



**UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA**

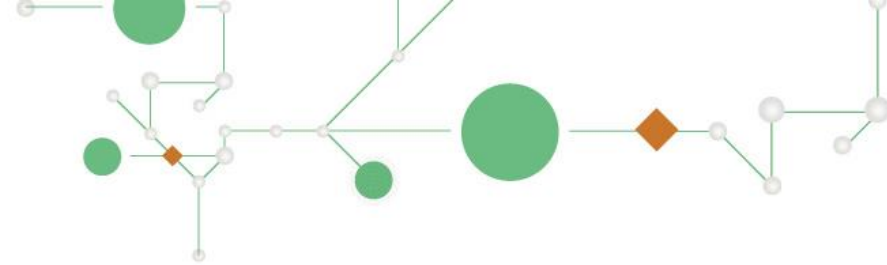
Facultad de Medicina

**Enfermedades asociadas a la activación  
anormal de los inflamosomas: diagnóstico  
diferencial de las urticarias**

**Perlas  
Clínicas**

en Medicina





## **Enfermedades asociadas a la activación anormal de los inflamosomas: diagnóstico diferencial de las urticarias**

### **Esteban Ruiz Grajales**

Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

### **Laura Daniela Calderón Villamizar**

Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

### **Gloria María Vásquez Duque**

Médica. Especialista en Medicina Interna y Reumatología. PhD en Inmunología. Docente Facultad de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

### **¿Qué es importante repasar antes de leer este capítulo?**

- Para comprender mejor el siguiente texto se sugiere revisar la fisiología del sistema inmune innato.

### **Los objetivos de este capítulo serán:**

- Comprender los conceptos más importantes de las enfermedades asociadas a la activación anormal de los inflamosomas.
- Ampliar el panorama de los diagnósticos diferenciales de las urticarias.
- Reforzar los conocimientos del sistema inmune innato como causante de enfermedad.
- Aprender el concepto de mosaicismo como causante de enfermedad.





**Palabras clave:** Urticaria, Inflamasomas, Inmunidad Innata.

**Keywords:** Urticaria, Inflammasomes, Innate Immunity.

**Cómo citar este artículo:** Ruiz E, Calderón LD, Vásquez GM. Enfermedades asociadas a la activación anormal de los inflamosomas: diagnóstico diferencial de las urticarias. [Internet]. Medellín: Perlas Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 2022 [acceso día de mes de año]. Disponible en: [perlasclinicas.medicinaudea.co](http://perlasclinicas.medicinaudea.co)

## 1. VIÑETA CLÍNICA

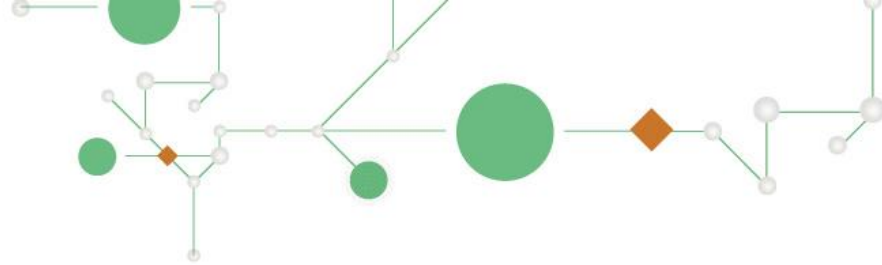
Paciente masculino de 64 años sin antecedentes personales ni familiares de relevancia. A los 56 años, sin factores desencadenantes evidentes, inició con episodios cortos (2 – 3 días) de malestar y erupción cutánea no pruriginosa tipo urticaria cada 2 – 8 semanas, los cuales se cronificaron. Posteriormente, presentó fiebre, conjuntivitis, poliartralgias y oligoartritis en rodillas, muñecas, codos y tobillos. Se reportó marcada leucocitosis y neutrofilia con trombocitosis leve; aumento de reactantes de fase aguda y presencia de altos niveles de IgA séricos.

### Desarrollo

#### ¿Qué son los inflamosomas?

Los inflamosomas son un conjunto de complejos multiproteicos presentes en el citoplasma de células del sistema inmune innato con la capacidad de detectar microorganismos u otros agentes estresores y activar a la caspasa 1 para la síntesis de citoquinas altamente proinflamatorias: interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e IL-18 y la muerte celular por piroptosis. Están constituidos por el receptor del inflamosoma (el cual permite clasificarlos), la proteína adaptadora ASC y la caspasa 1.





Se han descrito, hasta el momento, varios inflamomas, y es el NLRP3 el más estudiado de todos. Este está conformado por el receptor NLRP3, que cuenta con el dominio pirina (PYD), el dominio de oligomerización de nucleósidos (NOD) y el dominio de repetición rico en leucinas (LRR); y la proteína ASC, con su PYD y el dominio de activación y reclutamiento de caspasas (CARD). Otros inflamomas son los NLRP1, NLRC4, AIM2 y pirina.

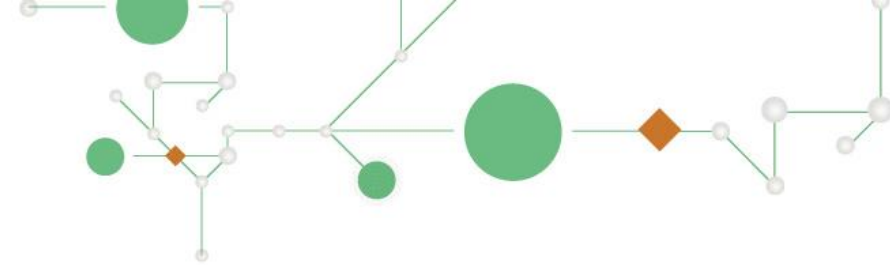
## ¿Qué son las enfermedades asociadas a la activación anormal del inflamoma (inflamomopatías)?

El término inflamomopatías hace referencia a un grupo de enfermedades raras autoinflamatorias caracterizadas por estados proinflamatorios secundarios a una desregulación de la activación de los inflamomas.

La inflamación es una respuesta protectora del hospedero para garantizar la eliminación de los estímulos estresores (p.ej. microorganismo) que causan daño en el organismo y desarrollar un proceso de reparación. El sistema inmune innato es la primera línea de defensa contra el daño. Los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) detectan secuencias moleculares específicas de microorganismos llamadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y moléculas autoderivadas de células lesionadas denominadas patrones moleculares asociados a daños (DAMPs). Los PRRs incluyen receptores tipo Toll, receptores similares al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLR), receptores similares al gen I inducible por ácido retinoico y receptores de lectina tipo C.

Ahora bien, para que el inflamoma inicie su ensamblaje, es necesario que detecte una señal; cuando una célula del sistema inmune innato reconoce algún PAMP o DAMP, este es internalizado y comienza el proceso. La activación se puede dar de forma canónica y de forma no canónica. La primera, es la vía más común de activación del inflamoma y requiere de dos señales; la ausencia de alguna conlleva a que no se forme la estructura.





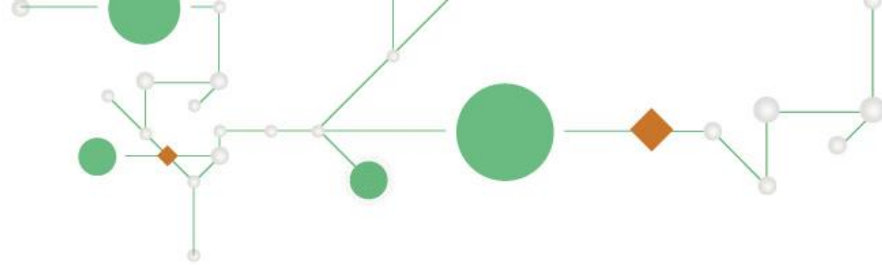
Debido a su papel en la inflamación, la actividad del inflamosoma debe estar estrictamente regulada en múltiples niveles. La “señal 1”, la cual la proveen componentes microbianos o citoquinas endógenas, promueve la activación de NF- $\kappa$ B, generalmente a través de ligandos de receptores tipo Toll; estimula la transcripción de NLRP3 e IL-1 $\beta$  e inicia una fuerte respuesta celular tras la activación.

El ensamblaje final y la activación del inflamosoma requieren la “señal 2” en forma de ligandos específicos para diferentes estructuras del inflamosoma o cambios en el metabolismo celular. El proceso puede ser iniciado por todo tipo de estímulos (ATP, ARN mitocondrial, toxinas bacterianas y fúngicas, cristales de urato monosódico, entre otros); sin embargo, ninguna de ellas activa directamente al inflamosoma debido a sus diferencias bioquímicas: todas toman vías en común que son el flujo iónico, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) con disfunción mitocondrial y daño lisosomal.

Por otro lado, la forma no canónica es la que se manifiesta cuando los estímulos que activan un inflamosoma no son reconocidos por los PRRs. Esta vía de activación funciona con la unión directa del estímulo a la molécula activadora. Se da únicamente para bacterias Gram negativas, y es un fenómeno que funciona con las caspasas 4 y 5 en humanos. El proceso consiste en que las caspasas se unen directamente al lipopolisacárido (LPS), lo que permite que esta unión directamente active la formación del inflamosoma a través de la activación de gasdermina D y panexina-1. Estas moléculas promueven el flujo de ATP hacia afuera de la célula con lo que activan un canal iónico selectivo llamado P2X7, traducido como una señal activadora.

La respuesta inmune innata está programada para tomar una acción inmediata, lo que a menudo resulta en una inflamación abrumadora que se perpetúa a sí misma y es perjudicial para el hospedero. El término *enfermedad autoinflamatoria* se acuñó para distinguir un grupo de enfermedades inflamatorias autosómicas dominantes. Los síndromes autoinflamatorios se caracterizan por episodios recurrentes de inflamación sistémica con fiebre y se distinguen de las enfermedades autoinmunes por la ausencia de autoanticuerpos y células T y B específicas de autoantígeno.



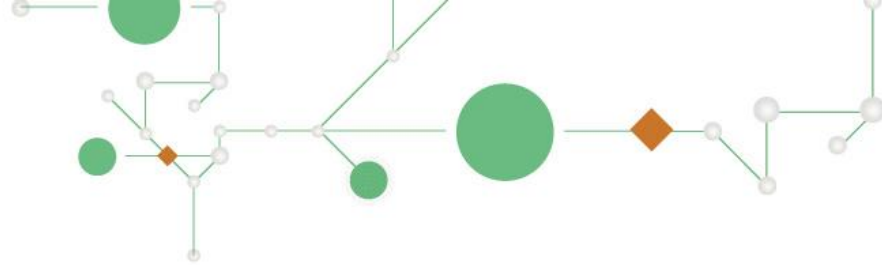


La activación del inflamosoma es fundamental para iniciar las respuestas inflamatorias fisiológicas en las células, no obstante, las mutaciones en los genes que codifican los sensores del inflamosoma están asociadas con varios síndromes autoinflamatorios hereditarios.

El tipo de inflamosomopatías más estudiado es el de las enfermedades asociadas al NLRP3. Se han descrito, hasta ahora, dos entidades clínicas: gota y síndrome periódico asociado a la criopirina (CAPS) o criopirinopatías. Esta última comprende, a su vez, tres síndromes: síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS) o urticaria familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells (MWS) y síndrome neurológico articular infantil crónico (CINCA) o enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal (NOMID).

El CAPS es un espectro de enfermedades ocasionadas por variantes genéticas del gen *NLRP3*. El aumento anormal de la síntesis y liberación de IL-1 $\beta$  genera la enfermedad. Actualmente, se han descrito más de 175 mutaciones, diversidad consecuente con la variedad de manifestaciones clínicas solapadas entre sí en el CAPS. A pesar de tener denominaciones diferentes, el FCAS, MWS y CINCA/NOMID comparten manifestaciones clásicas de inflamación sistémica: erupción cutánea (urticaria), fiebre, fatiga, escalofríos, artralgia, mialgias, conjuntivitis. No obstante, existen algunos signos clínicos o aspectos característicos de cada una que las diferencian. El FCAS, el más leve, se destaca por episodios recurrentes de fiebre, erupción cutánea, conjuntivitis y artralgia tras la exposición a estímulos fríos (< 22 °C por más de 30 minutos), sin poderse establecer aún el porqué. El MWS es la presentación clínica moderada y su diferencial está en la pérdida progresiva de la audición de tipo neurosensorial. El CINCA/NOMID, por su lado, se considera el síndrome más severo debido a su compromiso neurológico (p.ej. meningitis aséptica).





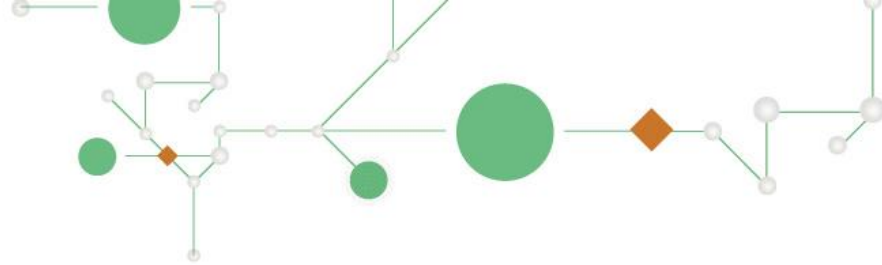
La urticaria es una de las manifestaciones, en este caso cutáneas, más inespecífica que presentan los pacientes con este tipo de enfermedades. Sin embargo, al realizar estudios histopatológicos de las lesiones, los hallazgos difieren de aquellos encontrados en los cuadros típicos de urticaria. Para el caso de las inflamomopatías, los neutrófilos son los granulocitos más abundantes, en contraste con el infiltrado celular en las urticarias «clásicas», donde predominan los mastocitos y basófilos.

Resulta importante, además, conocer otras inflamomopatías descritas hasta la actualidad. Las enfermedades inducidas por mutaciones en el NLRC4 se denominan trastornos autoinflamatorios asociados a NLRC4 (NLRC4-AID), y entre estos se encuentra el síndrome de activación de los macrófagos (MAS), distinguido por urticaria asociada a fiebre, diarrea, hepatoesplenomegalia. Por otro lado, las enfermedades asociadas a NLRP1 (p.ej. autoinflamación asociada a NLRP1 con artritis y disqueratosis - NAIAD), caracterizadas por disqueratosis y signos y síntomas de inflamación sistémica (fiebre, artritis, artralgiás), donde hay una liberación aumentada de citoquinas proinflamatorias (como IL-1 $\beta$  e IL-18) después de la activación anormal del inflamosoma.

## ¿Qué es un mosaicismo y cómo puede causar enfermedades?

La palabra mosaicismo hace referencia a una condición genética en la que una persona tiene dos o más conjuntos de células genéticamente diferentes en su cuerpo. Esto, en la mayoría de los casos, se debe a un error después de la fecundación. Luego de la fertilización del óvulo, se forma el cigoto y empieza un proceso de mitosis. Aquí, las células crean una copia exacta de su ADN para luego dividirse. Algunas veces hay errores durante este proceso, por ejemplo, una copia de ADN contiene un error o este es dividido de manera desigual: las células resultantes son genéticamente diferentes. En ocasiones, la célula *anormal* puede simplemente morir por apoptosis, pero si esta sobrevive daría como resultado el mosaicismo.





El mosaicismo, por lo general, se describe por grados o niveles, al indicar qué porcentaje de células son anormales. Esto puede variar en función del momento del desarrollo en el que ocurra. Si ocurre en estadios tempranos, hasta el 50 % de las células podrían ser anormales; en cambio, si este error ocurre en estadios más tardíos del desarrollo, un porcentaje menor de células sería anormal, con lo que se obtiene un nivel más bajo de mosaicismo. Paralelamente, su impacto fenotípico está determinado tanto por la gravedad del error en el ADN como por su grado de mosaicismo.

## 2. MENSAJES INDISPENSABLES

- Durante la práctica médica, y al considerarse como enfermedades huérfanas, es importante tener en cuenta a las condiciones asociadas a la activación anormal de los inflamomas (inflamomopatías) y sus similitudes semiológicas como diagnóstico diferencial en pacientes que presentan urticaria.
- En el caso particular de las inflamomopatías, la desregulación de la activación de los inflamomas se ha establecido, actualmente, como causa de enfermedad; de ahí la importancia de conocer y reconocer estos mecanismos fisiopatológicos.
- La importancia de realizar estudios genéticos radica en la posibilidad de detectar trastornos como los ocasionados por mosaicismos y así ofrecer un manejo oportuno de los mismos.

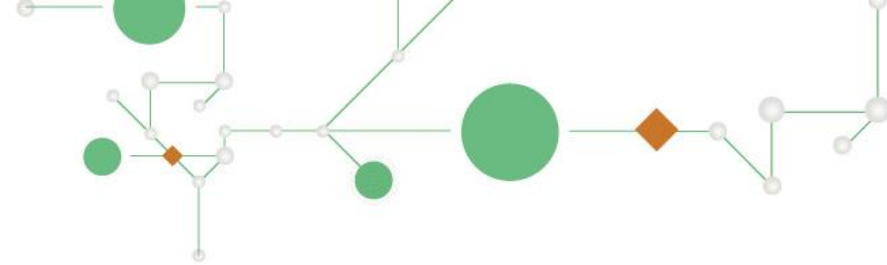
## 3. VIÑETA CLÍNICA (DESENLACE)

Hubo mejoría de los síntomas oculares y cutáneos con prednisona oral 15 mg/24 h y resolución completa con prednisona oral 30 mg/24 h. No se documentó respuesta con AINEs, antihistamínicos, metotrexato y colchicina.

Se le realizaron estudios genéticos con extracción del DNA genómico y análisis rutinarios para los genes *MEFV*, *TNFRSF1A*, *MVK*, *NLRP3*, *NOD2* y *PSTPIP1*.







Todos arrojaron un resultado negativo excepto *NLRP3*, donde se encontró una transversión c.1906C>G que dio lugar a una nueva variante p.Gln636Glu. (mutación somática) pero con una frecuencia del 12,2 %, es decir, un mosaicismo.

#### 4. BIBLIOGRAFÍA

2. Mensa-Vilaro A, Teresa Bosque M, Magri G, Honda Y, Martínez-Banaclocha H, Casorran-Berges M, et al. Brief Report: Late-Onset Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Due to Myeloid-Restricted Somatic *NLRP3* Mosaicism. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016 Dec;68(12):3035-3041. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/27273849/>
3. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2013 Jun;13(6):397-411. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/23702978/>
4. Harapas CR, Steiner A, Davidson S, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Inflammasomopathies. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2018 May 30;20(7):40. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/29846819/>
5. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2016 Jul;16(7):407-20. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/27291964/>
6. Booshehri LM, Hoffman HM. CAPS and *NLRP3*. *J Clin Immunol* [Internet]. 2019 Apr;39(3):277-286. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/31077002/>
7. Romberg N, Vogel TP, Canna SW. *NLR4* inflammasomopathies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017 Dec;17(6):398-404. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/28957823/>

