



Los escenarios clínicos más frecuentes de presentación de estas enfermedades, en función de lo establecido por Federici y Gattorno y **adaptado a esta edición de PAMPA**, serán los siguientes<sup>1</sup>:

- **Paciente con fiebre recurrente o periódica**
- **Paciente con fiebre crónica y eczema**
- **Paciente con formas atípicas de artritis recurrente o crónica**
- **Paciente con lesiones pustulosas e inflamación sistémica**
- **Paciente con lesiones osteolíticas inflamatorias estériles.**
- **Pacientes con lesiones cutáneas afebriles**

En todos estos escenarios, el ejercicio clínico de diagnóstico diferencial con **enfermedades infecciosas, inflamatorias autoinmunes, y oncológicas** es fundamental para enfocar el diagnóstico de estas entidades.

### **Paciente con fiebre recurrente o periódica**

- Descartar causas de fiebre: **Infecciones – Enfermedades del Tejido Conectivo - Malignidad.**
- Curva febril
- Intervalos ( es variable según diferentes entidades: 24-48 hs en FMF; 4-7 días en HIDS y más allá de 7 días hasta tres semanas en TRAPS).
- Crecimiento-Estado general (se ve afectado durante episodio de fiebre siendo totalmente normal en periodos sin crisis).
- RFA↑ ( VSG y PCR elevado en periodo febril).
- **Seguir al paciente con Fiebre Recurrente entre 6-9 meses. Diario de fiebre /Frecuencia/ Síntomas asociados.**
- La mayoría inicia la enfermedad en las primeras décadas de la vida.
- Historia familiar de enfermedad similar (fiebre recurrente en la flia: TRAPS(AD) y también para FMF y HIDS). - Etnia (Armenios, judíos askenazi, turcos en FMF, y

<sup>1</sup> Federici S and Gattorno M : A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood - Best Practice & Research Clinical Rheumatology 28 (2014)



Sur de Europa: Italia, España, Grecia, Holanda: HIDs).

- Tener en cuenta otras manifestaciones asociadas a fiebre: rash maculopapular no específico, dolor abdominal, linfadenopatías (FMF; MKV/HIDs; TRAPS).
- Serositis.
- Fascitis.
- Artromialgias.

### **Paciente con fiebre crónica y eczema**

- Exantema ó manifestación frecuente
- Urticariano (Criopirinopatías)
- Papular
- Paniculitis
- Pustuloso
- Psoriasiforme

La presencia de **urticaria neutrofílica** es una manifestación frecuente de las criopirinopatías (FCAS , MKD; NOMID/CINCA).

**Sospecha de CINCA/NOMID:** inicio neonatal, curso crónico de la enfermedad. Manifestaciones clínicas: Meningitis aséptica, retardo mental, hipoacusia neurosensorial, papiledema, displasia esquelética, artralgiyas, artritis.

**Sospecha de Muckle-Wells:** Edad de inicio variable, curso periódico o crónico de la enfermedad, historia familiar positiva; conjuntivitis, artralgiyas, hipoacusia neurosensorial, amiloidosis renal (en la edad adulta).

**Urticaria Familiar inducida por frío:** edad de inicio variable, fiebre, astenia, episodios de corta duración inducida por frío; historia familiar positiva; conjuntivitis y artralgiyas.

Otras manifestaciones asociadas a estas enfermedades EAI son: la **paniculitis recurrente**, la **dermatosis neutrofílica atípica** y la **lipodistrofia**, estas manifestaciones asociada a temperatura elevada (hipertermia) hace pensar en **CANDLE (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatosi s with Lipodystrophy and Elevated temperature)**.



### **Paciente con formas atípicas de artritis recurrente o crónica**

- Artritis apariencia piogénica (**estéril**).
- Articulación de presentación tumefacta y dolorosa
- Diagnóstico Diferencial con artritis séptica (**PAPA**)
- Poliartritis difícil de tratar asociada a uveítis granulomatosa
- Aspecto exuberante
- Teno sinovitis (**BLAU**)

Lesiones cutáneas también en estas entidades **Pioderma gangrenoso y acné en PAPA** (las lesiones cutáneas suelen aparecer en la segunda década de la vida) y **lesiones granulomatosas** en piel y membrana sinovial de pacientes con sarcoidosis temprana.

En los pacientes con **Enfermedad de Blau**; la poliartritis suele iniciar a los 2-3 años de vida, pueden presentar también uveítis (anterior y posterior, granulomatosa) . la presencia concomitante de rash cutáneo maculopapular con características “ictiosiforme” puede sugerir el diagnóstico.

### **Paciente con lesiones pustulosas e inflamación sistémica**

Aparición temprana de **lesiones pustulosas** (aún periodo neonatal); también la forma de psoriasis pustular se ha observado como manifestación en este grupo de enfermedades. - Pueden ser la forma de presentación de la enfermedad. Ejemplo: DIRA-DITRA-CAMPS.

### **Paciente con lesiones osteolíticas inflamatorias estériles**

Además de la piel y las articulaciones **el hueso** puede ser el lugar de manifestación inicial de este grupo de enfermedades.

La enfermedad autoinflamatoria más frecuente que afecta los huesos es la **Osteomielitis Crónica Multifocal Recurrente (CRMO)**, de inicio alrededor de los 8 años con síntomas como dolor en una o más regiones óseas. La intensidad del dolor es variable afectando la calidad de vida del paciente y sus movimientos.



Es interesante el antecedente familiar de **Psoriasis** o **Enfermedad de Crohn** en familiares de estos pacientes.

En adolescentes y adultos jóvenes el compromiso óseo puede asociarse a manifestaciones como el acné pustular severo en tronco y extremidades con compromiso articular periférico y axial (Síndrome SAPHO).

Las lesiones osteolíticas estériles son el marcador de este grupo de enfermedades (**DIRA, Majeed síndrome**)

- Dolor en uno o más regiones óseas.
- Diagnóstico diferencial con Tumores y TBC.
- Historia Familiar de Psoriasis / Enfermedad de Crohn.
- Otras manifestaciones:
  - **Dermatosis neutrofílica**
  - **Anemia Diseritropoyética**

### **Paciente con manifestaciones/lesiones cutáneas afebriles**

Manifestaciones dermatológicas asociadas a enfermedades monogénicas, donde el paciente puede no necesariamente presentar síndrome febril. Las manifestaciones o lesiones principales que se considerarán para su inclusión al Programa incluyen:

- Psoriasis pustulosa.
- Dermatitis Psoriasiforme.
- Pitiriasis Rubra Pilaris.

### **Paciente con fiebres periódicas indiferenciadas**

Pacientes con ataques de fiebre recurrentes mayores a 38.5 °C (axilar) al menos por 6 meses, asociado con aumento de reactantes de fase aguda durante los episodios. Clínica y laboratorio normal entre ataques, estos pacientes no cumplen con el criterio de inclusión para MKD, FMF, TRAPS, CAPS.

- **Se deben excluir otras posibles causas de fiebres recurrentes.**



**Otra manera de pensar los diferentes escenarios clínicos es a través de sus mecanismos fisiopatológicos. Para ello, recomendamos recurrir a la bibliografía:**

- Tangye, S.G., Al-Herz, W., Bousfiha, A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol 40, 24–64 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
- Moghaddas F, Masters SL. The classification, genetic diagnosis and modelling of monogenic autoinflammatory disorders. Clin Sci (Lond). 2018;132(17):1901-1924. Published 2018 Sep 5. doi:10.1042/CS20171498
- Goldbach-Mansky, R., & de Jesus, A. A. (2019). Classification of Genetically Defined Autoinflammatory Diseases. Textbook of Autoinflammation, 167–201. doi:10.1007/978-3-319-98605-0\_10
- Moghaddas F. Monogenic autoinflammatory disorders: beyond the periodic fever. Intern Med J. 2020;50(2):151-164. doi:10.1111/imj.14414
- Broderick L. Hereditary Autoinflammatory Disorders: Recognition and Treatment. Immunol Allergy Clin North Am. 2019;39(1):13-29. doi:10.1016/j.iac.2018.08.004

## ATENCIÓN:

Se solicita a los médicos postulantes que, antes de llenar el formulario de HC de un paciente, realicen las búsquedas bibliográficas previas necesarias para correlacionar el fenotipo del paciente con una enfermedad de etiología genética, **identificando qué gen/es podrían estar afectados y los mecanismos inflamatorios involucrados (podrán recurrir a la bibliografía recomendada anteriormente).**

Resultará de suma importancia la valoración inmunológica previa a la postulación de casos, particularmente en aquellos con Dx tentativo de Hiper IgD/ Deficiencia de MVK.

Los casos de AIJ sistémica tienen altas probabilidades de tratarse de una entidad multifactorial/poligénica. En este sentido, el Proyecto buscará priorizar por el momento, debido a la escasez de vacantes, aquellos casos de pacientes con una alta sospecha de enfermedad monogénica.

Adicionalmente, aquellos casos de pacientes con sospecha de FMF o PFAPA clásicos, que responden bien al tratamiento con colchicina y corticoides, -respectivamente-, y reúnan los criterios diagnósticos y sugestivos de estas enfermedades tampoco serán incluidos en este

# B



Programa.

Los casos de pacientes que presenten únicamente manifestaciones intestinales, asociados con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), no serán incluidos en este programa.

**En líneas generales, la evaluación de casos se llevará a cabo por orden de llegada, a excepción de los numerosos casos derivados de grandes centros de atención, que no serán evaluados secuencialmente. Se buscará aumentar la representación de nuevos/medianas/pequeñas instituciones, para brindar la oportunidad de inclusión al Proyecto de forma equitativa.**