



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Enfermedades autoinflamatorias en dermatología pediátrica. Parte 2: síndromes histiocítico-macrofágicos y síndromes vasculopáticos



S. Hernández-Ostiz, G. Xirotagaros, L. Prieto-Torres, L. Noguera-Morel y A. Torrelo*

Servicio de Dermatología, Hospital Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 1 de septiembre de 2016; aceptado el 23 de diciembre de 2016
Disponible en Internet el 21 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Enfermedades autoinflamatorias monogénicas;
Manifestaciones cutáneas;
Clasificación;
Diagnóstico histológico

KEYWORDS

Monogenic autoinflammatory diseases;
Skin manifestations;
Classification;
Histologic diagnosis

Resumen El descubrimiento de nuevos síndromes autoinflamatorios y nuevas mutaciones está avanzando a una velocidad vertiginosa en los últimos años. La segunda parte de la revisión está centrada en el estudio de los síndromes histiocítico-macrofágicos y de los síndromes vasculopáticos, incluyendo al final del texto una tabla con las alternativas terapéuticas de estos síndromes autoinflamatorios y sus mutaciones genéticas.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Autoinflammatory Diseases in Pediatric Dermatology—Part 2: Histiocytic, Macrophage Activation, and Vasculitis Syndromes

Abstract The discovery of new autoinflammatory syndromes and novel mutations has advanced at breakneck speed in recent years. Part 2 of this review focuses on vasculitis syndromes and the group of histiocytic and macrophage activation syndromes. We also include a table showing the mutations associated with these autoinflammatory syndromes and treatment alternatives.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: atorrelo@aedv.es (A. Torrelo).

Síndromes histiocítico-macrofágicos

Síndrome de Blau

El término artritis granulomatosa pediátrica asociada a NOD-2 es una enfermedad hereditaria familiar, autosómica dominante conocida también como síndrome de Blau o sarcoidosis de inicio temprano, que presenta mutaciones en el dominio NACHT del NOD-2 (también conocido como CARD15). Al igual que los NLRP, el NOD-2 es otro receptor intracitoplasmático implicado en la respuesta inmune innata frente a bacterias¹, cuyo estímulo ocasiona la formación de lesiones de tipo granulomatoso por activación del NF-κB. Los NLRP y los NOD pueden interactuar y retroalimentarse entre ellos, dando lugar a cuadros clínicos mixtos. Muchos pacientes sin historia familiar presentan mutaciones *de novo* en NOD2, con formas clínicas incompletas. La expresión fenotípica es muy variable incluso entre los casos familiares y entre pacientes con las mismas mutaciones. La artritis granulomatosa pediátrica presenta un fenotipo similar con una inflamación ocular, articular y cutánea.

Clínica cutánea

La afectación cutánea es una de las manifestaciones fundamentales del síndrome de Blau. Desde la primera infancia los pacientes presentan pápulas o papulonódulos asintomáticos, eritematosos o marrónceos (fig. 1), localizados o generalizados que pueden tornarse más o menos liquenoides y afectar las palmas y las plantas. Se han descrito otras manifestaciones cutáneas en las alteraciones del NOD2 como cuadros ictiosiformes², paniculitis muy similares al eritema nudoso (fig. 2) y vasculitis leucocitoclástica. La forma más frecuente de presentación y que nos debería hacer pensar



Figura 1 Síndrome de Blau. Se aprecian en el brazo pápulas eritemato-marrónceas con cierto aspecto liquenoides.

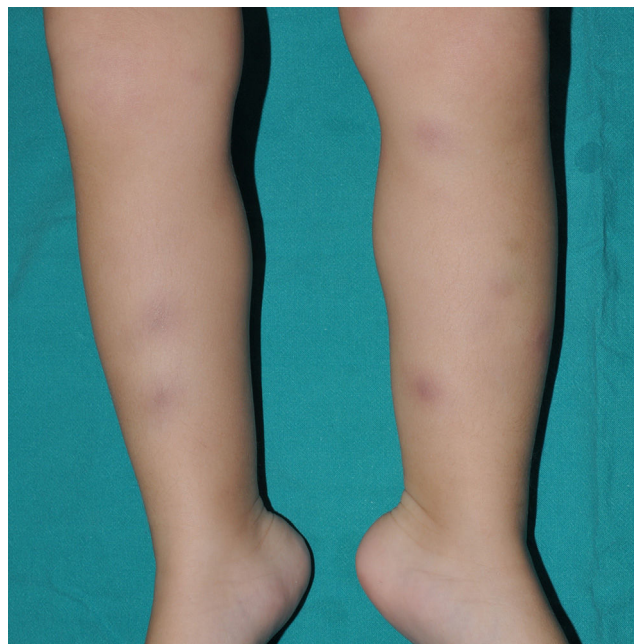


Figura 2 Síndrome de Blau. Nódulos eritematovioláceos en ambas zonas pretibiales muy similares a la presentación clínica del eritema nudoso.

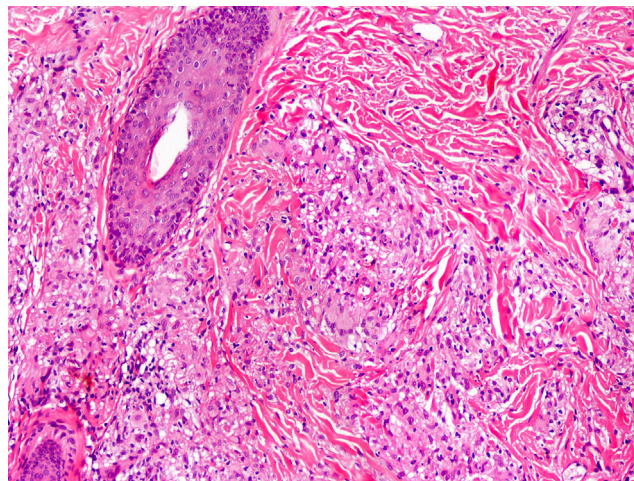


Figura 3 Síndrome de Blau. Granulomas no caseificantes con histiocitos, linfocitos, eosinófilos y células gigantes multinucleadas (H/E × 20).

en esta entidad es una erupción leve de pápulas marrónceas generalizadas de inicio temprano, que a menudo presenta una mejoría espontánea en los primeros años³. La histopatología es similar a la sarcoidosis, con granulomas no caseificantes con histiocitos, linfocitos, eosinófilos (fig. 3) y células gigantes multinucleadas que aparecen intensamente positivas con la tinción de ácido periódico de Schiff. En la microscopía electrónica se pueden apreciar los llamados «cuerpos en coma» en las células epitelioides³.

Clínica asociada

Es característica la presencia de sinovitis crónica poliarticular, tenosinovitis hipertrófica simétrica y uveítis anterior granulomatosa recurrente, aunque es más habitual la



Figura 4 Síndrome H. Placas hiperpigmentadas e hipertricóticas en la cara posterior de las extremidades inferiores, acompañadas de una marcada esclerosis.

panuveítis. La afectación articular es la más frecuente e importante de las manifestaciones, iniciándose antes de los 10 años en las manos, las muñecas, los tobillos, las rodillas y los codos. Se trata de lesiones quísticas no dolorosas que con el tiempo, de forma lenta y progresiva, adquieren una importante tumefacción, pero sin limitar la movilidad hasta varias décadas después del inicio, apreciándose en la membrana sinovial infiltrados inflamatorios granulomatosos formados por células gigantes multinucleadas. La uveítis anterior se puede complicar con afectación del polo posterior, además de la aparición de cataratas, glaucoma y ceguera, siendo la clínica ocular de presentación bilateral en la mayoría de los casos³. Con menor frecuencia esta infiltración granulomatosa afecta al hígado, a las glándulas salivares, al pulmón, al riñón, al sistema nervioso y a las arterias, generando neuropatía craneal, arteritis de grandes vasos, hipertensión maligna e infartos cerebrales. También se pueden ver implicados los ganglios linfáticos pero, a diferencia de la sarcoidosis⁴, sin afectación de los hilos y en contraposición a otras enfermedades crónicas autoinflammatorias la amiloidosis secundaria es muy rara⁵.

Síndrome H

El síndrome H es causado por mutaciones en el gen SLC29A3, localizado en el cromosoma 10q22. Con la letra «H» se engloban varias características asociadas a este síndrome como la hiperpigmentación, la hipertrichosis, la hepatoesplenomegalia, el hipogonadismo, las anomalías cardíacas (*heart anomalies*) y pérdida de audición (*hearing loss*).

Clínica cutánea

Es muy característica la aparición progresiva de placas hiperpigmentadas e hipertricóticas (fig. 4), con una marcada esclerosis en las extremidades y el abdomen, afectando con mayor frecuencia a la mitad inferior del cuerpo. Se inicia

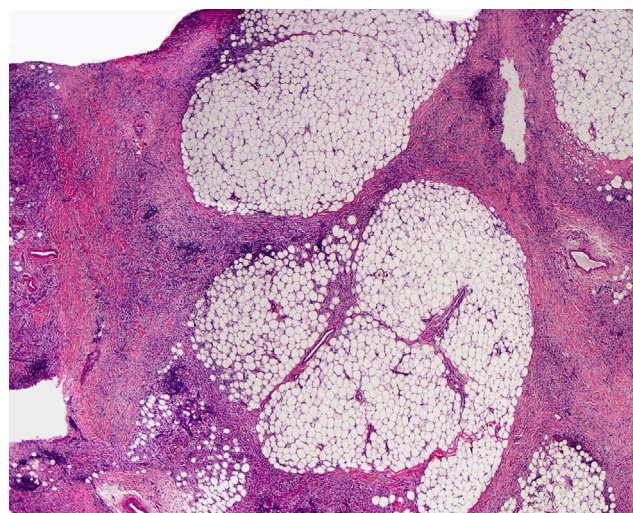


Figura 5 Síndrome H. Importante fibrosis de la dermis y el tejido celular subcutáneo, más intensa en el subcutis, que ocasiona una obliteración progresiva del tejido graso (H/E \times 20).

en la mayoría de los pacientes como una hiperpigmentación en la cara interna de los mulsos, que en su progresión suele respetar las rodillas y las nalgas. Algunos pacientes presentan además una descamación ictiosiforme. La biopsia cutánea muestra una hiperpigmentación de la capa basal con acantosis e hiperplasia similar a la queratosis seborreica, marcada fibrosis de la dermis y el tejido celular subcutáneo, que es leve en la dermis papilar y mucho más intensa en el subcutis, con obliteración progresiva del tejido graso (fig. 5). Se acompaña de un infiltrado compuesto principalmente por numerosos histiocitos pequeños de citoplasma claro⁶ (CD68+, S100+, CD1a-), observándose en ocasiones imágenes de emperipolesis. Con microscopía electrónica es característica la visualización de un retículo endoplásmico distendido y escasez de lisosomas.

Clínica asociada

Se han descrito asociadas a este síndrome la presencia de sordera, baja estatura, contracturas en flexión, ginecomastia, venas dilatadas en las piernas y sobre la pared abdominal, anomalías cardíacas, cardiopatía isquémica precoz⁷, hepatoesplenomegalia, masas escrotales, hipogonadismo, retraso de la pubertad, azoospermia e hiperglucemia/diabetes mellitus⁸.

Dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada

El síndrome de dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada (CANDLE) es el paradigma de enfermedad asociada a disfunción del proteasoma-inmunoproteasoma⁹. Estos son complejas estructuras proteicas intracelulares que escinden y eliminan residuos proteicos marcados por la ubiquitina que ya no son de utilidad. El proteasoma está presente de forma constitutiva en la célula, pero cuando las necesidades catalíticas se ven aumentadas (ante una infección o estímulo físico) es necesario formar un complejo inducible

Tabla 1 Mutaciones genéticas y alternativas terapéuticas

	Mutación	Proteína	Tratamiento
Síndrome de Blau	Herencia AD y esporádico Gen NOD2/CARD15	Dominio de oligomerización de nucleótidos vinculante que contienen la proteína	AINE Corticoides sistémicos ³⁵ Ciclosporina Metotrexato Anti-TNF ^{35,36} Talidomida ³⁷ Antagonistas IL-1 ^{5,6,16,34,38}
Síndrome H	Herencia AR Gen SLC29A3	hENT3 ⁴⁹	No establecido Remisión parcial con corticoides sistémicos y metotrexato
CANDLE	Gen PSMB8 Gen PSMB4 Gen PSMB9 Gen PSMA3 POMP	Subunidad $\beta 5i$ Subunidad $\beta 7$ Subunidad $\beta 1i$ Subunidad $\alpha 3$ proteína de maduración del proteasoma	AINE Corticoides sistémicos Ciclosporina, metotrexato Anti-TNF ³⁹ Antagonistas IL-1 Antagonistas IL-6 ^{17,39} Baricitinib (inhibidor JAK1/2) ⁴⁰ Tofacitinib ¹⁷
Aicardi-Goutières	Herencia AR (algún caso AD ³⁶) Genes TREX1 RNASEH2 (A/B/C) SAMHD1 ADAR1 IFIH1	hTREX1	Corticoides sistémicos Azatioprina IVIG Anti-interferón tipo 1 ⁴¹ Inhibidores de la transcriptasa inversa ^{41,42} Micofenolato mofetilo ⁴¹
Lupus sabañón	Herencia AD (también casos esporádicos) Genes TREX1 y SAMHD1	hTREX1	Corticoides sistémicos y tópicos Inmunomoduladores tópicos Antipalúdicos ^{33,43,44} Micofenolato mofetilo ⁴⁴ Antagonistas del calcio Calentamiento físico Psicoterapia (si anorexia) ³³ Inhibidores de la JAK-quinasa ^{44,45} (Tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib)
SAVI	Herencia AD Gen <i>TMEM173</i>	STING	Inmunosupresores Trasplante de células madre hematopoyéticas ⁴⁶ Plasma fresco congelado ⁴⁷
Déficit de C1q		C1q	Corticoides sistémicos ⁴⁵ Ciclofosfamida ⁴⁵ Anti-TNF ^{32,48}
Déficit de ADA-2	Herencia AR Gen CECR1	Adenosín-desaminasa 2	

denominado inmunoproteasoma. Si hay defectos en la formación del inmunoproteasoma o este es hipofuncionante se produce un importante cúmulo de proteínas marcadas por ubiquitina en el interior de los macrófagos, generando un importante estrés celular e incremento de la producción de interferón tipo 1 debido a la activación secundaria de la vía de señalización de las JAK-quinasa, cerrándose así un círculo vicioso abocado a la continua formación y acumulación de desechos proteicos intracelulares. Las características principales del CANDLE incluyen episodios de fiebre recurrente, inflamación visceral, lipodistrofia y lesiones cutáneas fijas sin tendencia a la autorresolución, que se

manifiestan en el primer año de vida, generalmente durante las primeras semanas. Los estudios genéticos revelan mutaciones en varios de los genes que codifican diferentes subunidades del proteasoma/inmunoproteasoma, como la $\beta 5i$, $\beta 1i$, $\beta 7$ o $\alpha 3$ que condicionan la disminución de la actividad catalítica del inmunoproteasoma o impiden su ensamblaje. Aunque en los pacientes con síndrome de CANDLE lo más frecuente es encontrar mutaciones bialélicas en el gen PSMB8, que codifica la subunidad $\beta 5i$, se han descrito recientemente herencias digénicas monoalélicas que codifican diferentes subunidades¹⁰ y mutaciones en POMP en un paciente (tabla 1).



Figura 6 CANDLE. Placas edematosas eritematovioláceas anulares de bordes sobreelevados en el tronco, junto a lesiones residuales anteriores, algunas como máculas hiperpigmentadas y otras más equimóticas.

Clínica cutánea

Las manifestaciones cutáneas de CANDLE consisten en placas edematosas eritematovioláceas anulares de bordes sobrelevados, y aunque afectan principalmente al tronco (fig. 6), también se ven comprometidas la zona peribucal, la periocular donde presentan un eritema violáceo persistente¹¹ y las extremidades, fundamentalmente las articulaciones interfalángicas. Estas lesiones curan espontáneamente dejando hiperpigmentación o máculas equimóticas residuales, pero recurren con la frecuencia suficiente como para considerar una afectación cutánea crónica y persistente en estos pacientes. El estudio anatomopatológico muestra densos infiltrados inflamatorios de localización dérmica, perivascular e intersticiales, posible afectación del tejido celular subcutáneo con menor frecuencia, ausencia de vasculitis y presencia no constante de cariorrexis. Se compone de células mieloides mononucleares atípicas de núcleos grandes, abigarrados, alargados o arriñonados y citoplasma eosinófilo escaso¹¹, acompañado de un variable número de neutrófilos y eosinófilos (fig. 7). Este infiltrado celular muestra una inmunohistoquímica positiva para mieloperoxidasa, lisozima, Mac387, CD68 (KP1) y CD163^{12,13} (fig. 8), revelando una doble población de células mieloides y macrófagos. Además, la presencia de células dendríticas plasmocitoides CD123, potentes productoras de interferón tipo I, indica que esta citoquina tiene una importancia más que significativa en el síndrome CANDLE.

Con menor frecuencia los pacientes pueden presentar nódulos violáceos que dejan una hiperpigmentación residual, hipertrichosis, acantosis nigricans y alopecia areata¹⁴, siendo muy característico y definitorio del síndrome la aparición de una lipodistrofia progresiva en la cara, las extremidades superiores y el tronco.

Clínica asociada

Según lo descrito en la literatura, siempre están presentes los episodios de fiebre elevada (superior a 38 °C) recurrentes

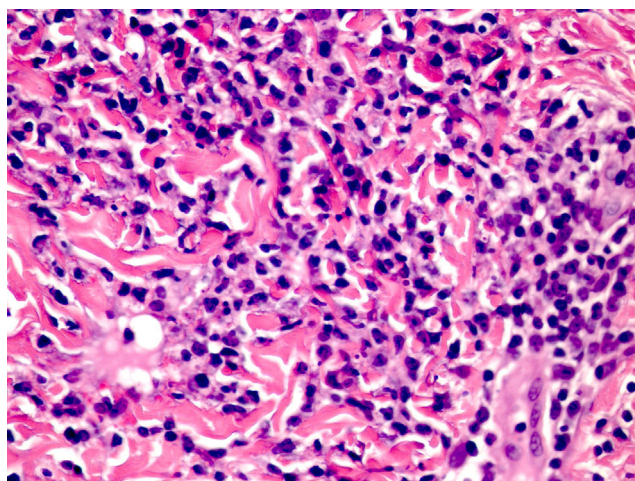


Figura 7 CANDLE. Infiltrado de células mieloides mononucleares atípicas de núcleos grandes y abigarrados con citoplasma eosinófilo escaso, acompañado de neutrófilos y eosinófilos (H/E × 40).

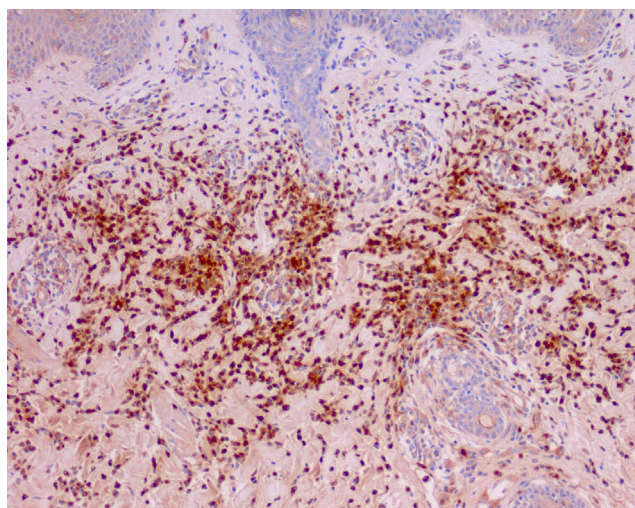


Figura 8 CANDLE. Inmunohistoquímica marcadamente positiva para mieloperoxidasa (MPO X20).

e incluso diarios, el bajo peso y la baja talla¹⁵. Pueden asociar adenopatías, hepatoesplenomegalia y artralgia sin artritis, además de otros muchos eventos inflamatorios como condritis, conjuntivitis, episcleritis nodular, epididimitis, nefritis, otitis, parotiditis o meningitis aséptica. Además los pacientes con CANDLE asocian algunos rasgos dismórficos¹⁵ como puente nasal ancho, labios gruesos o eversión del labio inferior. En el análisis de sangre es característica la elevación de reactantes de fase aguda, anemia crónica, aumento de las enzimas hepáticas y linfopenia transitoria durante brotes de la enfermedad.

Síndromes vasculopáticos

Dentro de este grupo incluiremos las interferonopatías y los cuadros causados por el déficit de adenosindeaminasa-2 (ADA-2).

Interferonopatías tipo 1

Los interferones (IFN) tipo 1 son un grupo de citoquinas fundamentales en la conexión entre la inmunidad innata y la adquirida. El ADN viral, reconocido por su receptor (IFNAR), activa la señalización dependiente de STING (estimulador de genes de interferón) produciendo IFN y otras citoquinas proinflamatorias¹⁶. El aumento de IFN estimula el inmunoproteasoma que activa con mayor frecuencia la vía JAK-STAT y se genera más cantidad de IFN, intensificando y perpetuando la respuesta inmune y los cuadros de autoinflamación. A continuación vamos a describir las interferonopatías más relevantes en dermatología con su cuadro clínico característico.

Síndrome de Aicardi-Goutières

El síndrome de Aicardi-Goutières es una enfermedad neurodegenerativa genéticamente muy heterogénea, con un alto grado de consanguinidad, caracterizada por la afectación cerebral y cutánea. En la mayoría de los pacientes es transmitida con herencia autosómica recesiva, aunque se han descrito casos de transmisión autosómica dominante. Se han identificado las mutaciones responsables de la enfermedad en 7 genes: TREX1, que codifica una exonucleasa 3'-5', RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, IFIH1 y ADAR1¹⁷. Las mutaciones asociadas causan una deficiente destrucción de material genético viral, necesaria para regular a la baja la producción de interferón en las células infectadas. Esta disregulación del IFN-alfa genera situaciones proinflamatorias que desencadenan cuadros vasculíticos secundarios, como la encefalopatía o las lesiones de acrocianosis. Aunque puede ser congénito, es más común que se desarrolle en el primer año de vida en niños nacidos a término sanos.

Clínica cutánea. De forma característica los pacientes presentan lesiones de tipo sabañón, fundamentalmente en los dedos de las manos, aunque también pueden afectarse los pies y los pabellones auriculares, más frecuentes en invierno y con necrosis acral asociada. Además de las manifestaciones cutáneas asociadas más conocidas, como la fotosensibilidad, la acrocianosis, la púrpura petequeal en la mitad superior del tronco y la cara, la edematización de manos y pies, el eritema periungueal, la distrofia ungueal o los pies fríos, se han descrito casos de erupción tipo *blueberry muffin baby* imitando el fenotipo clínico de una infección viral congénita tipo TORCH, a modo de maculopápulas rojo-azuladas generalizadas¹⁸. En esta última situación el estudio histopatológico es compatible con una hemato-poyesis extramedular, apreciándose un infiltrado polimorfo localizado en la dermis y en el tejido celular subcutáneo, y compuesto predominantemente de células precursoras eritroides y mieloides, con inmunotinción positiva para glicoforina-A, mieloperoxidasa, CD20 y CD3 confirmando así la presencia de eritrocitos, leucocitos, células B y células T respectivamente¹⁸.

Clínica asociada. Los pacientes desarrollan una encefalopatía subaguda grave progresiva hasta su estabilización, caracterizada por la asociación de calcificación de los ganglios basales, leucodistrofia, microcefalia evolutiva y disfunción piramidal-extrapiramidal que se acompaña de epilepsia y cuadros febriles asépticos. Se han descrito casos de artropatía crónica con contracturas progresivas acrales

y ulceración de la mucosa oral¹⁹. En los análisis destacan niveles elevados de IFN-alfa, neopterin, biopterina²⁰ y linfocitosis que también se observa en el líquido cefalorraquídeo, considerando la elevación del IFN-alfa en líquido cefalorraquídeo un criterio mayor de diagnóstico²¹. Además estos pacientes pueden presentar trombocitopenia, aumento de las enzimas hepáticas y en algunos casos hiperpoligammaglobulinemia y anemia hemolítica Coombs positiva. Todas estas asociaciones tienen una expresión clínica muy variable en cada paciente, y ninguna es necesaria para el diagnóstico¹⁹.

Lupus sabañón familiar

Este síndrome es una rara forma familiar de lupus eritematoso cutáneo inducido por el frío, que puede ser esporádico o con menor frecuencia hereditario, generalmente causado por una mutación en TREX1. TREX1 es la principal exonucleasa de reparación intracelular cuya deficiencia conduce a la acumulación de ácidos nucleicos, con una activación de la inmunidad innata acompañada de aumento de INF que favorece el desarrollo de la autoinmunidad⁶.

Clínica cutánea. Desde la infancia estos pacientes desarrollan placas violáceas de aspecto pernicioso y de localización acral que pueden ulcerarse, muy similares tanto clínica como histopatológicamente a las observadas en el síndrome de Aicardi-Goutières. La histología revela una dermatitis de interfase con degeneración vacuolar en la capa basal, acompañada de un denso infiltrado inflamatorio linfocitario de localización perivascular en la dermis, junto a la presencia de mucina en la dermis reticular. La IFD revela un depósito basal de IgM, IgA y C3 con depósitos perivasculares de C3 y fibrinógeno^{22,23}.

Clínica asociada. Los pacientes presentan ocasionalmente afectación sistémica con artralgias o artritis no erosiva. En el análisis sanguíneo pueden aparecer pancitopenia leve, hipergammaglobulinemia, FR, ANA y anti-Ro/SSA²³, siendo las crioglobulinas y crioaglutininas negativas. Hasta el 20% de los pacientes desarrollan lupus eritematoso sistémico²⁴ y hay discrepancia de su relación con la anorexia.

Vasculopatía asociada a proteína estimuladora de genes de interferón con inicio en la infancia

Como hemos explicado anteriormente, el ARN y ADN viral constituyen la principal causa biológica reconocida para la activación de la proteína STING (estimulador de genes de interferón), una proteína transmembrana que se localiza en el retículo endoplásmico y que induce la producción de interferón. La vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia se debe a mutaciones hiperfuncionantes en STING^{25,26}, proteína que se expresa ampliamente en las células endoteliales y las células alveolares. La hiperfunción de STING ocasiona inflamación en las células endoteliales generando fenómenos de vasooclusión, así como lesiones pulmonares, posiblemente debido a la activación de macrófagos o neumocitos alveolares. La liberación de IFN conduce a una retroalimentación positiva, ya que desencadena directamente la transcripción de otras citoquinas proinflamatorias y activa las JAK-quinasa, que fosforilan y dimerizan STAT1/STAT2, que a su vez inician la transcripción de genes de interferón.

Clínica cutánea. El cuadro clínico de estos pacientes se inicia en los primeros meses de vida como una erupción

telangiectásica, pustulosa o ampollar (o una combinación) localizada en zonas acrales y mejillas con posterior progresión, inducida sobre todo por la exposición al frío, hacia nódulos y placas violáceas acrales que en la mayoría de los pacientes se necrosan, pudiendo afectar amplias zonas con pérdida importante de tejido. Son características la tortuosidad capilar del lecho ungueal, las telangiectasias en la nariz, las mejillas, las extremidades y el paladar duro, pudiendo observarse en algunos pacientes perforación del tabique nasal, uñas distróficas, resorción de falanges distales y gangrenas digitales que requieren la amputación²⁶. En la histopatología se aprecia una densa reacción inflamatoria localizada en la dermis de predominio neutrofílico con vasculitis leucocitoclástica y microangiopatía trombótica en los pequeños vasos dérmicos²⁶, en algunos hay depósitos de IgM, C3 y fibrina.

Clínica asociada. Los pacientes con este síndrome tienen episodios recurrentes de fiebre no muy elevada y pueden presentar retraso del crecimiento, importante enfermedad pulmonar con adenopatías hiliares o paratraqueales, fibrosis intersticial y cambios enfisematosos producidos por un infiltrado inflamatorio linfocítico²⁷. En el análisis de sangre destaca un aumento de VSG y PCR y ocasional presencia de ANA, c-ANCA y anticuerpos anti-fosfolípidos, que suelen normalizarse con el tiempo.

Déficit de C1q

La proteína C1q es una proteína que forma parte del complejo C1 del sistema del complemento. Además de sus funciones en la activación de la cascada del complemento, el C1q inhibe la producción de interferón por las células dendríticas plasmocitoides y las células mononucleares de sangre periférica. Las mutaciones con pérdida de función de C1q causan un fenotipo similar al lupus eritematoso sistémico (LES) en un 90% de los casos²⁸.

Clínica cutánea. La clínica cutánea del déficit de C1q incluye un eritema en alas de mariposa en la cara, lesiones tipo lupus discoide y aparición de fenómeno de Raynaud similar al detectado en el LES²⁹.

Clínica asociada. Las manifestaciones extracutáneas de este déficit de C1q incluyen la glomerulonefritis segmental mesangial, que es diferente a la nefritis típica del LES, síntomas neurológicos e infecciones recurrentes graves que se deben al déficit de la función de la vía clásica del complemento. En el análisis sanguíneo los niveles de CH50 y C1q en plasma son prácticamente de cero, sin embargo, los niveles de C2, C4 y C1 inhibidor son normales o elevados con positividad de los ANA, el FR y los anticuerpos anti-Sm. Las biopsias de las lesiones muestran vacuolización de la membrana basal con presencia de depósitos de IgG, IgM, IgA y C3 en la IFD. La asociación de una clínica similar al LES junto a una clínica de inmunodeficiencia es altamente sugestiva de la deficiencia de factores del complemento.

Déficit de adenosín-deaminasa 2

El déficit de adenosín deaminasa-2 se relaciona con cuadros clínicamente inespecíficos superponibles a una poliarteritis nodosa con presencia de una vasculopatía necrosante de mediano y pequeño vaso asociada a livedo reticular, con una marcada predisposición familiar, por lo que también se le

ha denominado poliarteritis nodosa familiar. Niveles bajos en sangre de adenosín deaminasa-2 se han relacionado con alteraciones endoteliales y con una mayor activación de los macrófagos, situaciones que probablemente causan vasculitis y accidentes cerebrovasculares en estos pacientes^{30,31}. La clínica es muy variable en cuanto a la edad de inicio, la gravedad y la participación de órganos, incluso dentro de las familias que presentan las mismas mutaciones³².

Clínica cutánea

La clínica cutánea típica de este síndrome incluye la presencia de alteraciones relacionadas con un mal flujo arterial, entre las que se incluyen la livedo reticular, el fenómeno de Raynaud, la isquemia y la necrosis digital. La biopsia de las lesiones muestra periarteritis, necrosis fibrinoide y destrucción de la lámina elástica de las arteriolas cutáneas. También se pueden ver vasculitis leucocitoclástica y panculitis.

Clínica asociada

Además de la clínica cutánea estos pacientes presentan episodios febriles, aneurismas frecuentes en las arterias renales, mesentéricas o coronarias. Secundariamente a la isquemia pueden verse manifestaciones renales, gastrointestinales, genitales, musculoesqueléticas, cardiovasculares y neurológicas. Son de especial relevancia la hipertensión arterial de origen renal y alto riesgo de ictus cerebral de forma precoz en la edad infantil³¹.

Manejo de los síndromes autoinflamatorios

El conocimiento de las mutaciones genéticas asociadas a los síndromes que hemos descrito en esta revisión (tabla 2) nos está permitiendo identificar y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. El manejo de estas enfermedades está muy relacionado con el control de la respuesta inmunológica que las ocasiona, es por esto que muchos de estos síndromes tienen un tratamiento específico o se benefician del bloqueo de determinadas moléculas proinflamatorias (tabla 1). Se han utilizado los anti-TNF y los antagonistas de la IL-1. El perfil de éxito y la seguridad de los antagonistas de la IL-1, como anakinra (antagonista del receptor de IL-1), rilonacept (proteína de fusión dimérica) o canakinumab (anticuerpo monoclonal totalmente humanizado dirigido específicamente contra la IL-1 β) en el tratamiento de CAPS y DIRA han animado a ampliar su uso en otros síndromes autoinflamatorios, como los síndromes de fiebres periódicas y otras enfermedades con disregulación inmunitaria, como la enfermedad de Still, la de Behcet o la de Schnitzler. Además, el hecho de que la acumulación de sustratos metabólicos, tales como urato monosódico, colesterol o glucosa pueden estimular el inflammasoma NLRP3 por estrés metabólico y el papel secundario de la IL-1, podría justificar el empleo de los anti IL-1 en enfermedades tan prevalentes como la gota, la diabetes mellitus o la enfermedad coronaria^{33,34}. En el síndrome CANDLE el tratamiento con baricitinib (inhibidor de la JAK 1/2) está consiguiendo resultados alentadores.

Tabla 2 Resumen de las principales enfermedades autoinflamatorias y sus mutaciones

Disease	Heredity	Genetic mutation	Mutated protein
Familial Mediterranean fever	AR	MEFV	Pyrin
Mevalonate kinase deficiency (HyperIgD syndrome)	AR	MVK	Mevalonate kinase
Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	AD	TNFRSF1A	TNFR (TNF receptor) superfamily IA
Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA)	Unknown	Unknown	Unknown
PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation (PLAID)/Autoinflammation and PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation (APLAID)	AD	PLCG2	Phospholipase CG2 (PLCG2)
Familial cold autoinflammatory syndrome	AD	NLRP3/CIAS1	Cryopyrin
Mucke-Wells syndrome	AD	NLRP3/CIAS1	Cryopyrin
Neonatal onset multisystemic inflammatory disorder (NOMID)	AD	NLRP3/CIAS1	Cryopyrin
Deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist (DIRA)	AR	IL-1RN	Interleukin-1 receptor antagonist
Deficiency of the interleukin-36 receptor antagonist (DITRA)	AR	IL-36RN	Interleukin-36 receptor antagonist
Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome (PAPA)	AD	PSTPIP1/CD2BP1	Proline/serine/threonine phosphatase-interacting protein 1
Majeed syndrome	AR	LPIN2	Lipin 2
Blau syndrome	AD	NOD2/CARD15	Nucleotide-binding oligomerization domain protein 2
H-syndrome	AR	SLC29A3	Human equilibrative nucleoside transporter 3 (hENT3)
Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome	AR	PSMB8	i-proteasome β5i subunit
Aicardi-Goutières syndrome	AR (rarely AD)	PSMB4	Proteasome β7 subunit
		PSMB9	i-proteasome β1i subunit
		PSMA3	Preoteasome α3 subunit
		POMP	Proteasome maturation protein
Familial chilblain lupus	AD	TREX1 (AGS1)	3-prime repair exonuclease 1
		SAMHD1 (AGS5)	3-prime repair exonuclease 1
		SAM domain- and HD domain containing protein 1	
STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)	AD	TMEM173	Stimulator of interferon genes (STING)
Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2)	AR	CECR1	Adenosine deaminase 2

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

- Borzutzky A, Fried A, Chou J, Bonilla FA, Kim S, Dedeoglu F. NOD2-associated diseases: Bridging innate immunity and autoinflammation. *Clin Immunol*. 2010;134:251–61.
- Masel G, Halbert A. Blau syndrome presenting with ichthyosis. *Australas J Dermatol*. 2005;46:29–32.
- Punzi L, Furlan A, Podswiadek M, Gava A, Valente M, de Marchi M, et al. Clinical and genetic aspects of Blau syndrome: A 25-year follow-up of one family and a literature review. *Autoimmun Rev*. 2009;8:228–32.
- Stoevesandt J, Morbach H, Martin TM, Zierhut M, Girschick H, Hamm H. Sporadic Blau syndrome with onset of widespread granulomatous dermatitis in the newborn period. *Pediatr Dermatol*. 2010;27:69–73.
- Aróstegui JI, Arnal C, Merino R, Modesto C, Antonia Carballo M, Moreno P, et al. NOD2 gene-associated pediatric granulomatous arthritis: clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3805–13.
- Peschke K, Friebe F, Zimmermann N, Wahlicht T, Schumann T, Achleitner M, et al. Deregulated type I IFN response in TREX1-associated familial chilblain lupus. *J Invest Dermatol*. 2014;134:1456–9.
- Shankarappa RK, Ananthakrishna R, Math RS, Yalagudri SD, Karur S, Dwarakaprasad R, et al. Accelerated coronary atherosclerosis and H syndrome. *BMJ Case Rep*. 2011;2011.
- Molho-Pessach V, Agha Z, Amar S, Glaser B, Doviner V, Hiller N, et al. The H syndrome: A genodermatosis characterized by indurated, hyperpigmented, and hypertrichotic skin with systemic manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:79–85.
- McDermott A, Jacks J, Kessler M, Emanuel PD, Gao L. Proteasome-associated autoinflammatory syndromes: Advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management. *Int J Dermatol*. 2015;54:121–9.
- Brehm A, Liu Y, Sheikh A, Marrero B, Omoyinmi E, Zhou Q, et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest*. 2015;125:4196–211.
- Torrelo A, Patel S, Colmenero I, Gurbindo D, Lendínez F, Hernández A, et al. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:489–95.
- Fuertes L, Santonja C, Kutzner H, Requena L. Immunohistochemistry in dermatopathology: A review of the most commonly used antibodies (part II). *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:181–203.
- Requena L, Kutzner H, Palmedo G, Pascual M, Fernández-Herrera J, Fraga J, et al. Histiocytoid Sweet syndrome: A dermal infiltration of immature neutrophilic granulocytes. *Arch Dermatol*. 2005;14:834–42.
- Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, Paller AS, Si N, Babay S, et al. Mutations in proteasome subunit β type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum*. 2012;64:895–907.
- Mégarbané A, Sanders A, Chouery E, Delague V, Medlej-Hashim M, Torbey P-H. An unknown autoinflammatory syndrome associated with short stature and dysmorphic features in a young boy. *J Rheumatol*. 2002;29:1084–7.
- Simonini G, Xu Z, Caputo R, de Libero C, Pagnini I, Pascual V, et al. Clinical and transcriptional response to the long-acting interleukin-1 blocker canakinumab in Blau syndrome-related uveitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:513–8.
- Lim YW, Sanz LA, Xu X, Hartono SR, Chédin F. Genome-wide DNA hypomethylation and RNA: DNA hybrid accumulation in Aicardi-Goutières syndrome. *Elife*. 2015;4:e08007.
- Brisman S, Gonzalez M, Morel KD. Blueberry muffin rash as the presenting sign of Aicardi-Goutières syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:432–5.
- Dale RC, Gornall H, Singh-Grewal D, Alcausin M, Rice GI, Crow YJ. Familial Aicardi-Goutières syndrome due to SAMHD1 mutations is associated with chronic arthropathy and contractures. *Am J Med Genet A*. 2010;152:938–42.
- Juern A, Robbins A, Galbraith S, Drolet B. Aicardi-Goutières syndrome: Cutaneous, laboratory, and radiologic findings: A case report. *Pediatr Dermatol*. 2010;27:82–5.
- Blanco-Barca M, Novo MC, Moreno AA, Martín AA, Eirís-Puñal J, Castro-Gago M. Síndrome de Aicardi-Goutières: aportación de dos nuevas observaciones. *An Pediatr*. 2005;62:166–70.
- Prendiville JS, Crow YJ. Blue (or purple) toes: Chilblains or chilblain lupus-like lesions are a manifestation of Aicardi-Goutières syndrome and familial chilblain lupus. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:727–8.
- Günther C, Hillebrand M, Brunk J, Lee-Kirsch M. Systemic involvement in TREX1-associated familial chilblain lupus. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:e179–81.
- Hedrich C, Fiebig B, Hauck F, Sallmann S, Hahn G, Pfeiffer C, et al. Chilblain lupus erythematosus—a review of literature. *Clin Rheumatol*. 2008;27:949–54.
- Abe J, Izawa K, Nishikomori R, Awaya T, Kawai T, Yasumi T, et al. Heterozygous TREX1 p.Asp18Asn mutation can cause variable neurological symptoms in a family with Aicardi-Goutières syndrome/familial chilblain lupus. *Rheumatology*. 2013;52:406–8.
- Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Montealegre Sanchez GA, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:507–18.
- Crow YJ, Casanova JL. STING-associated vasculopathy with onset in infancy—a new interferonopathy. *N Engl J Med*. 2014;371:568–71.
- Botto M, Kirschfink M, Macor P, Pickering MC, Würzner R, Tedesco F. Complement in human diseases: Lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol*. 2009;46:2774–83.
- Scheybel L, Skattum L, Hagelberg S, Ahlin A, Schiller B, Berg S, et al. Molecular basis of hereditary C1q deficiency-revisited: Identification of several novel disease-causing mutations. *Genes Immun*. 2011;12:626–34.
- Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavialov AV, Toro C, Zavialov AV, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med*. 2014;370:911–20.
- Kastner DL, Zhou Q, Aksenitjevich I. Mutant ADA2 in vasculopathies. *N Engl J Med*. 2014;371:480–1.

32. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Padeh S, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med*. 2014;370:921–31.
33. Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med*. 2014;65:223–44.
34. Dinarello CA, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol*. 2013;25:469–84.
35. Vitale A, Rigante D, Lucherini OM, Caso F, Muscari I, Magnotti F, et al. Biological treatments: New weapons in the management of monogenic autoinflammatory disorders. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:939847.
36. Milman N, Andersen CB, Hansen A, van Overeem Hansen T, Nielsen FC, Fledelius H, et al. Favourable effect of TNF-alpha inhibitor (infliximab) on Blau syndrome in monozygotic twins with a de novo CARD15 mutation. *APMIS*. 2006;114:912–9.
37. Yasui K, Yashiro M, Tsuge M, Manki A, Takemoto K, Yamamoto M, et al. Thalidomide dramatically improves the symptoms of early-onset sarcoidosis/Blau syndrome: Its possible action and mechanism. *Arthritis Rheum*. 2010;62:250–7.
38. De Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: Concept and clinical manifestations. *Clin Immunol*. 2013;147:155–74.
39. Goldbach-Mansky R. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: Update on monogenic autoinflammatory diseases: The role of interleukin (IL)-1 and an emerging role for cytokines beyond IL-1. *Clin Exp Immunol*. 2012;167:391–404.
40. Jabbari A, Dai Z, Xing L, Cerise JE, Ramot Y, Berkun Y, et al. Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib. *EBioMedicine*. 2015;2:351–5.
41. Crow YJ, Vanderver A, Orcesi S, Kuijpers TW, Rice GI. Therapies in Aicardi-Goutières syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2014;175:1–8.
42. Crow YJ. Type I interferonopathies: A novel set of inborn errors of immunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1238:91–8.
43. Lebeau S, També S, Sallam MA, Alhawaish A, Tschanz C, Masouyé I, et al. Docetaxel-induced relapse of subacute cutaneous lupus erythematosus and chilblain lupus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11:871–4.
44. Ishikawa H, Barber GN. The STING pathway and regulation of innate immune signaling in response to DNA pathogens. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68:1157–65.
45. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum*. 2004;50:607–12.
46. Mehta P, Norsworthy PJ, Hall AE, Kelly SJ, Walport MJ, Botto M, Pickering MC. SLE with C1q deficiency treated with fresh frozen plasma: a 10-year experience. *Rheumatology*. 2010;49:823–4.
47. Arkwright PD, Riley P, Hughes SM, Alachkar H, Wynn RF. Successful cure of C1q deficiency in human subjects treated with hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:265–7.
48. Reddy S, Jia S, Geoffrey R, Lorier R, Suchi M, Broeckel U, et al. An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus. *N Engl J Med*. 2009;360:2438–44.
49. Molho-Pessach V, Suarez J, Perrin C, Chiaverini C, Doviner V, Tristan-Clavijo E, et al. The H syndrome: Two novel mutations affecting the same amino acid residue of hENT3. *J Dermatol Sci*. 2010;57:59–61.