

Reporte de caso / Case report

Desafíos en el diagnóstico y manejo de la enfermedad autoinflamatoria asociada a NLRP3 en América Latina: reporte de las dos primeras familias en Paraguay

Challenges in the diagnosis and management of NLRP3-associated autoinflammatory disease in Latin America: report of the first two families in Paraguay

Ana Recalde¹ , Natalia Cabrera¹ , Cynthia Vega¹ , *Jorge M. López-Benítez^{1,2} 

¹Universidad Católica “Nuestra Señora de la Asunción”, Facultad de Ciencias de la Salud, Laboratorio de Enfermedades Autoinflamatorias. Asunción, Paraguay

²Centro Médico La Costa, Reumatología Pediátrica. Asunción, Paraguay

RESUMEN

Presentamos las dos primeras familias paraguayas portadoras de variantes de ganancia de función en el inflamasoma NLRP3. Una familia manifestó un fenotipo compatible con el síndrome de Muckle–Wells, incluyendo manifestaciones neurológicas atípicas (síndrome de West), mientras que la otra mostró urticaria predominantemente inducida por frío. Estos casos ponen de relieve la variabilidad fenotípica de las enfermedades autoinflamatorias asociadas a NLRP3 y subrayan la importancia de aumentar la concientización, mejorar el acceso a pruebas genéticas y ampliar la disponibilidad de terapias dirigidas en Paraguay.

Palabras clave: Proteína con Dominio Pirina 3 de la Familia NLR, América Latina, Enfermedades Autoinflamatorias Hereditarias, Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina.

ABSTRACT

We present the first two Paraguayan families carrying NLRP3 inflammasome gain-of-function variants. One family exhibited a phenotype consistent with Muckle–Wells syndrome, including atypical neurological manifestations (West Syndrome), while the other showed predominantly cold-induced urticaria. These cases highlight the phenotypic variability of NLRP3-associated autoinflammatory diseases and underscore the importance of increasing awareness, improving access to genetic testing, and expanding availability of targeted therapies in Paraguay.

Keywords: NLR Family, Pyrin Domain-Containing 3 Protein, Latin America, Hereditary Autoinflammatory Diseases, Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes.

***Autor correspondiente** Jorge M. López-Benítez. Email: jmlopezbenitez@gmail.com

Fecha de recepción: 10 de noviembre 2025. **Fecha de aceptación:** 20 de noviembre 2025

Editora responsable: Carolina Acosta . Universidad Católica de Asunción. Paraguay

<https://orcid.org/0009-0008-2190-7329>



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons

INTRODUCCIÓN

Las variantes del gen *NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3* (*NLRP3*) corresponden a mutaciones con ganancia de función que producen activación constitutiva del inflammasoma y una producción excesiva de interleucina-1. La condición se caracteriza por fiebre recurrente, urticaria inducida por frío, retraso del neurodesarrollo, artropatía y hipoacusia neurosensorial, con una gravedad fenotípica que abarca formas leves, moderadas y severas⁽¹⁻³⁾. El tratamiento actual incluye terapias dirigidas entre las que se encuentra el bloqueo de IL-1 (anakinra, canakinumab, rilonacept)⁽⁴⁾. Reportamos los dos primeros casos de enfermedad autoinflamatoria asociada a *NLRP3* identificados en Paraguay.

CASOS CLÍNICOS

Una niña previamente sana, actualmente de ocho años, fue diagnosticada a los seis meses de edad con síndrome de West (SW), basado en la tríada clásica de espasmos infantiles, hipsarritmia en el electroencefalograma (EEG) y regresión del desarrollo⁽⁵⁾. De forma concomitante, comenzó a presentar urticaria inducida por frío. La secuenciación del exoma completo (WES) identificó una variante heterocigota p. Ala441Val en el gen *NLRP3* (equivalente a p. Ala439Val según la base de datos Infevers)⁽⁶⁾. La misma mutación fue confirmada en su madre (Figura 1). Sus familiares presentaron fenotipos más leves, incluyendo urticaria fría esporádica (Imágenes 1 y 2). La paciente respondió inicialmente a dosis altas de hormona adrenocorticotrópica; sin embargo, sus EEG permanecieron anormales. Los marcadores inflamatorios se mantuvieron dentro de rangos normales entre los episodios de urticaria. La paciente recibió su primera dosis de terapia dirigida con canakinumab⁽⁷⁾, con mejoría de los episodios de urticaria inducida por frío y de las crisis epilépticas.

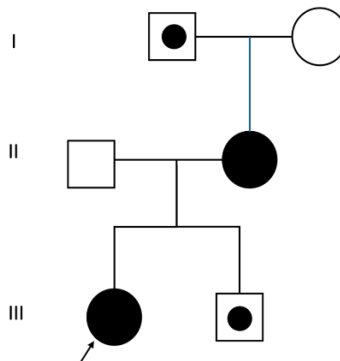


Figura 1. Árbol genealógico de la primera familia portadora de la variante p.Ala441Val, con un patrón de herencia autosómico dominante.

El segundo caso corresponde a un niño de dos años sin antecedentes patológicos, que cursó con poliserositis severa y shock séptico por *Staphylococcus aureus*. Durante su primer año de vida presentó tres episodios de neumonía. La evaluación inmunológica descartó inmunodeficiencia. Con el fin de investigar una posible inmunodeficiencia de origen genético, se realizó un análisis mediante WES. Este análisis identificó la variante *NLRP3* p. Ala439Thr, clasificada como

probablemente patogénica en la base de datos Infevers⁽⁶⁾. La variante también fue detectada en la madre del niño (Figura 2). En el abuelo materno y en la madre del paciente se documentaron hipoacusia neurosensorial y urticaria inducida por frío. El niño se encuentra actualmente asintomático, aunque los estudios de laboratorio mostraron una velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva elevadas. El paciente y su madre recibieron inhibidores de interleucina-1⁽⁷⁾.

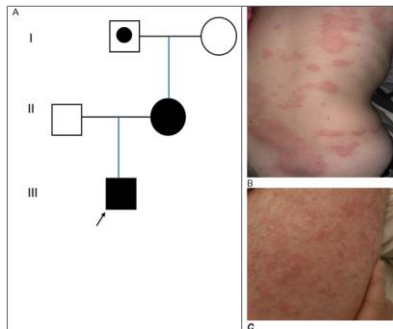


Figura 2. A. Árbol genealógico de la segunda familia. La mutación identificada (p.Ala439Thr) está clasificada como variante probablemente patogénica y presenta un patrón de herencia autosómico dominante. Los individuos representados en negro son portadores genéticamente confirmados de la mutación p.Ala439Thr. Los individuos señalados con un punto negro son sintomáticos, pero no han sido sometidos a estudios genéticos. B: Urticaria en el hermano del paciente. C: Eritema cutáneo en el abuelo materno del paciente.

DISCUSIÓN

Con respecto al primer caso, se han documentado en la literatura variantes de *NLRP3* asociadas a manifestaciones neurológicas atípicas, incluyendo epilepsia y retraso del desarrollo; sin embargo, no sabemos si esta variante específica ha sido previamente reportada en pacientes con síndrome de West (SW). Diversos estudios plantean que el SW podría estar relacionado con la activación de vías inflamatorias dependientes del inflammasoma *NLRP3*, lo que incluye la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 β ^(6,8). Esto subraya la necesidad de realizar más estudios sobre las vías inflamatorias involucradas en el SW.

El segundo caso corresponde a un fenotipo más leve, manifestado principalmente por urticaria inducida por frío en varios miembros de la familia. De acuerdo con la información existente sobre la patogénicidad de esta variante, esta no justifica la predisposición del paciente a cuadros infecciosos severos⁽⁶⁾. Hasta la fecha, se han descrito más de 250 mutaciones patogénicas en *NLRP3*⁽⁶⁾, y estas representan las primeras variantes reportadas en Paraguay.

Si bien los criterios clínicos pueden ser útiles en contextos con recursos limitados, donde las pruebas genéticas no están ampliamente disponibles, su sensibilidad es reducida. En ambos casos, el análisis genético permitió confirmar el diagnóstico, lo que resalta la utilidad clínica de las herramientas de diagnóstico molecular en estos pacientes⁽⁹⁾. Estos casos también muestran cómo el reconocimiento temprano y el inicio oportuno de terapia dirigida pueden influir en la progresión de la enfermedad y potencialmente prevenir complicaciones como amiloidosis sistémica o hipoacusia neurosensorial⁽¹¹⁾.

CONCLUSIÓN

El reconocimiento de las enfermedades autoinflamatorias en Paraguay es aún incipiente; por lo tanto, resulta fundamental difundir reportes de casos como los presentes para aumentar la conciencia clínica. Se requiere fortalecer la vigilancia epidemiológica y la capacidad diagnóstica para identificar a los individuos afectados y brindar opciones terapéuticas adecuadas⁽¹⁰⁾.

Lista de abreviaturas

NLRP3	NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3
SW	Síndrome de West
EEG	Electroencefalograma
WES	Secuenciación del exoma completo (Whole-exome sequencing)

Los individuos representados en negro son portadores genéticamente confirmados de la mutación p.Ala441Val. Los individuos marcados con un punto negro son sintomáticos pero no se han sometido a pruebas genéticas.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro sincero agradecimiento al Profesor Marco Gattorno por su valioso apoyo en la discusión de los casos clínicos.

Aprobación ética y consentimiento para participar: La aprobación ética fue otorgada por la Universidad Católica "Nuestra Señora de la Asunción" para la publicación de esta serie de casos.

Contribución de los autores

- **Jorge López-Benítez:** supervisión, provisión de recursos, validación, visualización, revisión y edición del manuscrito.
- **Ana Recalde:** conceptualización, análisis formal, investigación, metodología y redacción del borrador original.
- **Natalia Cabrera:** supervisión, validación, visualización y contribución a la revisión y edición del manuscrito.
- **Cynthia Vega:** visualización y contribución a la revisión del manuscrito.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Consentimiento para la publicación: Se obtuvo consentimiento informado de los padres para la publicación de esta serie de casos.

Disponibilidad de datos y materiales: No aplica.

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Financiamiento: No se recibió apoyo financiero para el diseño, desarrollo o redacción de esta serie de casos. Los autores declaran no tener conflictos comerciales o científicos relacionados con el contenido de esta publicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, McBride J, O'Rourke K, Roose-Girma M, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature*. 2006 Mar 9;440(7081):228–32.
2. Carta S, Penco F, Lavieri R, Martini A, Dinarello CA, Gattorno M, et al. Cell stress increases ATP release in NLRP3 inflammasome-mediated autoinflammatory diseases, resulting in cytokine imbalance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Mar 3;112(9):2835–40.
3. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, Kastner DL, Lachmann HJ, Touitou I, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDS): A Delphi study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1558–65.
4. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2018 May 17; 378(20):1908–19.
5. Mytinger JR. Definitions and Diagnostic Criteria for Infantile Spasms and West Syndrome – Historical Perspectives and Practical Considerations. Vol. 38, *Seminars in Pediatric Neurology*. W.B. Saunders; 2021.
6. Milhavel F, Stojanovic K, Wouters CH, et al. The Infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat*. 2008;29(6): 803–808. Available from: <https://infevers.umai-montpellier.fr/web/>
7. Moltrasio C, Romagnuolo M, Marzano AV. NLRP3 inflammasome and NLRP3-related autoinflammatory diseases: From cryopyrin function to targeted therapies. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
8. Haginoya K, Noguchi R, Zhao Y, Munakata M, Yokoyama H, Tanaka S, et al. Reduced levels of interleukin-1 receptor antagonist in the cerebrospinal fluid in patients with West syndrome. *Epilepsy Res*. 2009 Aug;85(2–3): 314–7.
9. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6): 942–7.
10. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: The molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. Vol. 27, *Annual Review of Immunology*. 2009. p. 621–68.