante a fase aguda.

### **3.4 Que ocorre coa dieta?**

Non hai ningún consello específico referente á dieta. En xeral, o neno debe seguir unha dieta equilibrada e normal para a súa idade. Para o neno en crecemento, recoméndase unha dieta saudable e equilibrada con achega suficientes de proteínas, calcio e vitaminas.

### **3.5 Pode influír o clima na evolución da enfermidade?**

As baixas temperaturas poden desencadear os síntomas.

### **3.6 Pode vacinarse ao neno?**

Si, o neno pode e debe vacinarse segundo o calendario vacinal. Con todo, débese informar o médico responsable antes da administración de vacinas atenuadas, de modo que poida proporcionarse o consello adecuado baseándose en cada caso en particular.

### **3.7 Que ocorre coa vida sexual, o embarazo e a anticoncepción?**

Ata agora, non existe información dispoñible na literatura sobre este aspecto nos pacientes. Como regra xeral, do mesmo xeito que con outras enfermidades autoinflamatorias, é mellor planificar un embarazo para adaptar o tratamento de antemán debido aos posibles efectos secundarios dos fármacos biolóxicos sobre o feto.