



CAPS

Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina

Síndrome Autoinflamatorio (o Urticaria) Familiar Inducido por el Frío (FCAS/FCU)
Síndrome de Muckle-Wells (MWS)
Enfermedad Neonatal Multisistémica Inflamatoria (NOMID)—también conocida como Síndrome Articular, Cutáneo, Neurológico Infantil Crónico (CINCA)



Autores: Karen L. W. Durrant RN—Presidenta de The NOMID Alliance, Dra. Raphaela Goldbach-Mansky MD, MHS—Enlace Federal de EE.UU. a The NOMID Alliance, y el Comité Asesor Médico de The NOMID Alliance:
Dr. Hal Hoffman MD, Dr. Kieron Leslie MD, y Dr. Ben Rubin MD.

Co-autor de la edición en Español: Dr. Juan Ignacio Aróstegui MD
Traducción de la edición original de Jorge Alberto Torres Espinosa

Los Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina son Enfermedades Autoinflamatorias

Los Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS) son miembros de la creciente familia de enfermedades autoinflamatorias, que fueron originalmente denominados como Síndromes Hereditarios de Fiebre Periódica. Las enfermedades autoinflamatorias son causadas por mutaciones en genes que codifican para moléculas involucradas en la regulación de la respuesta inmune innata—un sistema de defensa que ha evolucionado para el reconocimiento y actuación rápida contra agentes infecciosos y señales de peligro producidas por nuestros cuerpos. Es importante no confundir los síndromes autoinflamatorios con las enfermedades autoinmunes, tales como lupus, artritis reumatoide y otras, que son causadas por el sistema inmune adquirido del organismo, produciendo anticuerpos contra antígenos que atacan tejidos y órganos sanos del propio organismo.¹

LAS 3 FORMAS CONOCIDAS DE LOS SÍNDROMES CAPS SON:

- Síndrome Autoinflamatorio Familiar inducido por el Frío (FCAS), también conocido como Urticaria Inducida por Frío (FCU), o Síndrome de Urticaria Familiar Inducida por Frío (FCUS)
- Síndrome de Muckle-Wells (MWS)
- Enfermedad Neonatal Multisistémica Inflamatoria (NOMID), también conocida como Síndrome Articular, Cutáneo, Neurológico Infantil Crónico (CINCA)

Mutaciones en el gen *NLRP3* (*CIAS1*) causan CAPS

Los síndromes CAPS están asociados con mutaciones del gen *Nucleotide-binding domain, leucine rich family (NLR), pyrin containing 3 gene (NLRP3)*, también conocido como el gen *CIAS1* o *NALP3*. El gen *NLRP3* (*CIAS1*) codifica la criopirina, que pertenece a una familia de sensores de peligro llamados NLRs (receptores tipo NOD, del inglés NOD-like receptors). Cuando es activada por una señal de peligro, la criopirina se ensambla con otras moléculas para coordinar una respuesta inflamatoria, que da lugar a una producción incrementada de la IL-1 β que ayudará a la lucha contra las infecciones.⁷ Esta unidad sensora y coordinadora se denomina “inflamiasoma”. Una mutación del gen *NLRP3* origina un inflamiasoma de criopirina que produce de manera constante IL-1 β , en lugar de hacerlo sólo en respuesta a las infecciones. Esta sobreproducción de IL-1 β origina que muchos de los síntomas de los síndromes CAPS estén presentes ya en el nacimiento o en la infancia temprana, y persistan o se incrementen a lo largo de la vida. En los síndromes CAPS se presentan manifestaciones cutáneas, fiebre, dolor articular, cefalea, conjuntivitis y muchos otros síntomas.

Las mutaciones del gen *NLRP3* se transmiten de una forma autosómica dominante, de tal manera que para causar el síndrome CAPS es suficiente sólo un gen *NLRP3* anómalo en el ADN de una persona. Las alteraciones del gen *NLRP3* pueden ocurrir espontáneamente en el momento de la concepción, como es habitual en el síndrome NOMID, mientras en el FCAS y el MWS la mutación del gen *NLRP3* es habitualmente heredada de uno de los padres afectados, a lo largo de muchas generaciones.

Ayúdenos a aumentar el conocimiento sobre los CAPS

Por favor considere hacer una donación a The NOMID Alliance, asociación de tipo 501(c)(3) sin ánimo de lucro. Las donaciones son deducibles de impuestos como lo marca la ley. No dude en solicitar más copias de este folleto para distribuir entre sus pacientes, amigos o familia. Puede contactarnos por teléfono, correo electrónico o por servicio postal. Si está interesado en solicitar más de 50 ejemplares, por favor considere hacer una donación a The NOMID Alliance no inferior a \$20 US para cubrir nuestros gastos de impresión y envío. Llámenos al 415-831-8782 para hablar sobre su pedido si está solicitando una gran cantidad de folletos para distribución. ¡Gracias!

Solicite más folletos sobre los CAPS para distribuir en el público

- Me gustaría solicitar _____ copias de este folleto para compartirlo con: (encierre en un círculo) Pacientes Familia Amigos Otros: _____
- He adjuntado una donación de \$ _____ para ayudar con la impresión y envío. –Por favor haga su cheque de donación a nombre de: The NOMID Alliance.

¡Haga una donación a The NOMID Alliance Hoy!

Me gustaría hacer una donación a The NOMID Alliance para promover un mayor conocimiento sobre los síndromes, para que más personas que sufran esta enfermedad puedan recibir un diagnóstico correcto, cuidado y tratamiento.

- Adjunto una donación de: \$ _____
–Por favor haga su cheque de donación a nombre de: The NOMID Alliance.
–Todas las donaciones son deducibles de impuestos como lo marca la ley.
- Por favor regístrenme como un donante en la web, y/o en el informe anual (solo nombre, otros detalles no serán mencionados). ¡Nunca compartiremos su información de contacto con otras organizaciones de beneficencia!
- Quiero permanecer como donador anónimo en las listas.

Nombre: _____

Domicilio: _____

Número telefónico: _____

e-mail: _____

También se aceptan donaciones en línea en:

www.nomidalliance.org

Comentarios: _____

Por favor envíe por correo este formulario a:

The NOMID Alliance
P.O.Box 590354
San Francisco, CA 94159

Llámenos:
phone: 415-831-8782

The NOMID Alliance

The NOMID Alliance es una asociación de beneficencia sin ánimo de lucro, de tipo 501(c)(3), dedicada a promover el conocimiento, el diagnóstico correcto, el tratamiento, y la mejora de la atención de todas las personas con algún Síndrome Periódico Asociado a la Criopirina (CAPS) y otras enfermedades de autoinflamatorias.

OBJETIVOS DE THE NOMID ALLIANCE

Objetivo 1: Continuar aumentando el conocimiento sobre las Síndromes Periódicos Asociados al Criopirina (CAPS), y otras enfermedades autoinflamatorias.

Objetivo 2: Actuar como una sola voz en todo el mundo para promover una mejor colaboración entre los profesionales sanitarios que tratan con enfermedades autoinflamatorias, por lo que todas las personas que sufren de estos síndromes raros pueden tener un diagnóstico preciso y un mejor acceso a la atención más beneficiosa y de tratamiento disponibles.

Objetivo 3: Servir como un recurso y un abogado para los individuos, familias, y amigos que están luchando contra los CAPS y otras enfermedades autoinflamatorias.

Objetivo 4: Alentar a los grupos médicos y farmacéuticos para que continúen investigando tratamientos para los CAPS y otras enfermedades autoinflamatorias.

Objetivo 5: Para aumentar la colaboración en proyectos y actividades de sensibilización con otras organizaciones que se ocupan de las enfermedades autoinflamatorias y el trabajo con otras organizaciones que están tratando de mejorar la investigación, el conocimiento y la calidad de vida de los pacientes con enfermedades raras en todo el mundo.

Para mayor información visite: www.nomidalliance.org

Para saber más acerca de los enfermedades autoinflamatorias, descubrimientos actuales, recursos adicionales o más sobre The NOMID Alliance, por favor visite nuestra página web: www.nomidalliance.org. Usted también puedes seguirnos en Facebook para estar al día sobre los últimos resultados de investigación y otras actividades de organización para los esfuerzos de las enfermedades autoinflamatorias. Le agradeceríamos su opinión acerca de este folleto; ya sea por teléfono, correo electrónico. Sus sugerencias nos ayudarán a mejorar nuestros esfuerzos en la divulgación de la información de las enfermedades autoinflamatorias. Valoramos su punto de vista, y le aseguramos que sus comentarios y su identidad se mantendrán confidenciales.

Variabilidad de la gravedad del CAPS

Se considera que los síndromes FCAS, MWS y NOMID/CINCA representan grados variables de gravedad dentro de la misma enfermedad autoinflamatoria, actualmente conocida como síndromes CAPS. Antes del descubrimiento de las mutaciones del gen *NLRP3* (*CIAS1*), estos trastornos fueron considerados como entidades únicas e independientes. La investigación y el conocimiento profundo de las causas genéticas del CAPS han originado un mejor diagnóstico, cuidado y tratamiento para los pacientes afectados en los últimos diez años.

GRAVIDAD DE LA INFLAMACIÓN POR CAPS

leve	moderado	severo
FCAS	MWS	NOMID

El solapamiento de síntomas puede existir entre cada síndrome

Comparando las enfermedades CAPS con ayuda de un espectro de intensidad variable, el síndrome FCAS estaría considerado como el menos grave, ya que la inflamación generalmente no causa daño permanente en ninguno de los sistemas del organismo. El MWS se encontraría en la parte central del espectro, debido a que comparte algunos rasgos con el síndrome FCAS, pero puede tener episodios inflamatorios más intensos y prolongados. El síndrome MWS puede causar daño permanente en ciertas áreas del organismo, incluyendo la pérdida progresiva de la audición, y amiloidosis reactiva provocada por la acumulación de proteína amiloidea en los riñones, que puede desembocar en fallo renal. Los pacientes con síndrome MWS están generalmente exentos de daño neurológico, y no tienen meningitis crónica aséptica, como se observa en el síndrome NOMID. En el extremo más grave del espectro estaría situado el síndrome NOMID/CINCA. La inflamación persistente del síndrome NOMID provoca un daño profundo en múltiples partes del organismo. La mayoría de pacientes con síndrome NOMID tienen daño inflamatorio importante en sus articulaciones, sistema nervioso, ojos, oídos y otros órganos, y también pueden desarrollar amiloidosis. Los pacientes más graves no alcanzan la edad adulta, y muchos otros pueden tener también algún grado de discapacidad mental y/o cognitiva.¹

Diagnóstico de CAPS

Pueden existir muchos síntomas comunes entre los síndromes FCAS, MWS y NOMID, por lo que conocer la diversidad clínica de los síndromes CAPS puede facilitar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Por favor mira la tabla en el centro de este folleto para comparar los síntomas dentro del espectro de los síndromes CAPS, y también para comparar los síntomas de los síndromes CAPS con los de otras enfermedades autoinflamatorias. Las mutaciones del gen *NLRP3* están presentes en la mayoría de los pacientes con síndromes FCAS o MWS. Las mutaciones del gen *NLRP3* se han descubierto en la mayoría de los pacientes con NOMID, gracias a nuevos métodos de pruebas genéticas, incluyendo algunos casos de mosaïcismo somático.⁸ El diagnóstico adecuado de síndromes CAPS debería incluir un análisis mutacional del gen *NLRP3* y otras enfermedades autoinflamatorias, junto con una evaluación completa de los síntomas, de las pruebas de laboratorio, una biopsia cutánea, y una historia clínica completa desde el nacimiento.

SÍNTOMAS COMUNES PRESENTES EN TODAS LAS FORMAS DE CAPS

- Una erupción cutánea
- Fiebres periódicas
- Artralgia
- Dolores de cabeza
- Malestar general
- Conjuntivitis

Una erupción cutánea es el primer síntoma de CAPS



Fig. 1. Una erupción y rasgos faciales en un recién nacido con NOMID—un tipo de CAPS.

La mayoría de pacientes con CAPS desarrollan las manifestaciones cutáneas en el nacimiento o poco después. En unos pocos casos de MWS y FCAS, estas manifestaciones pueden aparecer más tardíamente. La erupción maculopapular, urticariforme, afecta a toda la superficie corporal y se intensifica durante los episodios inflamatorios agudos. En la mayoría de los casos, estas manifestaciones cutáneas no son pruriginosas, si bien algunos pacientes pueden quejarse de picor, o incluso sensación de ardor.³ La biopsia cutánea revela un aumento del número de neutrófilos presentes en glándulas sudoríparas ecrinas.⁴ Algunos pocos pacientes, habitualmente afectados de FCAS, sólo tienen las manifestaciones cutáneas durante los episodios agudos, pero para la mayoría, estas manifestaciones están presentes diariamente, siendo más pronunciada durante los episodios agudos.³

Síndrome Autoinflamatorio Familiar Inducido por el Frío (FCAS)

- Los síntomas son desencadenados por frío o cambios bruscos de temperatura.
- Grandes grupos de familias afectadas por FCAS a lo largo de generaciones.
- No confundir con la Urticaria Adquirida por el Frío, (ACU) o “alergia al frío.”

Los pacientes con FCAS pueden sufrir, en forma de episodios recurrentes, los síntomas mencionados anteriormente, comenzando entre 1-2 horas después de la exposición generalizada a cambios bruscos de temperatura. Los síntomas, habitualmente de intensidad variable, pueden durar al menos 12-24 horas. Las manifestaciones cutáneas y el resto de síntomas no aparecen inmediatamente, como se observa en la Urticaria Adquirida por el Frío (ACU). Los paciente con FCAS habitualmente no sufren de las complicaciones más graves o permanentes observables en los síndromes MWS o NOMID, si bien algunos han desarrollado amiloidosis. No obstante, muchos pacientes sufren de manera importante durante las exacerbaciones de la enfermedad. Las personas con FCAS también se enfrentan diariamente a desafíos constantes para evitar el frío en su ambiente y las consecuencias del mismo. Comidas frías, aire acondicionado, cambios de clima o nadar puede ocasionar fiebres, manifestaciones cutáneas, dolores y conjuntivitis.^{1,2,3}

Los CAPS son enfermedades raras que pueden estar infradiagnosticadas

Se cree que los síndromes CAPS ocurren uno entre un millón de personas, en todo el mundo, si bien se trata solo de una estimación estadística.⁵ Algunos autores piensan que estas enfermedades pueden ser más prevalentes, pero pueden estar incorrectamente diagnosticadas. Unos pocos pacientes poseen síntomas característicos de más de un subtipo de síndromes CAPS, lo cual puede retrasar o complicar el diagnóstico correcto de FCAS, MWS o NOMID. Un mayor conocimiento de estos poco frecuentes y complejos síndromes es esencial.

Cualquier paciente que presente síntomas de los síndromes CAPS debiera ser evaluado para los mismos, especialmente si han tenido manifestaciones cutáneas frecuentes o persistentes desde la más temprana infancia y se acompañan de: fiebre, inflamación y dolor articular, enrojecimiento y/o dolor ocular, o cefaleas. Si los síntomas aparecen después de la exposición al frío, se debería de considerar el síndrome FCAS. Si bien estos síndromes son enfermedades minoritarias, un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado pueden ayudar a que los enfermos de CAPS vivan una vida más sana.

GRACIAS POR SU INTERÉS EN LOS CAPS

Junta Directiva de The NOMID Alliance:

Karen Durrant – Presidente

Nate Durrant, Jennifer Earnhart, Carla Herbert, Dorelia Rivera y Colleen Paduani

El comité asesor médico de The NOMID Alliance:

Dr. Hal Hoffman: UC San Diego: Departamento de reumatología, alergia e inmunología.

Dr. Kieron Leslie: UC San Francisco: Departamento de Dermatología.

Dr. Ben Rubin: Oftalmólogo – Hospital Mercy, Baltimore, Maryland

Enlace Federal de EE.UU. con The NOMID Alliance:

Dra. Raphaela Goldbach-Mansky MD, MHS NIH, NIAMS Bethesda. MD

Gracias especiales a todos nuestros maravillosos donantes que han apoyado la creación y distribución de este folleto, incluyendo: una irrestricta subvención de Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Referencias

1. Kastner, DL. Hereditary Periodic Fever Syndromes. Hematology 2005 – American Society of Hematology Education. Program. 2005: 74-81.
2. Hoffman HM, Mueller JL, et al. Mutation of a New Gene Encoding a Putative Pyrin-like Protein causes FCAS and MWS. Nat. Genet. 2001; 29: 301-305.
3. Rosengren S, et al. Monocytes from FCAS Patients Are Activated by Mild Hypothermia. J. Allergy Clin. Immunol. Allergy. 2007; 119 (4): 991-996.
4. Huttenlocher, A, Frieden, IJ, Emery, H. Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease. J. Rheumatol. 1995; 22 (6): 1171-3.
5. Cuisset, L, et al. Genetic Linkage of the Muckle-Wells Syndrome to Chromosome 1q44. Am. J. Hum. Genet. 1999; 65 (5): 1054-59.
6. Goldbach-Mansky, R, Dailey, NJ, et al. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease Responsive to Interleukin-1 Beta Inhibition. N. Engl. J. Med. 2006 Aug. 10; 355 (6): 581-92.
7. Drenth, JPH, van der Meer, JWM. The inflammasome – A Linebacker of Innate Defense. N. Engl. J. Med. 2006;355 (7): 730-732.
8. Kazushi, I, et al. Detection of Base Substitution-Type Somatic Mosaicism of the *NLRP3* Gene with >99.9% Statistical Confidence by Massively Parallel Sequencing. DNA Res. 1st pub. online Jan. 24, 2012 doi:10.1093/dnares/dsr047.
9. Hoffman, H & Simon, A. Recurrent Febrile Syndromes – What a Rheumatologist Needs to Know. Nature Reviews Rheumatology. 2009 (5): 249-256.

Otras características del Síndrome NOMID/CINCA

Algunos pacientes con NOMID pueden presentar rasgos faciales exclusivos de la enfermedad, tales como nariz en silla de montar (Fig. 1) o frente prominente, pero éstos tampoco son criterios esenciales para el diagnóstico. La amiloidosis reactiva puede aparecer en algunos pacientes después de años de inflamación crónica con niveles séricos elevados de proteína amiloide. Algunos enfermos pueden padecer esplenomegalia y hepatomegalia. Los ojos padecen habitualmente brotes de conjuntivitis, uveítis, iritis, papiledema persistente, e incluso pérdida progresiva de la visión debida al daño del nervio óptico ocasionado por una presión intracraneal alta y permanente debida a la inflamación. Un diagnóstico y tratamiento precoces pueden evitar o reducir ciertos síntomas.⁶

TRATAMIENTOS ACTUALES PARA CAPS

- Nuevos fármacos pueden evitar la transducción de señales intracelular de la IL-1 β en pacientes enfermos con CAPS.

Afortunadamente, una vez que la causa genética de los síndromes CAPS ha sido encontrada, mejores tratamientos han sido descubiertos, o están siendo desarrollados y secreción excesiva de la Interleuquina-1 β por el inflamasoma alterados de la criopirina. Muchos pacientes con FCAS, MWS y NOMID han respondido muy bien en recientes estudios de investigación, así como en el uso clínico de diversos fármacos inhibidores de la IL-1 β . Muchos enfermos con síndromes CAPS han mostrado mejoras notables en su salud, con una gran disminución de su inflamación corporal tras iniciar el tratamiento con estos medicamentos, si bien se precisa más investigación.⁶

Más conocimiento y educación acerca de CAPS es necesario

Un diagnóstico y tratamiento tempranos y correctos pueden mejorar en gran medida la calidad de vida de los pacientes con CAPS, y reducir su sufrimiento. Esto es especialmente importante ya que la inflamación prolongada puede causar daños permanentes, especialmente en la mayoría de los pacientes con síndrome NOMID, y también en muchos con MWS. La mayor parte de los pacientes con CAPS presentan sintomatología durante muchos años antes de que sean correctamente diagnosticados y tratados, que puede tener consecuencias devastadoras. Los CAPS son enfermedades minoritarias, de tal manera que muchos médicos aún los desconocen. Incluso si un médico hubiese tenido conocimiento sobre estos síndromes, muchos nunca verán un enfermo con CAPS en su vida profesional, y necesitaran consejo sobre cómo cuidar adecuadamente a estos pacientes.

Nuestra esperanza es que si más pacientes con CAPS pueden ser adecuadamente cuidados y tratados desde edades tempranas de sus vidas, muchas de las complicaciones graves de estos síndromes podrían evitarse. Si usted es un especialista en enfermedades autoinflamatorias, o cuenta con algún recurso útil por favor póngase en contacto con nosotros en www.nomidalliance.org.

Síndrome de Muckle-Wells (MWS)

- Los síntomas son desencadenados por la exposición al frío, por estrés o por factores desencadenados.
- Pérdida progresiva e importante de la audición comenzando en la adolescencia.
- Muchos desarrollan amiloidosis por elevados niveles séricos de proteína amiloide.

El síndrome de Muckle-Wells se caracteriza por episodios agudos de manifestaciones cutáneas, fiebre, dolores articulares, náuseas, dolor abdominal, cefaleas, malestar, y conjuntivitis, que pueden durar de 1-3 días. Los episodios se pueden desencadenar por frío, estrés, ejercicio o por factores desconocidos. Los enfermos de MWS frecuentemente desarrollan sordera neurosensorial progresiva, e incluso profunda, que comienza en la adolescencia. En edades más tardías, el 25% de los pacientes con MWS desarrollan amiloidosis debido al depósito de proteína amiloidea secundaria a la inflamación crónica, que puede poner en riesgo la vida si los depósitos amiloideos renales o hepáticos provocan el fallo funcional de estos órganos. Los pacientes con MWS no tienen meningitis aséptica crónica, como se observa con frecuencia en el síndrome NOMID.^{1,2}

Enfermedad Neonatal Multisistémica Inflamatoria (NOMID/CINCA)

- Meningitis crónica aséptica—debida a la inflamación de los tejidos que rodean al cerebro.
- Edema de la papila óptica—causado por el aumento de la presión intracraneal sobre los nervios ópticos.
- Problemas articulares—muchos con crecimiento óseo excesivo y agrandamiento de rótulas.
- Exacerbaciones constantes asociadas a incrementos de los parámetros inflamatorios de laboratorio.
- Frecuentes déficits mentales y físicos, pero no en todos los pacientes.
- Pérdida progresiva de la audición, comenzando en la infancia.

Las personas con NOMID son las más gravemente afectadas por todos los síndromes CAPS, debido a la inflamación continua en múltiples órganos desde la infancia. Estos pacientes tienen manifestaciones cutáneas persistentes, que incrementan de intensidad durante los frecuentes episodios febriles agudos, acompañado por una multitud de síntomas inflamatorios. La mayoría de los pacientes con NOMID padecen inflamación crónica en el sistema nervioso central (SNC), como meningitis crónica aséptica, cefaleas, aumento de la presión intracraneal, edema de papila, sordera neurosensorial progresiva (desde la infancia), junto con déficit cognitivo y mental. No todos los enfermos tienen déficit mental, aun cuando tengan síntomas neurológicos debidos a la inflamación crónica del SNC.^{1,6} El dolor articular es frecuente y continuo, a menudo con grados variables de discapacidad física. Alrededor de la mitad de los pacientes tienen cambios óseos y agrandamiento de rótulas, por afectación del cartílago de crecimiento. Sin embargo, éstas manifestaciones esqueléticas no representan un criterio que deba estar siempre presente para tener un diagnóstico del síndrome de NOMID. Muchos pacientes tienen además un tono muscular débil en todo el organismo, deformidades en varo o en valgo en las rodillas, acropaquia, contracturas o artralgias.⁶

Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS)

Otros Síndromes de Fiebre Periódica Autoinflamatoria (SPA)

NOMID/CINCA

MWS

FCAS/FCU

FMF (Fiebre Mediterránea Familiar)

TRAPS (SPA al receptor TNF)

HIDS (Hiper IgD SPA)

	NOMID/CINCA	MWS	FCAS/FCU	FMF (Fiebre Mediterránea Familiar)	TRAPS (SPA al receptor TNF)	HIDS (Hiper IgD SPA)
GENES Y HERENCIA	<i>NLRP3/CIAS1/NALP3</i> Autosómica dominante Mutaciones espontáneas, pocas heredadas familiarmente. ¹	<i>NLRP3/CIAS1/NALP3</i> Autosómica dominante Mutaciones espontáneas, algunos grupos familiares. ¹	<i>NLRP3/CIAS1/NALP3</i> Autosómica dominante Grandes grupos familiares. Algunas mutaciones espontáneas. ¹	<i>MEFV</i> Autosómica recesiva La más comúnmente heredada de los síndromes de fiebre periódica. ¹	<i>TNFRSF1A</i> Autosómica dominante Mutaciones espontáneas, algunas heredadas familiarmente. ¹	<i>MVK</i> Autosómica recesiva
ETNIAS	Cualquiera—Puede presentarse en cualquier raza. ¹	Todas las razas, pero muchos de origen europeo. ¹	Todas las razas, pero muchos de origen europeo. ¹	Turcos, Armenios, Arabes, Sefardíes, Italianos. ¹	Cualquiera. Presente en diversas razas. ¹	Mayoría de origen holandés o del norte de Europa. ¹
FRECUENCIA DE LA MUTACIÓN EN EL MUNDO	Estimación estadística 1:1 millón. Probablemente 6,500 +c/ mutación de CAPS mundial. ⁵	(Ver NOMID) 1:1 millón, quizá más debido a algunos grupos familiares. ⁵	1:1 millón o más. En EE.UU. 300+ diagnosticados—la mayoría en grandes familias. ^{2,5}	Frecuencia de portadores de variantes MEFV = 1:5 personas en ciertos grupos étnicos. ¹	Desconocido—Alrededor de 1000 pacientes diagnosticados en el mundo. (http://ghr.nih.gov)	Desconocido >200 pacientes registrados en el registro. HIDS (www.hids.net)
EL TIEMPO DE LOS SÍNTOMAS O ATAQUES	Continuo con aumento de los síntomas durante episodios febriles inflamatorios. ¹	Al azar. A menudo dura 2-3 días. A veces se desencadena por una temperatura fría. ¹	Dura 12-24 horas— Se inicia 1-3 hrs. después de la exposición al frío. ¹	Dura 12-72 horas. ^{1,9}	Dura días hasta semanas. Promedio 3 semanas. ^{1,9}	Dura 3-7 días, episodios recurrentes cada 2-12 semanas. ^{1,9} O después de las vacunas. ⁹
EDAD DE INICIO	Neonatal/infancia temprana. Urticaria, síntomas y resultados anormales de lab. al nacer. ^{1,6}	Infancia, pero unos pocos años durante la niñez o la adolescencia. ¹	Infancia. ¹	Infancia, menos de 20 años de edad aparecen los primeros síntomas. ⁹	Infancia. Los 1° ataques a los 3 años, casi todos inician a los 20 años, unos pocos, después. ⁹	>90% presenta síntomas en la infancia. ⁹
HALLAZGOS SISTÉMICOS						
CUTÁNEOS	Exantema urticariforme siempre presente ¹ con incremento de neutrófilos en las glándulas sudoríparas ecquinas. ⁴	Exantema urticariforme con incremento de neutrófilos en las glándulas sudoríparas ecquinas. ⁴ Erupción casi todos los días. ¹	Urticaria inducida por el frío con neutrófilos elevados en las glándulas sudoríparas ecquinas. ⁴ Algunos con exantema diario. ¹	Eritema erisipeloides en la región anterior de la pierna y dorso del pie, que dura 2-3 días durante los episodios febriles. ¹	Exantema migratorio asociado con dolor tisular profundo debajo de las zonas cutáneas afectas. ⁹	Exantema maculopapular difuso y urticaria. Algunos pacientes con petequias o púrpura. Pocos con las úlceras aftosas. ^{1,9}
NEUROLÓGICOS	Cefalea, fiebre, meningitis aséptica crónica, presión intracraneal alta. Muchos con impedimentos mentales y/o cognitivos. Papiledema. ⁶	Algunos tienen cefaleas con los episodios febriles. Raro tener muchos otros síntomas del SNC (CNS). ¹	Algunos tienen cefaleas con fiebre después de la exposición al frío. Actualmente se desconoce si afecta al SNC (CNS). ¹	Fiebre. La meningitis aséptica aguda es inusual y puede presentarse durante brotes, pero nunca es crónica. ¹	La fiebre dura más de 3 días arriba de 38°C. Algunos sufren cefaleas durante las exacerbaciones de los síntomas. ^{1,9}	Cefaleas durante los episodios febriles agudos. ^{1,9} Síntomas neurológicos severos no suelen estar presentes en HIDS. ⁹
AUDITIVOS	Muchos presentan sordera neurosensorial progresiva en la infancia o niñez. ^{1,6}	Muchos tienen sordera neurosensorial progresiva, que debuta en la adolescencia. ¹	Algunos pacientes con hipoacusia leve. ¹ Se desconoce si se debe a la inflamación de CAPS.	No es común. Si está presente, probablemente no sea debido a la FMF. ¹	No es común. Si está presente, probablemente no sea debido al TRAPS. ¹	No es común. Si está presente, probablemente no sea debido al HIDS. ^{1,9}
OFTÁLMOLÓGICOS	Papiledema, uveítis, iritis, conjuntivitis Algunos con opacidad corneal o pérdida de la visión. ⁶	Conjuntivitis (no infecciosa), episcleritis, o opacidad corneal. ¹	Conjuntivitis (no infecciosa) durante episodios febriles inflamatorios. ¹	Muy raro—no común. ¹	Conjuntivitis , y edema periorbital durante los episodios febriles. ^{1,9}	Muy raro—no común. ⁹
CARDIO-PULMONAR	Algunos casos con efusión pericárdica, o pericarditis. ¹	Raro. ¹	No notado. ¹	El 45% tiene pleuritis, respiración dolorosa. Algunos con pericarditis. ¹	Común, incluida la pleuresía. ¹	Raro. ¹
ABDOMINAL	Náuseas y vómitos con los episodios febriles o alta presión de SNC. ¹	Algunos tienen dolor abdominal con los episodios febriles. ¹	No común. ¹	Peritonitis estéril, dolor y/o estreñimiento con los brotes feb. ¹	Peritonitis, diarrea y/o estreñimiento con los brotes febriles. ¹	Dolor extremo, vómito y diarrea con los episodios febriles. ¹
LINFÁTICO	Algunos pacientes con hepatomegalia y/o esplenomegalia. Linfadenopatías es común. ¹	Raramente se presenta. ¹	No notado. ¹	Esplenomegalia común, algunos con linfadenopatías. ¹	Esplenomegalia común, algunos con linfadenopatías. ¹	Adenopatías laterocervicales muy frecuentes en los niños. ¹
ARTICULACIONES/HUESOS, MÚSCULOS Y CARTÍLAGO	Artralgia, deformaciones genu varo y valgo, frente prominente, nariz en silla de montar, contracturas, acropaquia. ¹ <50% pacientes crecimiento óseo excesivo en las rodillas.	Dolor y artralgias frecuentemente observadas en los episodios febriles. ¹	Artralgias y rigidez durante los episodios febriles. ¹	Mono/poliartritis, oligoartritis, acropaquia y artralgias en tobillo comunes. Artritis severa en la cadera o tobillos es rara. ¹	Artritis crónica o intermitente en las grandes articulaciones, acompañada de dolor muscular e hinchazón. ¹	Las artralgias son comunes. Poliartitis simétrica ocasional. ¹
VASCULITIS	Raramente se desarrolla.	No observada.	No observada.	Púrpura (HSP), poliarteritis nodosa.	Púrpura (HSP), vasculitis linfocítica.	Vasculitis cutánea común; la púrpura raramente presente.
AMILOIDOSIS	SAA elevado puede desencadenar amiloidosis <2% de los pacientes. ¹	SAA elevado. Amiloidosis en >25% de los pacientes. ¹	SAA elevado. ¹ Puede ocasionar amiloidosis en algunos pacientes.	Común en pacientes sin tratar, depende del genotipo. ⁹	>10% casos-riesgo elevado si la mutación afecta a cisteínas. ¹	<10%—No común. ⁹
RESULTADOS DE LABORATORIO ANORMALES	Muy altos: VSG (ESR), CRP, SAA, anemia, hiperleucocitosis granulocítica. ^{1,6}	Alto: VSG (ESR), CRP, SAA. Leucocitosis, hipergammaglobulinemia. ¹	Altos: VSG, CRP, SAA. Leucocitosis observadas en los episodios febriles. ¹	Alto: VSG (ESR), CRP, SAA. Fibrinógeno, leucocitosis con los episodios febriles. ¹	Alto: VSG (ESR), CRP, SAA. Elevados PMNs, gammapatía policlonal, leucocitosis. ¹	Alto: VSG, CRP, SAA; IgD c/ IgA en 80% pacientes, Leucocitosis. Aciduria mevalonato observó. ¹