



GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

TRABAJO DE FIN DE GRADO



Universidad de Valladolid

Autora: ALICIA HERNÁNDEZ VALLES

Tutelado por: José Antonio Garrote Adrados
Manuela del Caño Espinel

Grado en Medicina
Curso 2022-2023

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. Resumen/Abstract | 2 |
| 2. Introducción | 4 |
| 2.1 Concepto de enfermedad autoinflamatoria | 4 |
| 2.2 Aspectos generales de las enfermedades autoinflamatorias | 5 |
| 2.3 Introducción al síndrome VEXAS..... | 7 |
| 2.4 Justificación..... | 7 |
| 3. Objetivos | 8 |
| 4. Metodología | 8 |
| 5. Resultados | 9 |
| 5.1 Genética de las enfermedades autoinflamatorias | 9 |
| Enfermedades monogénicas..... | 10 |
| Otros modelos de herencia | 12 |
| 5.2 Enfermedades autoinflamatorias provocadas por mutaciones somáticas | 14 |
| Síndrome VEXAS..... | 14 |
| Síndrome de Schnitzler | 16 |
| 6. Conclusiones | 18 |
| 7. Bibliografía | 18 |

1. RESUMEN

Introducción: Las enfermedades autoinflamatorias (AID) son un grupo de patologías que se desencadenan por una regulación anormal del sistema inmunitario innato y que se manifiestan en una variedad de síntomas de inflamación sistémica. Sin embargo, este concepto de la enfermedad no es algo rígido y cerrado, si no, más bien un espectro en el que se entremezclan con otras enfermedades de carácter inmunológico. Además, son entidades poco frecuentes, cuyo diagnóstico puede ser complejo debido a la clínica tan variable y cuyo tratamiento está muy limitado por insuficiencia de datos.

Objetivo: Analizar la literatura existente acerca de la genética de las enfermedades autoinflamatorias, explicando los diferentes tipos de herencia descritos.

Métodos: Se ha realizado una revisión bibliográfica durante mayo de 2023, cuya principal fuente bibliográfica ha sido PubMed a través de una serie de descriptores relacionados con el tema a estudiar.

Resultados: Las AID son un grupo con una genética muy heterogénea, dentro del cual hay diferentes tipos de herencia desde las enfermedades monogénicas a modelos atípicos de herencia como pueden ser los mosaicismos o los síndromes multifactoriales. Dentro de las enfermedades monogénicas, a destacar: la FMF cuyo gen responsable es el MEFV, el TRAPS cuyo gen es TNFRSF1A, el HIDS cuyo gen es MVK y los CAPS por mutaciones en NLRP3. Además, se están realizando investigaciones estos últimos años sobre las AID adquiridas entre las que podemos encontrar un síndrome de reciente descripción como es el VEXAS producido por una mutación somática en UBA1, así como, el síndrome de Schnitzler entidad de la que se desconoce aún su genética.

Conclusión: La genética de las AID es un ámbito que está actualmente en desarrollo y que en el futuro va a ser un campo de trabajo importante, debido a que el entendimiento de esta nos va a permitir mejorar el manejo de estas enfermedades, así como el tratamiento y pronóstico de los pacientes.

ABSTRACT

Introduction: Autoinflammatory diseases (AID) are a group of pathologies that are triggered by an abnormal regulation of the innate immune system and that manifest in a variety of symptoms of systemic inflammation. However, this concept of the disease is not something rigid and closed, but rather a spectrum in which they are intermingled with other diseases of an immunological nature. In addition, they are rare entities, whose diagnosis can be complex due to the highly variable symptoms and whose treatment is very limited due to insufficient data.

Objective: To analyse the existing literature on the genetics of autoinflammatory diseases, explaining the different types of inheritance described.

Methods: A bibliographic review has been carried out during May 2023, whose main bibliographic source has been PubMed through a series of descriptors related to the topic to be studied.

Results: AIDs are a group with very heterogeneous genetics, within which there are different types of inheritance from monogenic diseases to atypical models of inheritance such as mosaicism or multifactorial syndromes. Among monogenic diseases, the following stand out: FMF whose responsible gene is MEFV, TRAPS whose gene is TNFRSF1A, HIDS whose gene is MVK and CAPS converted into NLRP3. In addition, research is being carried out in recent years on acquired AIDs, among which we can find a syndrome of recent description such as VEXAS produced by a somatic mutation in UBA1, as well as Schnitzler syndrome, an entity whose genetics are still unknown.

Conclusion: AID genetics is a field that is currently under development and that in the future will be an important field of work, because understanding it will allow us to improve the management of these diseases, as well as the treatment and prognosis of patients.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Concepto de enfermedad autoinflamatoria.

La historia de las enfermedades autoinflamatorias (AID) se remonta al momento en que se identificaron las causas genéticas subyacentes de las dos enfermedades autoinflamatorias monogénicas de mayor prevalencia a nivel mundial. En concreto, en los años 1997 y 1999 se logró identificar, respectivamente, las mutaciones en el gen MEFV, responsable de la fiebre mediterránea familiar (FMF), y las mutaciones en el gen TNFRSF1A, causantes del síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS). Estos descubrimientos científicos no solo supusieron un hito en la comprensión molecular de entidades previamente definidas en el ámbito clínico, sino que también allanaron el camino para la identificación de nuevas enfermedades autoinflamatorias que no habían sido previamente descritas desde el punto de vista clínico (1,2).

El término autoinflamación se refiere a un fenómeno que representa un subconjunto de los trastornos de desregulación inmunitaria, que se encuentra en rápido crecimiento y que están caracterizados por una activación excesiva de las células inmunitarias independientemente del desencadenante del antígeno, es decir, describe un grupo de enfermedades inflamatorias que se desencadenan por una regulación anormal del sistema inmunitario innato y que se manifiestan en una variedad de síntomas de inflamación sistémica. Sorprendentemente, la inflamación siempre es estéril y, por lo tanto, no hay patógenos involucrados. Asimismo, no se detectan autoanticuerpos ni células T específicas, en lo cual se diferencia de las enfermedades autoinmunes, que se caracterizan típicamente por la activación inmunitaria como resultado de la estimulación del receptor del antígeno debido a una pérdida de tolerancia al antígeno propio. Pero como la mayoría de las veces que se intenta categorizar a síndromes complejos, estas distinciones no tienen los límites completamente claros, de manera que en ocasiones la autoinflamación puede que conlleve una pérdida de tolerancia, y la autoinmunidad puede liberar mediadores que activen células inmunes a través de receptores no antigénicos (3,4).

Por lo tanto, muchos síndromes de desregularización inmunitaria suelen ser una combinación de estos dos fenómenos, como se ha demostrado al descubrir que el lupus eritematoso sistémico (LES) que se puede considerar una enfermedad "autoinmune clásica", tiene defectos de regulación inmunitaria en el sistema inmunitario innato, lo que ilustra las características inmunológicas superpuestas de

algunas enfermedades autoinflamatorias con las enfermedades autoinmunes clásicas y viceversa (1,3).

Como hemos dicho anteriormente que un papel muy importante en estas enfermedades lo tiene el sistema inmune innato, los componentes más importantes de este complejo multiproteico citosólico, los llamados inflamomas, que representan la primera línea de defensa frente a patógenos y la detección de señales de peligro en nuestro organismo (4). La activación del inflamoma lleva a la escisión de la prointerleucina (IL)-1 β y la secreción de IL-1 β activa que es una citocina proinflamatoria y es la que desencadena de que se produzca una inflamación sistémica además de síntomas sistémicos como son la anorexia y la fiebre (5,6).

Además de esta relación que tienen estos síndromes con la autoinmunidad que hemos expuesto anteriormente, hay un tercer factor que también está relacionado con ambas y este es la inmunodeficiencia.

Se ha reconocido, desde hace algún tiempo, que la desregulación inmunitaria es una característica frecuente de muchas inmunodeficiencias primarias (IDP). Y como explicábamos anteriormente, ocurre lo mismo en este caso, hay ocasiones en las que se borran los límites entre trastornos autoinflamatorios, autoinmunes e inmunodeficiencias resultado de mutaciones genéticas que afectan tanto a los componentes reguladores del sistema inflamatorio como a los componentes del sistema inmunológico. Por ejemplo, se descubrió que un grupo de pacientes con inmunodeficiencia de características CVID-like (common variable immunodeficiency) sufría de urticaria inducida por frío, que también es una característica de FCAS, un trastorno autoinflamatorio prototípico (7).

Por lo tanto, la clasificación de la enfermedad inmunológica debe plantearse como un continuo en el que se incluyen tanto síndromes autoinflamatorios, autoinmunes, como inmunodeficiencias, no como una clasificación fija y cerrada, si no, más bien un espectro en el que algunas de estas categorías comparten características entre sí.

2.2 Aspectos generales de las enfermedades autoinflamatorias.

Las enfermedades autoinflamatorias están en constante expansión y al comienzo se clasificaron según su clínica, pero recientemente se propuso una clasificación basada en los conocimientos moleculares obtenidos durante la última década que pretende reemplazar la clasificación inicial basada en las manifestaciones y que es opaca a la

genética, interrelaciones inmunológicas y terapéuticas que se han hecho evidentes últimamente que viene representada en la tabla a continuación (8).

| Molecular/immunologic classification of the autoinflammatory diseases | |
|---|---|
| IL-1 β activation disorders and other inflammasomopathies | Intrinsic: FCAS, MWS, NOMID/CINCA Extrinsic: FMF, PAPA, CRMO, Majeed syndrome, HIDS, recurrent hydatidiform mole, DIRA, DITRA, MKDS Complex/acquired: gout, pseudogout, fibrosing disorders, type 2 diabetes mellitus, Schnitzler syndrome, multiple sclerosis, Nakajo-Nimura syndrome, CANDLE syndrome, joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-associated lipodystrophy syndrome (JMP), alopecia areata |
| Nuclear factor kappa- β (NF-Kb) activation disorders | Crohn disease CAMPS Blau syndrome Guadeloupe periodic fever (FCAS2) |
| Protein folding disorders of the innate immune system | TRAPS Spondyloarthropathies |
| Complement disorders | aHUS AMD PFAPA |
| Cytokine signaling disorders | Cherubism |
| Macrophage activation disorders | Still disease, IJS Chediak-Higashi syndrome Griscelli syndrome X-linked lymphoproliferative syndrome Hermansky-Pudlak syndrome FHLH Secondary HLH Atherosclerosis |
| Miscellaneous | Atopic dermatitis Psoriasis Gout Diabetes Vitiligo Rosacea (cathelicidins) Behçet disease |

Data from Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, et al. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of auto-inflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27:621–68.

Respecto a la epidemiología son enfermedades muy poco prevalentes, siendo la más frecuente de herencia recesiva la FMF y de las de herencia dominante TRAPS. A pesar de esta baja frecuencia, la intensidad y alta recurrencia de los síntomas afectan de forma muy importante a la calidad de vida de los pacientes, además de que debido a la baja prevalencia no se sospecha habitualmente y los pacientes suelen ser sometidos a numerosas pruebas antes de llegar a un diagnóstico certero. (9)

En lo que respecta al diagnóstico, debido a la superposición de síntomas y la expresividad variable, en muchos casos es difícil un diagnóstico puramente clínico de enfermedades autoinflamatorias, pero es imprescindible un diagnóstico temprano y definitivo ya que puede mejorar en gran medida la calidad de vida de muchos pacientes por ello, los métodos de genética molecular se han convertido en una parte importante del proceso de diagnóstico. Con el desarrollo de la secuenciación de próxima generación (NGS), el diagnóstico genético de pacientes con enfermedades autoinflamatorias ha mejorado significativamente. (10)

Por último, el tratamiento está muy limitado y se tienen pocos datos debido a que la rareza de estas enfermedades y la experiencia clínica escasa ha obstaculizado el desarrollo de un consenso para las pautas de tratamiento(11). Por ello se están centrando los estudios en la genética de estas enfermedades de manera que se pueda aplicar al tratamiento y mejorarlo.

2.3 Introducción al síndrome VEXAS.

El síndrome VEXAS es una enfermedad autoinflamatoria sistémica que se ha identificado recientemente, en 2020, y que se adquiere a través de una mutación somática, por lo que ocurre en la edad adulta avanzada, a diferencia de la mayoría de las enfermedades autoinflamatorias que suelen ser durante la niñez o adultez temprana, y tiene varias características hematoinflamatorias (12).

VEXAS es un acrónimo de: vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic. Estas son palabras que representan características clave del síndrome, ya que se observan vacuolas en células progenitoras mieloides y eritroides de aspirados de médula ósea. La enzima E1 se refiere a la enzima activadora de ubiquitina codificada por UBA1, que es un gen ligado al cromosoma X. Las mutaciones en UBA1 son de linaje restringido a las células mieloides y dan como resultado una enfermedad autoinflamatoria. Finalmente, esta enfermedad se presenta tarde en la vida como resultado de mutaciones somáticas en precursores hematopoyéticos como ya hemos dicho anteriormente (13).

2.4 Justificación.

El estudio de la genética de las enfermedades en general está siendo un objeto de desarrollo importante en los últimos años y en el que cada vez se está explorando más a fondo. Por otro lado, las enfermedades autoinflamatorias son una materia cuyo estudio está en auge en este momento, por lo tanto, es vital comprender la genética de estas patologías ya que podría tener varias implicaciones clínicas. Por un lado, podría proporcionar información para mejorar la identificación temprana de personas en riesgo de desarrollar estas enfermedades, permitiendo una intervención preventiva o un seguimiento más estrecho. Además, podría facilitar el desarrollo de terapias personalizadas y dirigidas, teniendo en cuenta la variabilidad genética de los pacientes.

Asimismo, el estudio de la genética de las enfermedades autoinflamatorias contribuirá a ampliar el conocimiento sobre los procesos inflamatorios en general, ya que muchos de los genes identificados están involucrados en vías inflamatorias comunes.

3. OBJETIVOS

- Realizar una revisión bibliográfica de la literatura científica existente de manera general sobre los avances en la comprensión de la genética de las enfermedades autoinflamatorias.
- Describir los diferentes tipos de herencia de estas enfermedades.
- Describir los genes implicados en las principales enfermedades autoinflamatorias monogénicas, así como las manifestaciones clínicas que producen.
- Identificar los genes y variantes genéticas asociadas a el síndrome VEXAS y otras patologías que están relacionadas con éste en el ámbito genético, como puede ser el síndrome de Schnitzler, explicando la repercusión que tienen estas variantes en las manifestaciones clínicas y el pronóstico.

4. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica durante el mes de mayo de 2023, en la que las fuentes bibliográficas o motores de búsqueda utilizados para dicho estudio han sido únicamente PubMed de donde se han extraído diferentes artículos.

En cuanto a los términos de búsqueda, se utilizaron los siguientes descriptores MeSH (Medical Subject Headings):

“Autoinflammatory diseases” “Autoinflammatory syndromes” “diagnostic” “VEXAS syndrome” “genetics” “Schnitzler syndrome” “heredity” “genes”

Además, se han combinado las palabras anteriores junto con los operadores booleanos “AND” para recuperar sólo los registros que incluyen los términos introducidos y “OR” para recuperar los registros que contienen cualquiera, con el objetivo de que se obtuviese la mayor cantidad de referencias adecuadas a nuestra búsqueda.

En cuanto a los criterios de selección, no ha habido ningún tipo de restricción de fecha ni tipo de estudio y se han incluido artículos en los idiomas español, inglés y alemán. De los cuales se revisaron los apartados pertinentes a nuestro tema de estudio y en los casos necesarios los artículos completos.

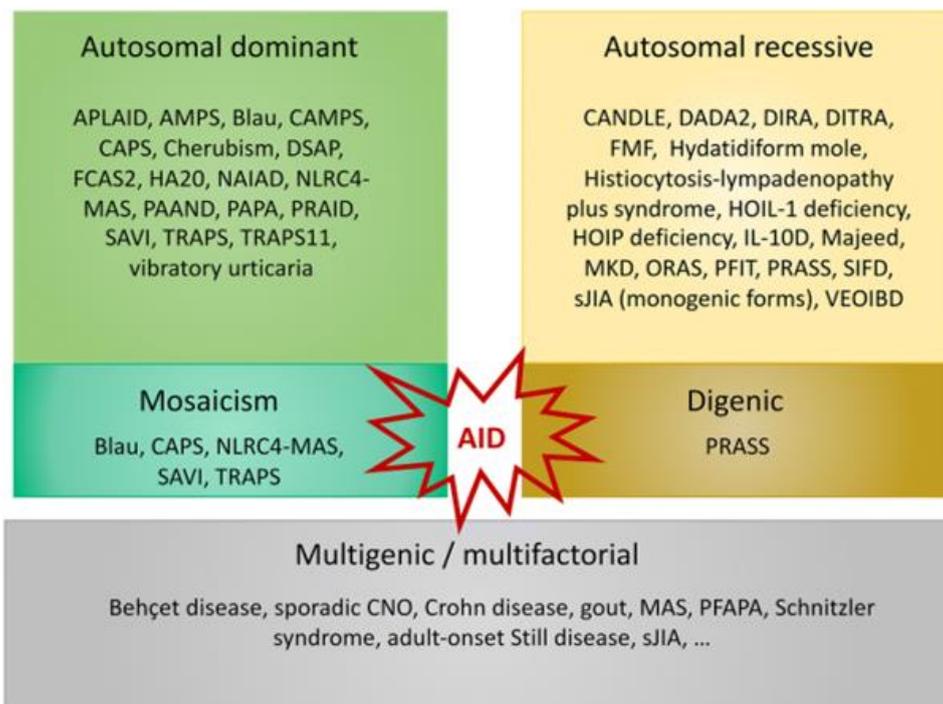
5. RESULTADOS

5.1 Genética de las enfermedades autoinflamatorias.

Como ya hemos comentado anteriormente, el grupo de las enfermedades autoinflamatorias (AID) es un grupo muy heterogéneo, ocurre por lo tanto lo mismo con su genética.

Al comienzo del estudio de estas enfermedades, se enfocaron principalmente en las enfermedades monogénicas clásicas como la FMF y TRAPS, pero desde entonces, y gracias al uso cada vez mayor de la secuenciación de próxima generación (NGS) en la práctica clínica habitual, se han identificado otros 16 genes autoinflamatorios, incluidas más de 1000 variantes de secuencia. Además, se ha descubierto que existen modos atípicos de herencia y la contribución de factores epigenéticos también se ha revelado (14,15).

Figura1: Modo de transmisión de herencia asociado a cada AID



Jéru I. Update on the Genetics of Autoinflammatory Disorders. Curr Allergy Asthma Rep. 2019 Jul 18;19(9):41. doi: 10.1007/s11882-019-0874-2. PMID: 31321571.

ENFERMEDADES MONOGÉNICAS

Hay una gran cantidad de enfermedades autoinflamatorias monogénicas pero nos vamos a centrar en las que han sido más extensamente estudiadas y mejor definidas patogénicamente que son: la fiebre mediterránea familiar (FMF), el síndrome de fiebre periódica asociado al receptor TNF (TRAPS), el síndrome de hiperinmunoglobulina D/deficiencia de mevalonato cinasa (HIDS/MKD) y síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS) dentro del cual se incluye la forma más leve; el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS), otra forma intermedia; síndrome de Muckle-Wells (MWS) y por último la presentación más grave; síndrome neurológico, cutáneo y articular infantil crónico (CINCA) (16).

- **La fiebre mediterránea familiar (FMF).** Es un trastorno de herencia autosómica recesiva, el cual se produce por una mutación en el gen MEFV, descubierta en 1997, que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13.3) y que codifica el producto de la proteína pirina del inflamasoma. La función normal de la pirina es controlar la inflamación al desactivar la respuesta inmune, en consecuencia, las mutaciones en MEFV que permiten una conformación activa del inflamasoma de pirina independiente de la actividad de RhoA dan como resultado FMF (2,3,17).

Clínicamente hay dos fenotipos: la tipo 1 se caracterizan por episodios de fiebres que duran de 3h a 4 días y por serositis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y, rara vez, pericarditis. Sin embargo, la complicación más grave es la amiloidosis, que puede provocar insuficiencia renal. La FMF tipo 2 también se caracteriza por amiloidosis como primera manifestación clínica (2,9).

cabe señalar también que la FMF tiene relación con otras enfermedades inflamatorias, como la esclerosis múltiple (Las mutaciones de pirina se encuentran unas 3,5 veces más en los pacientes con EM que en los controles sanos). Además, Investigaciones genéticas sobre la enfermedad de Behçet y FMF sugieren que el gen MEFV mutado es un gen susceptible probable para la enfermedad de Behçet (2).

- **El síndrome de fiebre periódica asociado al receptor del TNF (TRAPS).** Pertenece al grupo de AIDs no relacionadas con el inflamasoma, a diferencia de la FMF. Es una entidad de herencia autosómica dominante, que se produce por una mutación, descubierta en 1999, en la superfamilia del receptor TNF miembro 1A (TNFRSF1A), gen en la región 12p13 que codifica el receptor TNF de 55 kDa (2,3,9).

Se caracteriza por episodios de fiebre periódica asociado con dolor y erupción en las articulaciones, los músculos y el abdomen (3).

En cuanto el mecanismo patogénico de esta enfermedad sigue siendo objeto de debate ya que TRAPS podría tratarse de un ejemplo en el que, en un primer momento, debido a la naturaleza inmunitaria del gen implicado, es invocar vías inmunitarias relacionadas con el propio gen. Sin embargo, estudios posteriores revelan que el defecto puede no deberse a una función alterada de la vía del TNF, sino más bien a una respuesta proteica desplegada (UPR) inducida por la proteína anormal que se acumula en el retículo endoplasmático. Esta UPR consiste en un sistema complejo del que forman parte vías inflamatorias (incluidos inflamasomas e interferones), lo cual podría explicar que se produzca esta entidad que además imita la presentación clínica de inflamasomopatías e interferonopatías (3).

- **El síndrome de hiperinmunoglobulina D/deficiencia de mevalonato quinasa (HIDS/MKD).** Es un cuadro de herencia AR causado por mutaciones en el gen MVK (localizado en 12q24). La mutación conduce a una reducción de la actividad de la mevalonato quinasa que es una enzima del peroxisoma involucrado en las vías de metabolización del colesterol. Se han descubierto más de 100 mutaciones (2,9). La variante V377I es la más frecuente (50 % de los pacientes con HIDS), pero la presencia de esta mutación en homocigosis se asocia con fenotipos clínicos de HIDS leves o asintomáticos, frente a los casos que presentan esta variante en heterocigosis compuesta con otra variante, especialmente con aquellas asociadas a la producción de Aciduria Mevalónica (otro fenotipo asociado a alteraciones en el gen MVK (18).

Se caracteriza por fiebre periódica, dolor abdominal, artralgia/artritis y niveles elevados de IgD. La MVK es importante en la síntesis de isoprenoides, por lo tanto, su mutación se cree que hace a la enzima más sensible a la temperatura lo que provoca que la fiebre conduzca a la pérdida de la actividad enzimática, una mayor desregulación de los isoprenoides y, por lo tanto, más inflamación, reducción de la síntesis de colesterol, acumulación de ácido mevalónico en plasma y orina y fiebre en un ciclo de retroalimentación (3).

- **Síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS).** Son un grupo de enfermedades autosómicas dominantes causadas por mutaciones de ganancia de función en el gen NLRP3 (también llamado CIAS1 o PYPAF) ubicado en el cromosoma 1q44 que codifica para la criopirina, una proteína crucial del inflamasoma que activa directamente la IL-1 β (2,19).

Como ya hemos explicado anteriormente dentro de este grupo hay 3 formas distintas que se diferencian por su gravedad clínica. El FCAS se caracteriza por breves episodios inflamatorios recurrentes con síntomas como fiebre, erupción similar a la urticaria, conjuntivitis, dolor de cabeza, artralgia y/o artritis y fatiga, que se desencadenan generalmente por exposición generalizada a bajas temperaturas o cambios bruscos de temperatura y que disminuyen espontáneamente. El MWS se caracteriza por además de los síntomas típicos del FCAS, los pacientes suelen manifestar también episcleritis, sordera neurosensorial y amiloidosis secundaria hasta en un 25% de los casos. Y por último CINCA que comienza los primeros días de vida y se caracteriza por *rash* persistente, uveítis, papiledema, atrofia del nervio óptico que conduce a la ceguera, atrofia cerebral, retraso mental, aumento de la presión intracraneal, ventriculomegalia, meningitis aséptica crónica y osteoartropatía deformante característica, además de que también hay mayor riesgo de amiloidosis. Mientras que FCAS y MWS están asociados a una herencia familiar, CINCA se produce de forma esporádica, probablemente es debido a que los pacientes a consecuencia de su gravedad clínica no llegan a ser capaces de reproducirse (1,19).

OTROS MODELOS DE HERENCIA

Aunque la mayoría de las AID son autosómicas recesivas o autosómicas dominantes, los avances recientes han mostrado modos de herencia atípicos en varias entidades clínicas (15):

- **Antiguos genes con nuevos modos de herencia.** Se han descubierto que algunos genes que se asociaban a una determinada AID monogénica han demostrado ser responsables de otra entidad clínica con un modo de herencia diferente. Como por ejemplo ocurre con el MEFV que es el gen de la FMF, una enfermedad autosómica recesiva y recientemente, se ha demostrado que este gen también es responsable de una dermatosis neutrofílica crónica de herencia dominante llamada PAAND (autoinflamación asociada a pirina con dermatosis neutrofílica) (15,20). También ocurre algo parecido con el gen MVK causante de un síndrome recesivo que es el MKD y que recientemente se relaciona con una forma autosómica dominante de poroqueratosis (21).
- **Herencia digenética.** Lo primero explicar que esto es un mecanismo que ocurre cuando se necesita la interacción de 2 genes distintos para que se

produzca un fenotipo, es decir, mutaciones en al menos una copia de cada gen. El primer ejemplo en las AID con este tipo de herencia ha sido en el síndrome de CANDLE que se clasifica como un síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma (PRAAS) (22).

- **AID genéticamente complejas.** Las enfermedades monogénicas por lo general demuestran herencia mendeliana y son causadas por variantes genéticas altamente penetrantes de un solo gen. Por el contrario, las enfermedades genéticamente complejas surgen de una combinación de múltiples factores genéticos y ambientales. Algunos ejemplos de estas patologías son: el síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical (PFAPA), la osteomielitis multifocal crónica recurrente (CRMO), la enfermedad de Behçet y la artritis sistémica, además, ha sido mediante el estudio de muchas de ellas en las que se ha visto anomalías inmunitarias tanto innatas como adaptativas, borrando la línea entre autoinflamación y autoinmunidad. Una de las que fueron primeras en ser bien estudiadas a nivel genético fue la enfermedad de Behçet, se continúan ampliando la lista de genes conocidos de susceptibilidad a BD, aunque el mayor factor de riesgo para BD sigue siendo la molécula de antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I, HLA-B51. Sin embargo estudios más recientes demuestran que el papel del locus HLA de clase I en BD se extiende más allá de HLA-B*51 (15,23).
- **Mosaicismos/mutaciones somáticas.** El mosaicismo se define por la presencia de dos o más poblaciones de células con diferente contenido genético en un individuo que puede producirse por una mutación post-cigoto, que puede ser durante el desarrollo embrionario o tras nacer. Esta mutación poscigótica se llama variante *de novo*, ya que está ausente en los progenitores. Cuando el evento mutacional se restringe a las células somáticas, el fenómeno se denomina mosaicismo somático y si afecta a las gónadas se llama mosaicismo gonadal. El primer que se observó en las AID fue un mosaicismo somático con mutaciones en NLRP3 en un paciente con CAPS. Aunque la frecuencia de células mutantes NLRP3 suele ser similar en todos los tejidos analizados, recientemente se han informado varios casos de mosaicismo somático NLRP3 restringido al linaje mieloide. Estos pacientes presentan un CAPS de inicio tardío a diferencia de pacientes con mosaicismo generalizado. Actualmente, varias decenas de pacientes han sido identificados con mosaicismo somático en diferentes genes implicados en las AID monogénicas.

Además, el mosaicismo gonadal también se ha informado en varios AID, incluidos CAPS, TRAPS, síndrome de Blau y haploinsuficiencia de A20 (7,15). Asimismo, sobre las mutaciones somáticas vamos a hablar más en el próximo punto ya que vamos a desarrollar el síndrome de VEXAS y otros síndromes relacionados.

5.2 Enfermedades autoinflamatorias provocadas por mutaciones somáticas.

Al igual que con la mayoría de los trastornos mendelianos, la mayor parte de la investigación hasta la fecha se ha centrado en la identificación de mutaciones heredadas de línea germinal como causa de las enfermedades autoinflamatorias. Mientras que en otros campos como las neoplasias y tumorigénesis se sabe del papel importante de las mutaciones somáticas, su labor en las células no cancerosas es algo que todavía es bastante desconocido. Pero recientemente se han comenzado a estudiar el efecto de las mutaciones somáticas en el campo de las AID (24,25).

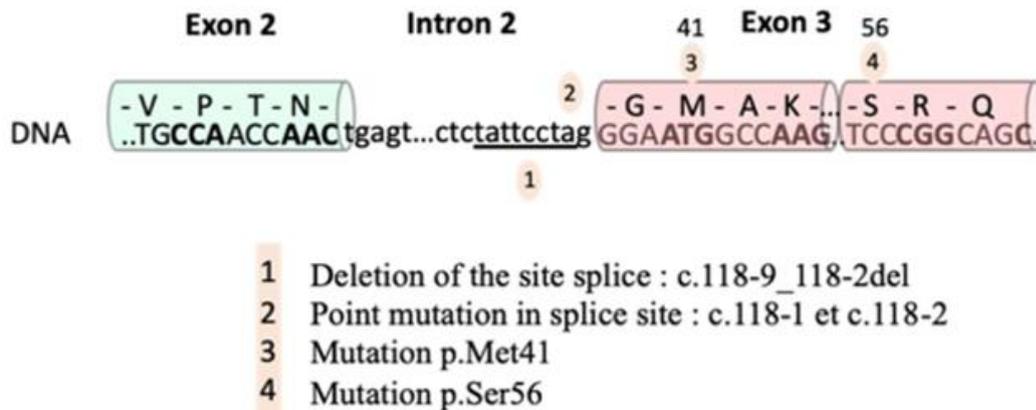
Las mutaciones somáticas son aquellas que no se heredan de un progenitor, sino que se introducen durante la vida del individuo como resultado de un defecto en la replicación del ADN o una agresión ambiental y cualquier célula que proceda de esta, heredará la mutación. Si bien no se cree que la mayoría de las mutaciones somáticas den como resultado un fenotipo, un pequeño número tiene un impacto en la biología celular. Las mejoras en la tecnología de secuenciación han permitido a los investigadores y médicos detectar mutaciones somáticas en varios tipos de tejidos, especialmente en la sangre (25,26). A continuación, expondremos algunos ejemplos de este tipo de AID producidas por mutaciones somáticas.

SÍNDROME VEXAS

El síndrome VEXAS como ya hemos introducido antes es una enfermedad monogénica de la edad adulta causada por mutaciones somáticas en UBA1 en células progenitoras hematopoyéticas (13). El UBA1 es un gen implicado en el sistema de ubiquitinación de proteínas que se encuentra localizado en el cromosoma X, ocurre exclusivamente en hombres, excepto en mujeres con monosomía X concomitante, por lo que se sugirió que el segundo alelo femenino del cromosoma X protege contra la acción perjudicial del alelo UBA1 mutado (13,27).

Las 3 mutaciones más frecuentes afectan a la metionina 41 del exón 3 de UBA1: p.M41T (c.122T>C), p.M41V (c.121A>G) y p.M41L (c.121A>C). Luego, se han informado otras mutaciones, como mutaciones en la región de empalme en el exón 3 (c.118-2A>C y c.118-1G>C) y (c.118-9_118-2del), así como una mutación que afecta al codón 56 (c.167C>T) en un paciente con un síndrome clínico menos marcado (27,28).

Figura 2: Mutaciones en el gen UBA1 asociadas al síndrome VEXAS



Templé M, Duroyon E, Croizier C, Rossignol J, Huet T, Friedrich C, Zalmi L, Priollet P, Hayem G, Tournillhac O, Le Guenno G, Hermine O, Terrier B, Kosmider O. Atypical splice-site mutations causing VEXAS syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 1;60(12):e435-e437. doi: 10.1093/rheumatology/keab524. PMID: 34213531.

Clinicamente el síndrome de VEXAS se describe principalmente en hombres con un inicio progresivo de la enfermedad después de los 50 años de edad y su presentación clínico-biológica es muy heterogénea. Típicamente, los pacientes con VEXAS presentan una enfermedad inflamatoria sistémica con episodios de fiebre, afectación de pulmones, piel, vasos sanguíneos y articulaciones. La mayoría de los pacientes presentan los signos clínicos característicos de enfermedades inflamatorias como el síndrome de Sweet, la periarteritis nodosa y la policondritis recurrente. Desde un punto de vista hematológico, desarrollan citopenias y, en particular, anemia macrocítica, síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple y trastornos tromboembólicos. Además, un estudio ha mostrado que variantes genéticas específicas están asociadas a una representación clínica característica, de modo que los pacientes con la variante Leu (p.M41L) tenían más probabilidades de ser diagnosticados con el síndrome de Sweet, los pacientes con las variantes Thr (p.M41T) tenían más probabilidades de una enfermedad ocular inflamatoria y aquellos con la variante Val tenían menos probabilidades de desarrollar condritis del oído. Asimismo, la mutación (c.121A > G, Met41Val) se asoció con el peor pronóstico de los tres mientras que la mutación UBA1 p. Met41Leu se asoció con un mejor pronóstico (29).

Por último, en cuanto al tratamiento del VEXAS, decir que es un síndrome que no responde bien a el tratamiento convencional y se describe como una enfermedad de mal pronóstico y que requiere el uso de glucocorticoides a dosis elevadas. Los datos existentes sobre tratamiento son escasos y retrospectivos. Se muestran resultados alentadores para el tratamiento con azacitidina: se informó una respuesta a la azacitidina en dos pacientes con VEXAS, ambos con una mutación en DNMT3A. Además, el uso de los fármacos biológicos antagonistas de JAK parece ser una vía terapéutica prometedora, y se ha visto que ruxolitinib es el más eficaz. Por último la evaluación de la eficacia del trasplante alogénico de médula ósea en el síndrome VEXAS se describe también como prometedora pero requerirá una evaluación estricta del balance beneficio/riesgo para el paciente debido a la alta mortalidad de esta opción terapéutica (27).

SÍNDROME DE SCHNITZLER

El síndrome de Schnitzler (SchS) es un trastorno autoinflamatorio sistémico raro de inicio en adultos que, al igual que el síndrome VEXAS, tiene características reumatológicas y hematológicas. Sin embargo, a diferencia del síndrome VEXAS, la base genética del SchS sigue siendo desconocida pese haberse descrito el primer caso de esta enfermedad en 1972 (25,30).

En cuanto a su etiología como hemos dicho no se ha identificado aun ningún gen causante, pero hay pistas sobre los mecanismos moleculares que podrían ser relevantes para la patogénesis de la enfermedad. Fenotípicamente hay una gran similitud con NLRP3-AID, eso unido a el hecho de que recientemente se hayan identificado formas adquiridas de NLRP3-AID sugiere que mecanismos similares podrían ser responsables de algunos casos de SchS. Sin embargo, se han realizado varios estudios en los que no se han encontrado en pacientes con este síndrome ninguna mutación en NLRP3, lo mismo ha ocurrido para el gen UBA1 del VEXAS que tampoco se ha encontrado mutaciones en pacientes con SchS (20,31). También se ha estudiado la relación que puede tener con la macroglobulinemia de Waldenström, y si bien puede tener un papel en la patogenia de SchS, este no parece ser un mecanismo universal. Por último, lo mismo ocurre con los estudios que se han realizado sobre el papel de la paraproteína IgM en sí, que sigue sin estar claro (20).

Para el diagnóstico de esta patología son necesarios una serie de criterios llamados criterios de Strasbourg, de las cuales las dos características principales y obligatorias

son la detección de paraproteína IgM (o menos comúnmente IgG) y la presencia de erupción urticaria crónica además de otra serie de criterios menores (25).

En cuanto al tratamiento, SchS tiene una excelente respuesta a la inhibición de IL-1 lo cual también lo asimila a NLRP3-AID. Previamente a la disponibilidad de agentes bloqueadores de IL-1, los pacientes fueron tratados con numerosas terapias, incluidos corticoesteroides y antihistamínicos, que no dieron buenos resultados. La inhibición de IL-1 ha cambiado drásticamente el tratamiento del síndrome de Schnitzler. Entre los tres medicamentos que bloquean la IL-1, la anakinra es la más recetada, seguida de canakinumab y riloncept. Además, El bloqueo de IL-6 puede ofrecer una opción de tratamiento alternativa en particular, puede ser una opción en pacientes que fallan en el bloqueo de IL-1 (30,31).

Tabla 2: Tabla de comparación de las principales enfermedades autoinflamatorias.

| NOMBRE | GRUPO DE AID | GEN | HERENCIA |
|---|--|---|--|
| Fiebre mediterránea familiar (FMF) | Enfermedades autoinflamatorias asociadas a pirina (PAAD) | MEFV | AR Algunos casos AD dependiente de la dosis de genes. |
| El síndrome de fiebre periódica asociado al receptor del TNF (TRAPS). | Enfermedades autoinflamatorias asociadas al TNF, plegamiento de proteínas | TNFRSF1A | AD. Mutaciones espontáneas, con algunos grupos familiares. |
| El síndrome de hiperinmunoglobulina D/deficiencia de mevalonato quinasa (HIDS/MKD). | Deficiencia de mevalonato quinasa (MKD) | MVK | AR. Algunos casos con una sola mutación encontrada. |
| FCAS (NLRP3-AID-leve) | Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS). Enfermedades autoinflamatorias asociadas a NLRP3 (NLRP3-AID) | NLRP3 | AD. Muchos grupos familiares que abarcan generaciones. Algunos pacientes con mutaciones espontáneas |
| MWS (NLRP3-AID-moderada) | | | AD. Mutaciones espontáneas y algunos grupos familiares con MWS que abarcan generaciones. |
| NOMID/CINCA (NLRP3-AID-severe) | | | AD. La mayoría de los casos se deben a mutaciones espontáneas. Muy pocos casos familiares. |
| Síndrome VEXAS | Enfermedades autoinflamatorias adquiridas | UBA1 (mutaciones somáticas en linaje mieloide) | |
| Síndrome de Schnitzler | | Actualmente desconocido | |

6. CONCLUSIONES

El campo de la genética es un ámbito que está en plena explosión de desarrollo, con la aparición de las nuevas técnicas de secuenciación lo que nos está permitiendo expandir el conocimiento que tenemos de muchas enfermedades y con ello la mejora en su diagnóstico, tratamiento, pronóstico y manejo.

En el ámbito de las enfermedades autoinflamatorias, que se encuentra a su vez en auge, está siendo especialmente importante para la comprensión de su etiopatogenia y además permitiendo el descubrimiento de nuevas enfermedades o como categorizarlas mejor, como ha ocurrido recientemente con el síndrome VEXAS, lo que, asimismo, ha permitido que se profundice más en el estudio de las enfermedades adquiridas que se producen por mutaciones somáticas. Este campo de las mutaciones somáticas es un territorio que prácticamente está inexplorado y va a permitir la realización de numerosos estudios en el futuro, como se ha visto con el síndrome de Schnitzler, el cual aún no tiene una mutación concreta detectada.

Además de todo esto, el estudio de estas enfermedades autoinflamatorias nos va a permitir conocer más acerca del sistema inmune y todas las patologías que estén relacionadas con este, por lo tanto, todo esto puede hacer que haya grandes avances en medicina en un futuro.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: Concept and clinical manifestations. *Clinical Immunology*. 1 de junio de 2013;147(3):155-74.
2. Azizi G, Khadem Azarian S, Nazeri S, Mosayebian A, Ghiasy S, Sadri G, et al. Monogenic Auto-inflammatory Syndromes: A Review of the Literature. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. diciembre de 2016;15(6):430-44.
3. Rood JE, Behrens EM. Inherited Autoinflammatory Syndromes. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2022;17(1):227-49.
4. Meier-Schiesser B, French LE. Autoinflammatory syndromes. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2021;19(3):400-26.
5. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The Inflammasome: A Molecular Platform Triggering Activation of Inflammatory Caspases and Processing of proIL- β . *Molecular Cell*. 1 de agosto de 2002;10(2):417-26.
6. Rubartelli A. Autoinflammatory diseases. *Immunology Letters*. 1 de octubre de 2014;161(2):226-30.

7. Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management. *J Clin Pathol*. enero de 2017;70(1):1-8.
8. Abramovits W, Oquendo M. Introduction to autoinflammatory syndromes and diseases. *Dermatol Clin*. julio de 2013;31(3):363-85.
9. Pamela HS. Enfermedades auto inflamatorias (EAI) en pediatría. *Rev Med Clin Condes*. 1 de julio de 2012;23(4):473-83.
10. Schnappauf O. [Genetic diagnostics of autoinflammatory diseases]. *Z Rheumatol*. septiembre de 2020;79(7):611-23.
11. Haar N ter, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 de mayo de 2013;72(5):678-85.
12. Zeeck M, Kötter I, Krusche M. VEXAS-Syndrom. *Z Rheumatol*. 2022;81(9):782-6.
13. Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood*. 1 de julio de 2021;137(26):3591-4.
14. Touitou I. Inheritance of autoinflammatory diseases: shifting paradigms and nomenclature. *J Med Genet*. junio de 2013;50(6):349-59.
15. Jéru I. Update on the Genetics of Autoinflammatory Disorders. *Curr Allergy Asthma Rep*. 18 de julio de 2019;19(9):41.
16. Soriano A, Soriano M, Espinosa G, Manna R, Emmi G, Cantarini L, et al. Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide. *Front Immunol*. 2020;11:865.
17. Andrade LEC. Future perspective for diagnosis in autoimmune diseases. *An Acad Bras Cienc*. septiembre de 2009;81(3):367-80.
18. Houten SM, van Woerden CS, Wijburg FA, Wanders RJA, Waterham HR. Carrier frequency of the V377I (1129G>A) MVK mutation, associated with Hyper-IgD and periodic fever syndrome, in the Netherlands. *Eur J Hum Genet*. febrero de 2003;11(2):196-200.
19. Caso F, Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Costa L, Atteno M, et al. Monogenic Autoinflammatory Syndromes: State of the Art on Genetic, Clinical, and Therapeutic Issues. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:513782.
20. Kacar M, Pathak S, Savic S. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 1 de noviembre de 2019;58(Suppl 6):vi31-43.
21. Zhang SQ, Jiang T, Li M, Zhang X, Ren YQ, Wei SC, et al. Exome sequencing identifies MVK mutations in disseminated superficial actinic porokeratosis. *Nat Genet*. octubre de 2012;44(10):1156-60.
22. Brehm A, Liu Y, Sheikh A, Marrero B, Omoyinmi E, Zhou Q, et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest*. 125(11):4196-211.

23. Ombrello MJ. Advances in the genetically complex autoinflammatory diseases. *Semin Immunopathol.* julio de 2015;37(4):403-6.
24. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med.* 31 de diciembre de 2020;383(27):2628-38.
25. Poulter JA, Savic S. Genetics of somatic auto-inflammatory disorders. *Semin Hematol.* octubre de 2021;58(4):212-7.
26. Sikora KA, Wells KV, Bolek EC, Jones AI, Grayson PC. Somatic mutations in rheumatological diseases: VEXAS syndrome and beyond. *Rheumatology (Oxford).* 3 de agosto de 2022;61(8):3149-60.
27. Templé M, Kosmider O. VEXAS Syndrome: A Novelty in MDS Landscape. *Diagnostics (Basel).* 29 de junio de 2022;12(7):1590.
28. Templé M, Duroyon E, Croizier C, Rossignol J, Huet T, Friedrich C, et al. Atypical splice-site mutations causing VEXAS syndrome. *Rheumatology.* 1 de diciembre de 2021;60(12):e435-7.
29. Al-Hakim A, Savic S. An update on VEXAS syndrome. *Expert Review of Clinical Immunology [Internet].* 26 de diciembre de 2022 [citado 23 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1744666X.2023.2157262>
30. Chu CQ. Schnitzler syndrome and Schnitzler-like syndromes. *Chin Med J (Engl).* 20 de mayo de 2022;135(10):1190-202.
31. Al-Hakim A, Mistry A, Savic S. Improving Diagnosis and Clinical Management of Acquired Systemic Autoinflammatory Diseases. *J Inflamm Res.* 2022;15:5739-55.

GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



AUTORA: Alicia Hernández Valles

TUTORES: José Antonio Garrote Agrados y Manuela del Caño Espinel



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinflamatorias (AID) son un grupo de patologías que se desencadenan por una regulación anormal del sistema inmunitario innato y que se manifiestan en una variedad de síntomas de inflamación sistémica. Sin embargo, este concepto de la enfermedad no es algo rígido y cerrado, si no, más bien un espectro en el que se entremezclan con otras enfermedades de carácter inmunológico.

Además, son entidades poco frecuentes, cuyo diagnóstico puede ser complejo debido a la clínica tan variable y cuyo tratamiento está muy limitado por insuficiencia de datos.



OBJETIVOS

- Describir los diferentes tipos de herencia de estas enfermedades.
- Describir los genes implicados en las principales enfermedades autoinflamatorias monogénicas
- Identificar los genes y variantes genéticas asociadas a el síndrome VEXAS y otras patologías relacionadas.



MÉTODOS

Revisión de artículos científicos con una serie de descriptores cuya principal fuente bibliográfica ha sido PubMed.



RESULTADOS

Figura 1: Modo de transmisión de herencia asociado a cada AID.

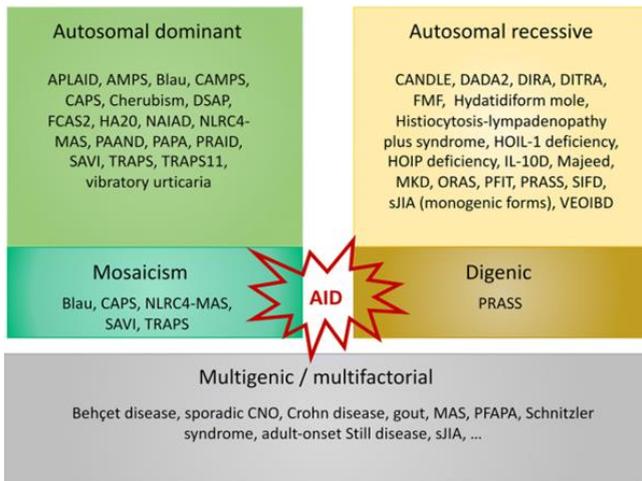
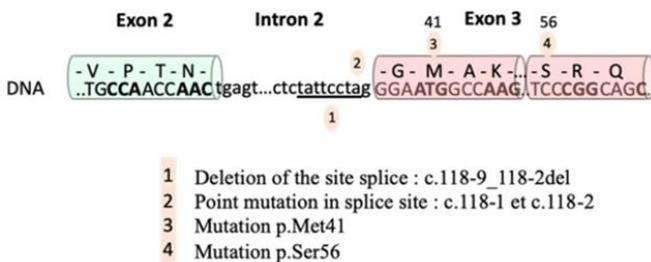


Tabla 1: Tabla de comparación de las principales enfermedades autoinflamatorias.

| NOMBRE | GRUPO DE AID | GEN | HERENCIA |
|---|--|--|--|
| Fiebre mediterránea familiar (FMF) | Enfermedades autoinflamatorias asociadas a pirina (PAAD) | MEFV | AR Algunos casos AD dependiente de la dosis de genes. |
| El síndrome de fiebre periódica asociado al receptor del TNF (TRAPS). | Enfermedades autoinflamatorias asociadas al TNF, plegamiento de proteínas | TNFRSF1A | AD. Mutaciones espontáneas, con algunos grupos familiares. |
| El síndrome de hiperinmunoglobulina D/deficiencia de mevalonato quinasa (HIDS/MKD). | Deficiencia de mevalonato quinasa (MKD) | MVK | AR. Algunos casos con una sola mutación encontrada. |
| FCAS (NLRP3-AID-leve) | Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS). Enfermedades autoinflamatorias asociadas a NLRP3 (NLRP3-AID) | NLRP3 | AD. Muchos grupos familiares que abarcan generaciones. Algunos pacientes con mutaciones espontáneas |
| MWS (NLRP3-AID-moderada) | | | AD. Mutaciones espontáneas y algunos grupos familiares con MWS que abarcan generaciones. |
| NOMID/CINCA (NLRP3-AID-severe) | | | AD. La mayoría de los casos se deben a mutaciones espontáneas. Muy pocos casos familiares. |
| Síndrome VEXAS | Enfermedades autoinflamatorias adquiridas | UBA1 (mutaciones somáticas en linaje mielóide) | |
| Síndrome de Schnitzler | | Actualmente desconocido | |

Figura 2: Mutaciones en el gen UBA1 asociadas al síndrome de VEXAS.



CONCLUSIONES

La genética de las AID es un ámbito que está actualmente en desarrollo y que en el futuro va a ser un campo de trabajo importante, debido a que el entendimiento de esta nos va a permitir mejorar el manejo de estas enfermedades, así como el tratamiento y pronóstico de los pacientes.

Además, los estudios acerca de la etiopatogenia de estas enfermedades nos van a proporcionar más conocimientos acerca del funcionamiento del sistema inmune.

BIBLIOGRAFÍA

