

# Síndrome autoinflamatorio periódico asociado a NLRC4 fenotipo y genotipo de dos casos clínicos con variantes novedales

Natalia Palmou Fontana<sup>1</sup>, Cristina Álvarez Álvarez<sup>2</sup>, Gonzalo Ocejo Viñals<sup>3</sup>, José María García-Aznar<sup>3</sup>, Beatriz Jiménez Montero<sup>2</sup>, María Jesús Cabero Pérez<sup>2</sup>, Miguel Ángel González-Gay<sup>1</sup>

Servicios de Reumatología <sup>1</sup>, Pediatría <sup>2</sup> e Inmunología <sup>3</sup> del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

## INTRODUCCIÓN

En el momento actual se conocen unas veinte variantes patogénicas del gen NLRC4 asociadas a distintos síndromes autoinflamatorios por ganancia de función (GoF) del inflamasoma. Entre ellos se encuentran la fiebre recurrente inducida por frío (FCAS), la enfermedad autoinflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), el síndrome autoinflamatorio con enterocolitis infantil (AIFEC) y el síndrome de activación macrofágica (MAS). Generalmente la enfermedad se manifiesta durante la infancia temprana con aparición de fiebre recurrente y erupciones cutáneas. El tratamiento varía según la gravedad de las manifestaciones clínicas, siendo clave la identificación de las formas severas, ya que suelen asociarse a activación macrofágica y secreción de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 $\beta$  y IL-18), lo cual constituyen dianas terapéuticas. En este trabajo presentamos dos casos clínicos en los que el estudio genético reveló la presencia dos variantes en el gen NLRC4 no descritas hasta la fecha.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Caso 1:** Mujer de 23 años de edad que, desde los 4-5 años, presenta cuadros autolimitados de aftas orales recurrentes y odinofagia. A los 21 años sufrió un episodio de mononucleosis seguida de erupción cutánea generalizada, faringoamigdalitis y fiebre de 39°C, por lo que fue diagnosticada de escarlatina y tratada con antibióticos. En la actualidad, y coincidiendo generalmente con picos de estrés, sigue presentando entre 2 y 3 episodios mensuales de aftas orales, dolor abdominal y faringoamigdalitis con elevación de reactantes de fase aguda, que responden satisfactoriamente a corticoesteroides.

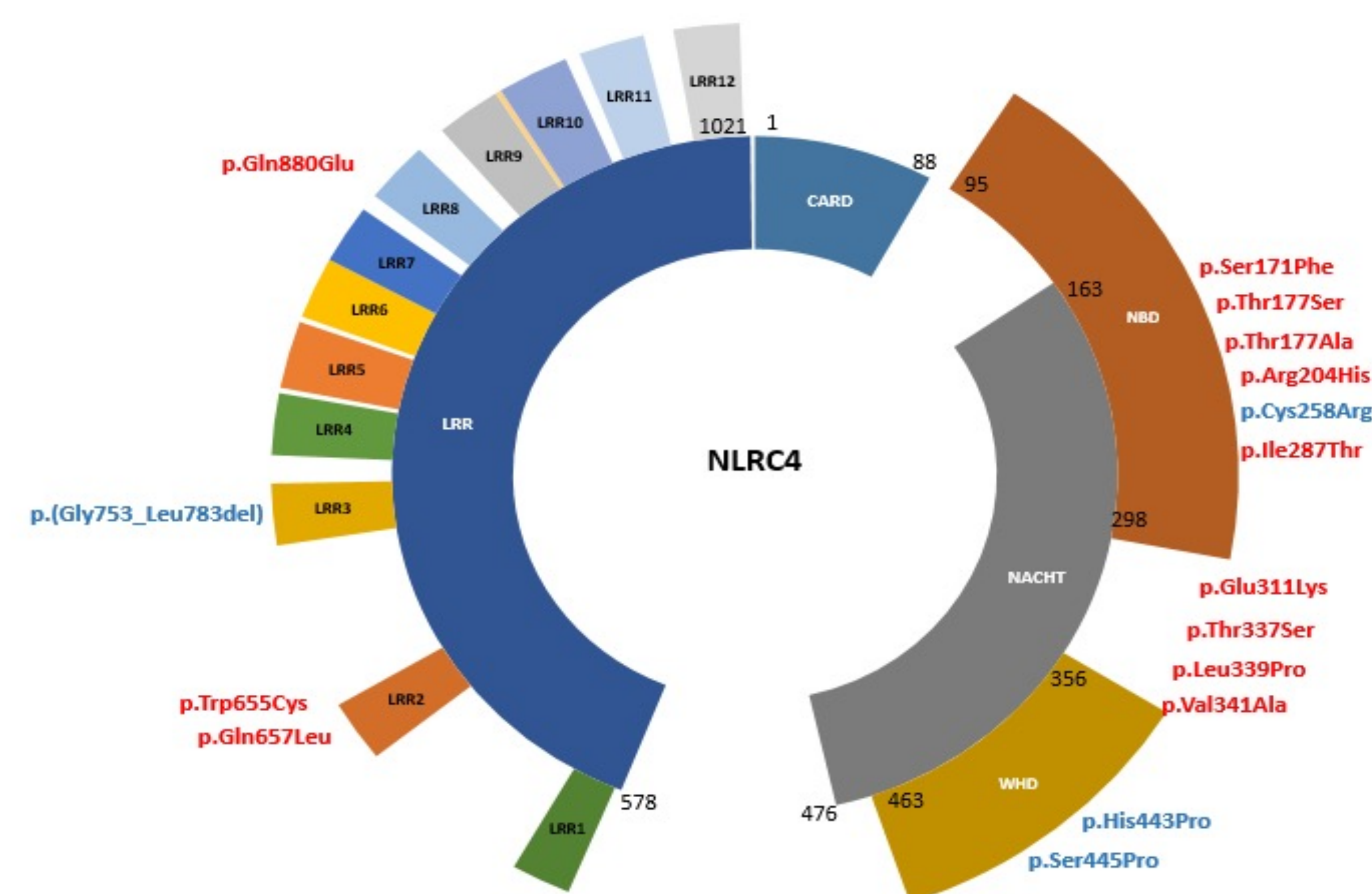
**Caso 2:** Niña de dos años y medio que, desde los seis meses de edad, presentaba episodios de fiebre recurrente con picos de hasta 39-40°C de 4-5 días de duración asociados a faringoamigdalitis y a elevación de reactantes de fase aguda. Estos episodios se repetían cada 15 días. La paciente mostró una excelente respuesta a corticoides en 2 de 3 de estos episodios.

## RESULTADOS

El estudio genético reveló dos variantes heterocigotas no descritas no descritas hasta la fecha.

El caso 1 era portadora de la variante p.Cys258Arg (Freq. Alélica<0,01%), localizada en el dominio NACHT-NBD. En este caso, la presencia de variantes de GoF no ha podido ser asociado de forma significativa ni a formas leves ni graves de la enfermedad.

El caso 2 era portadora de la variante p.Glu311Lys (Freq. Alélica desconocida), que se localiza en una región del dominio NACHT (entre el NACHT-NBD y el NACHT-WHD). En este caso, la presencia de variantes de GoF se ha encontrado en un mayor número de pacientes con formas graves de la enfermedad y activación macrofágica, como de hecho sucedió en este paciente.



## CONCLUSIONES

Estas dos variantes permanecen con significado clínico incierto, aunque potencialmente podrían estar asociadas al desarrollo de inflamomasopatía relacionada con el gen NLRC4.

En otros casos reportados en la literatura con otras variantes en el gen NLRC4, el estudio genético ha resultado de utilidad pronóstica para identificar correlaciones genotipo-fenotipo.

De confirmarse la patogenicidad en estas dos nuevas variantes, su detección permitiría anticiparse a formas graves de la enfermedad, así como evaluar opciones de tratamiento dirigido.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hu Z, Yan C, Liu P, Huang Z, Ma R, Zhang C, Wang R, Zhang Y, Martinon F, Miao D, Deng H, Wang J, Chang J, Chai J. Crystal structure of NLRC4 reveals its autoinhibition mechanism. Science. 2013 Jul ;
2. Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, Stiegler AL, Loring E, Choi M, Overton J, Meffre E, Khokha MK, Huttner AJ, West B, Podoltsev NA, Boggan TJ, Kazmierczak BJ, Lifton RP. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. Nat Genet. 2014 Oct;45(10):1135-1139

