



# ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS EN PACIENTES ADULTOS. REGISTRO MULTICÉNTRICO.

Labrador-Sánchez E<sup>1</sup>,Prieto-Peña D<sup>2</sup>,Iñiguez Ubiaga C<sup>3</sup>,Melero-González RB<sup>4</sup> ,Ruíz-Román A<sup>5</sup>,Moriano-Morales C<sup>6</sup> ,García-Escudero P<sup>7</sup>,Brandy García A<sup>8</sup>,López I Gómez M<sup>7</sup>,Antón-Pagés F<sup>9</sup>,Osorio-Sanjuan MC<sup>10</sup>,Plaza-Aulestia N<sup>11</sup>,López Martín JA<sup>1</sup>, Pinillos Aransay V<sup>1</sup>,Blanco R<sup>2</sup>

1 Servicio de Reumatología, Hospital Universitario San Pedro, Logroño. 2 División de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander. 3 Servicio de Reumatología, Hospital El Bierzo. 4 Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. 5 Servicio de Reumatología, Hospital Juan Ramón Jimenez, Huelva. 6 Servicio de Reumatología, Complejo asistencial Universitario de León. 7 Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Álava-Txagorritxu. 8 Servicio de Reumatología, Hospital de Cabueñes, Gijón. 9 Servicio de Reumatología, Complejo asistencial de Segovia. 10 Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza. 11 Servicio de Reumatología, Hospital de Galdakao-Usansolo, Vizcaya.

**Introducción:** Las enfermedades autoinflamatorias (EAI) se caracterizan por episodios recurrentes inflamatorios debido a una activación del sistema inmune genes reguladores. Se presentan más en niños, pero cada vez se describen más casos en adultos. El diagnostico y tratamiento son complejos por la heterogeneidad clínica y genética.

**Objetivo:** Identificar variables demográficas, clínicas, analíticas o de respuesta terapéutica que nos ayuden a diagnosticar a los adultos con EAI en la práctica clínica. Establecer una asociación entre estas variables y los resultados del análisis genético.

**Métodos:** Estudio observacional multicéntrico de pacientes en seguimiento en consultas de reumatología de 11 hospitales españoles. Se recogen datos demográficos, clínicos, genéticos, analíticos y de respuesta terapéutica en pacientes diagnosticados de EAI en edad adulta (≥16 años). El análisis genético se lleva a cabo en aquellos centros en los que está disponible, mediante Sanger, secuenciación de nueva generación(NGS) o de exoma. Se realiza un análisis descriptivo y otro comparativo relacional mediante el software IBM SPSS.

**Resultados:** Se incluyeron 117 pacientes (57 mujeres), edad media al diagnóstico 45.28±18.15 años y tiempo medio hasta el diagnóstico de 62 meses. El 15,4% tenían antecedentes familiares de EAI. Las patologías diagnosticadas (**tabla**) más frecuentes: enfermedad de Still del adulto (ESA)(43.6%), EAI indiferenciado (EAII)(12.8%) y fiebre mediterránea familiar(FMF)(12.8%). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron **a)**musculoesqueléticas(88%) **b)**fiebre(83.8%) **c)**astenia(76.1%) **d)**cutáneas(75.2%) **e)**síndrome constitucional(40.2%) **f)**clínica digestiva(35.9%) **g)**linfadenopatías(29.9%) **h)**dolor torácico atípico(29.1%) **i)**aftosis oral(25.6%) **j)**clínica neurológica(26.5%). La proteína C reactiva (PCR) media fue de 88.1 mg/L. Se solicitó el estudio genético en 93(79.3%) pacientes. En 60 pacientes (64.4%) se detectó al menos una variante genética en heterocigosis: 35variantes de significado clínico incierto, 22patogénicas, 6heterocigotos compuestos y 7mosaicos. Los tratamientos usados: corticoides(82.1%), con respuesta completa(RC) en un 43.7%; AINEs(54.7%),RC(6.2%); metotrexato (51.3%),RC(31.6%); colchicina(49.6%),RC(15.4%); anakinra(33.3%),RC(38.5%); anti-TNF(19.6%),RC(26.1%); anti IL-6(20.4%),RC(58.3%); canakinumab(10.2%),RC(58.3%); inhibidores de JAK(6.7%), RC(37.5%). Se encuentra una relación significativa (p<0.05) entre los portadores de una variante genética y la presencia de familiares afectos, aftosis oral, dolor testicular y clínica neurológica o digestiva; la RC a GC y metotrexato fue significativamente mayor en los no portadores.

**Conclusiones:** En nuestra serie, las EAI más frecuentes fueron la ESA, EAII y FMF, aunque no se realizó el análisis genético en todos, por lo que las formas monogénicas pueden estar infradiagnosticadas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las musculoesqueléticas, fiebre, astenia y lesiones cutáneas y las mayores RC con anti-IL6 y canakinumab. La presencia de variantes genéticas se asocia con antecedentes familiares, aftosis oral, clínica neurológica, digestiva y dolor testicular; mientras que los no portadores responden mejor a GC y metotrexato. Si bien la muestra es demasiado pequeña como para confirmarlo, podría ayudar a la detección de EAI monogénicas en adultos.

**Tabla.** Características de la población estudiada

Características clínicas	ESA n=51	PAPA n=4	EAII n=15	FMF n=15	CAPS n=7	VEXAS n=6	Yao n=2	Schnitzler n=3	BLAU n=1	CANDLE n=1	COPA n=1	HA20 n=1	NLRP12 n=1	MAJEED n=1	SAVI n=2	SURF n=2	TRAPS n=4
Sexo mujer, n (%)	24 (47.1)	2 (50)	8 (53.3)	6 (40)	3 (42.8)	0	0	2 (66.7)	1	0	1	1	0	1	2(100)	2(100)	4
Edad dx en años, media±DE	45.75 ± 17.6	49.3±11.8	45.9±17.6	35.6±12.7	33.6 ±13.25	72.67 ±4.5	41.5± 20.5	64.7± 17.2	36	56	60	37	43	30	46.50± 37.47	30± 18.38	41.5± 37.5
Antecedentes familiares, n (%)	1 (2)	2 (50)	2 (13.3)	8 (72.6)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1(50)	2 (50)
PCR en mg/L, mediana	85.5	11	58	24.5	4	42.2	120.5	23	10	24	129	3	203	99	53.45	9	122.5
Musculoesquelético ,n(%)	49(96.1)	4(100)	13(86.6)	12(80)	5(71.4)	6(100)	2(100)	2(66.7)	1	1	1	1	1	1	1(50)	0	3(75)
Fiebre, n (%)	51 (100)	2 (50)	12 (80)	10 (66.7)	5 (71.4)	4 (66.7)	2 (100)	2 (66.7)	0	1	1	1	0	1	2(100)	2(100)	3 (75)
Cutánea, n (%)	44 (86.3)	3 (75)	9 (60)	10 (66.7)	5 (71.4)	5 (83.3)	2 (100)	3 (100)	0	1	0	0	0	1	2(100)	0	4 (100)
Digestiva, n (%)	10 (19.6)	2 (50)	9 (60)	9 (60)	5 (71.4)	0	1 (50)	0	0	0	0	1	0	0	2(100)	0	3 (75)
Dolor torácico atípico, n (%)	14 (17.5)	0	7 (46.7)	5 (33.3)	0	2 (16.7)	1 (50)	0	1	0	1	0	0	1	0	0	2 (50)
Neurológica, n (%)	8 (15.7)	0	6 (40)	6 (40.0)	6 (85.7)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1	0	1(50)	2 (50)
Aftosis oral, n (%)	7 (13.7)	1 (25)	8 (53.3)	7 (46.7)	4 (57.1)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2 (50)
Ocular, n (%)	6 (11.8)	2 (50)	3 (20)	1 (6.7)	2 (28.6)	3 (50)	1 (50)	0	0	0	0	0	0	1	0	1(50)	1 (25)
Pacientes con variantes, n (%)	6 (11.8)	3 (75)	6 (40)	15 (100)	7 (100)	4 (66.7)	1 (50)	2 (66.7)	1	1	1	1	1	1	2(100)	1(50)	4