



**1° CONGRESO ARGENTINO DE DERMATOLOGIA  
PEDIATRICA**

**de la Sociedad Argentina de Pediatría**

**Buenos Aires, 26-28 de abril de 2017**

**MANIFESTACIONES CUTANEAS DE  
ENFERMEDADES  
AUTOINFLAMATORIAS EN LA  
INFANCIA**

**Carla Castro**

Dermatología Pediátrica. Hospital Universitario Austral.

Universidad Austral

Buenos Aires - Argentina

[ccastro@cas.austral.edu.ar](mailto:ccastro@cas.austral.edu.ar)

# Agenda

Describir las **manifestaciones cutáneas** de las enfermedades autoinflamatorias que se presentan característicamente en la **infancia**

**Patrones dermatológicos** de las mismas que colaboran en la **orientación diagnóstica**

# Definición

Grupo **heterogéneo** de enfermedades **crónicas**, poco frecuentes

**Inflamación multisistémica**

Consecuencia de una activación anormal del **sistema inmune innato**

**Sin** compromiso de la **inmunidad adquirida**

**No** presentan células **T auto-reactivas** ni **auto-anticuerpos**

# Definición

Predominio de inicio en la **infancia** (76%)

Riesgo de **amiloidosis**

**IL-1** y su familia, **TNF alfa-R**, **IFN - gamma**

**Inflamosoma**

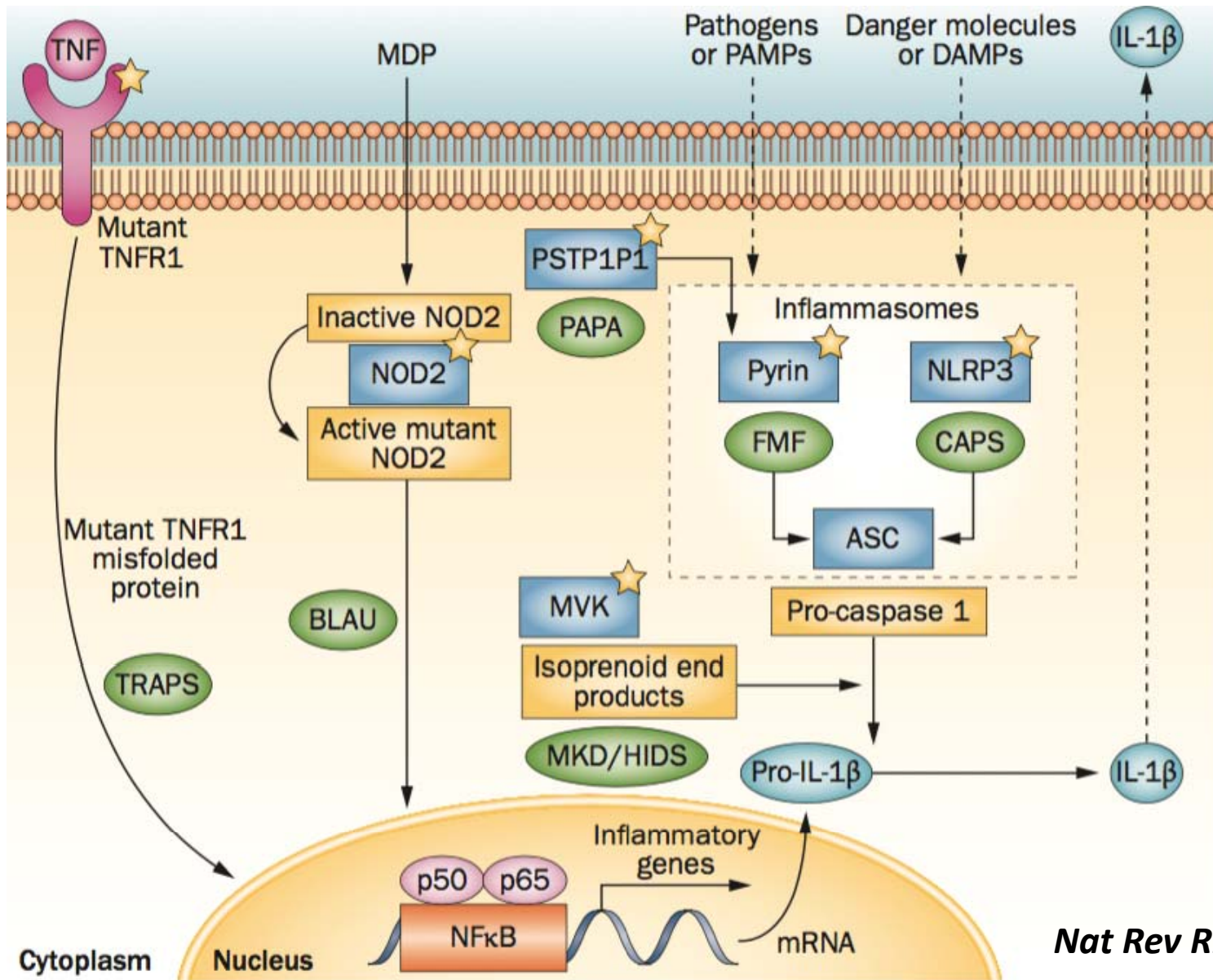
# nflamosoma

Complejo proteico de gran tamaño

La formación de este complejo permite la **activación** de la **caspasa 1**

Enzima responsable de clivar la **pro-IL-1 $\beta$**  y la **pro-IL-18** y transformarlas en sus formas activas

# nflamosoma



# Clasificación según etiología

Enfermedades monogénicas	Enfermedades multifactoriales
MF	Enf. Behcet
RAPS	Enf. Chron
IDS	Enf. Still
APS	Sme. Shnitzler
RA	Sme. Sweet
TRA	CRMO
ajeed	SAPHO
APA	
me de Blau	
ANDLE	

# Enfermedades autoinflamatorias monogénicas

## TRONOS CLINICOS

Fiebre periódica asociada a exantemas y lesiones tipo urticarianas

Lesiones pustulosas/neutrofílicas

Lesiones psoriasiformes

Lesiones granulomatosas

Lipodistrofia inducida por panniculitis

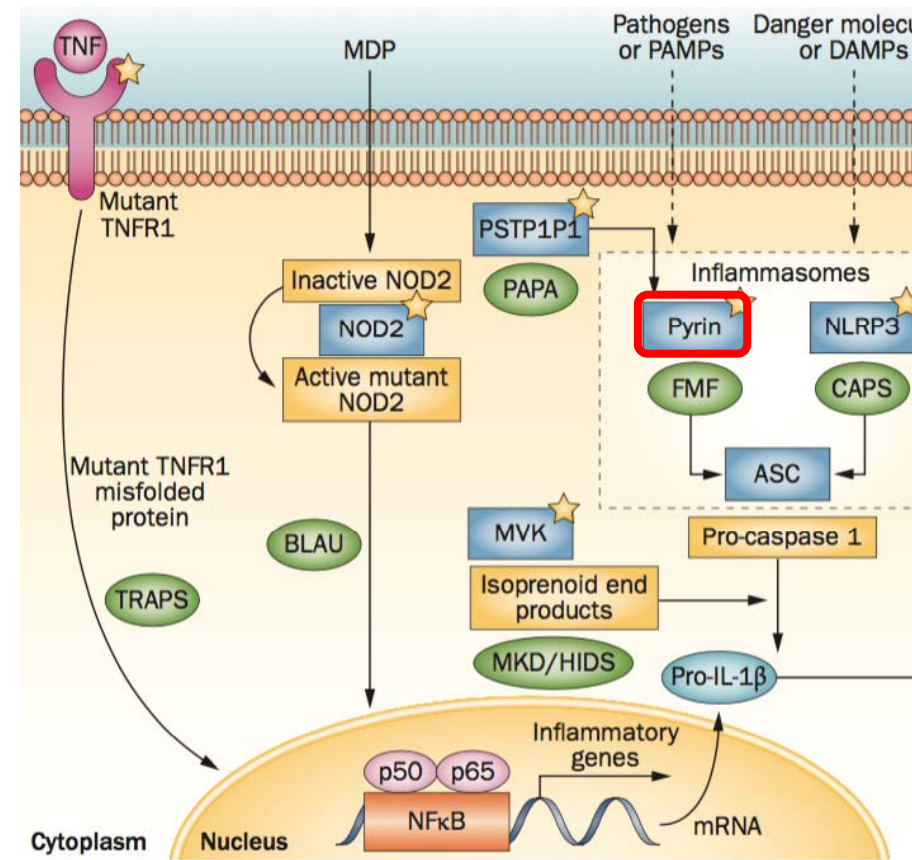
Otras



**Fiebre periódica asociada  
a exantemas y lesiones  
tipo urticarianas**

# FMF - Fiebre Mediterránea Familiar

- AR - Gen MEFV – *Pirina* (inflammosoma)
- Aumento producción de **IL-1 $\beta$**
- Aparición **temprana**
- Ataques recurrentes, de **corta duración**
- Fiebre**
- Serositis**: peritoneal, pleural
- Miositis
- Lesiones cutáneas **tipo erisipela**
- Amiloidosis**
- Tratamiento → **Colchicina**



# FMF



Dermatol Clin 2013;31:38

Clin Rheumatol 2016;35:5

# CAPS: Sme. periódico asociado a criopirinas

## CAS

- Sme. familiar autoinflamatorio por frío

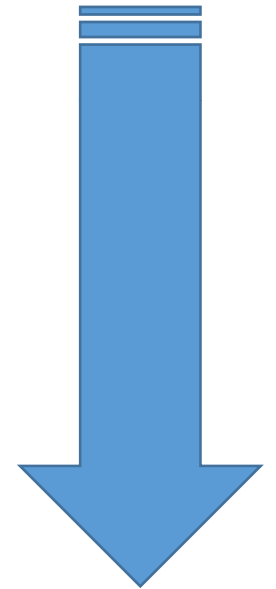
## MWS

- Sme. de Muckle-Wells

## HOMID /CINCA

- Enf. Inflamatoria multisistémica familiar de inicio neonatal

Menor



Mayor

# CAPS: Sme. periódico asociado a criopirinas

**AD** - Mutaciones en **NLRP3** –  
Inflamosoma

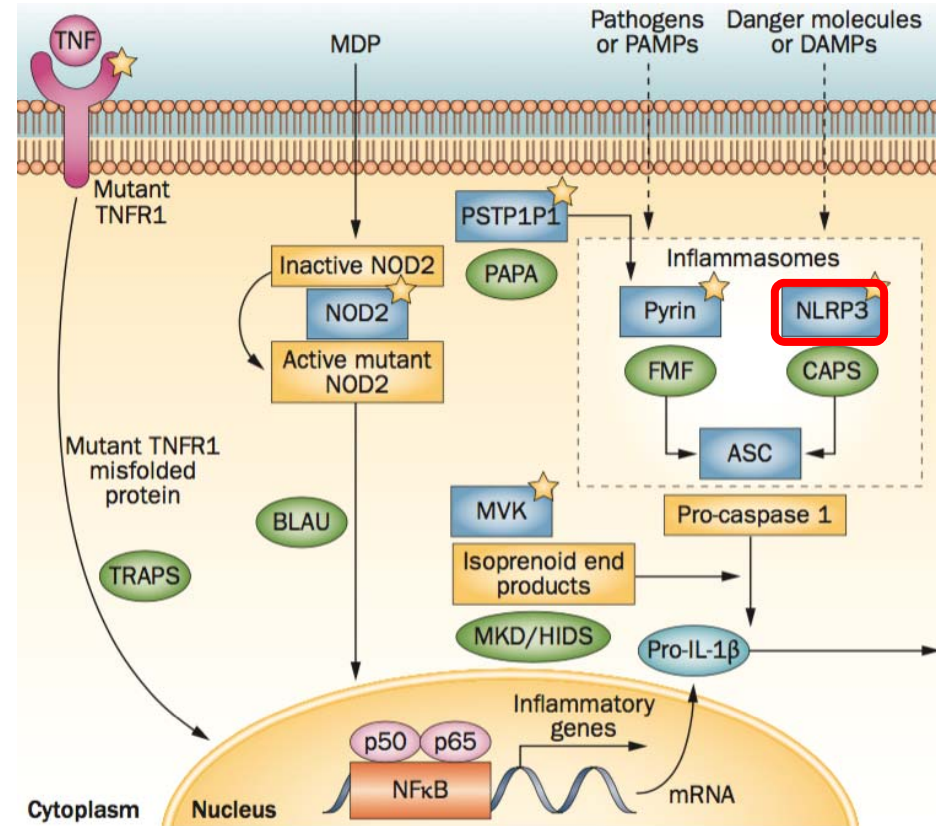
Fiebre

Erupción cutánea tipo **urticariana**

**Amiloidosis**

**HP**: infiltrado neutrofílico peri-vascular **sin** vasculitis

70% de respuesta al tratamiento con **anti IL-1**



# AS - Sme. familiar autoinflamatorio r frío

Forma más **leve**

Episodios **cortos**

Inicio durante el **primer año** de vida, incluso al nacimiento

**Fiebre** ☒ erupción cutánea tipo **urticariana**

**No** pruriginosa

**Urente, punzante**

Conjuntivitis

Artralgias, mialgias

Fatiga

Amiloidosis poco frecuente

# FCAS - Sme. familiar autoinflamatorio por frío



# MWS - Sme. de Muckle-Wells

Severidad y duración **intermedias**

Inicio **temprano** en la infancia

Desencadenado por **frío** o **calor**

**Fiebre** y **urticaria**

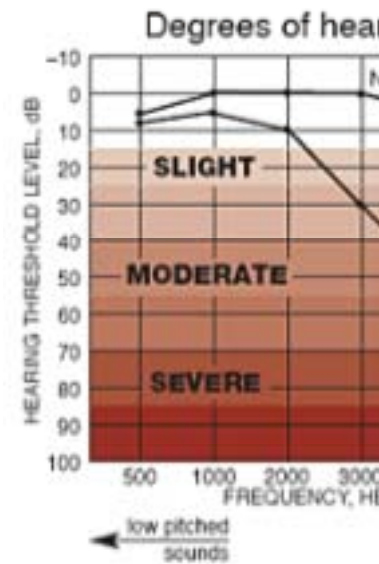
**Cefaleas**

Conjuntivitis

**Pérdida** progresiva de la **audición**

**Amiloidosis**

35% → Nefropatía





# MWS



J Am Acad Dermatol 2013;68:834-53  
Clinics in Dermatology 2015; 33:520-526

# NOMID /CINCA - Enf. Inflammatoria multisistémica familiar de inicio neonatal

Forma más **severa**

Esporádico

Inicio **muy temprano**, antes de los 6 meses de vida

Tríada diagnóstica

- **Erupción** cutánea migratriz
- **Artropatía** severa
- Alteraciones del **SNC**

Fenotipo peculiar

- Macrocefalia
- Frente ancha – puente nasal plano
- Protusión ocular

# NOMID



# NOMID



# Cryopyrin Associated Periodic Syndrome (CAPS)



## **Familial Cold-induced Autoinflammatory Syndrome (FCAS)**

Cold induced rash, arthralgia, conjunctivitis, fever



## **Muckle Wells Syndrome (MWS)**

Fatigue, rash, fever, arthralgia/arthritis, amyloidosis and progressive sensorineural hearing loss



## **Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID/CINCA)**

Fever, rash, arthropathy, severe neurological manifestations



# CAPS: Tratamiento

## **Canakinumab**

- Ac. monoclonal humano anti- IL-1 $\beta$
- SC - Intravenoso
- 2-3 mg/kg
- Cada 8 semanas

## ***Anakinra***

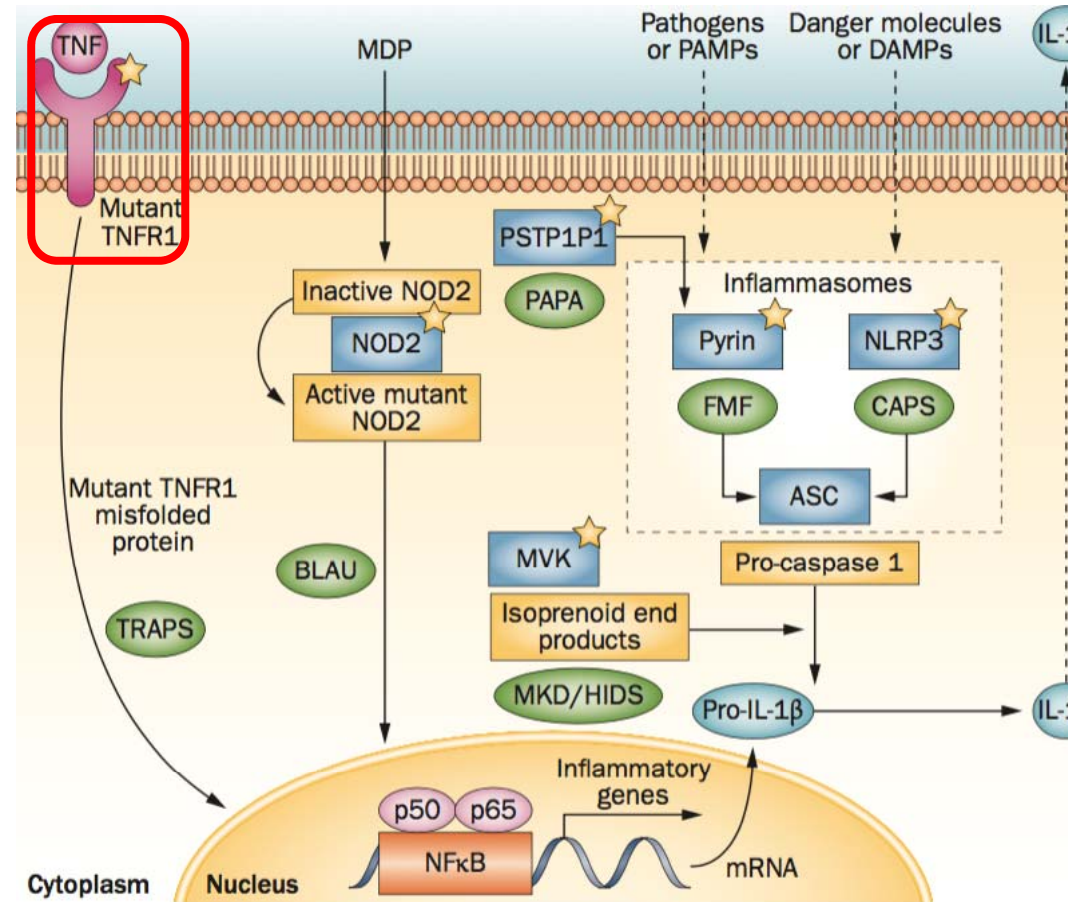
- Antagonista del receptor de la IL-1
- Dosis diaria – SC
- 0.3 - 3 mg/kg/d

## **Rilonacept**

- Bloqueador de la IL-1
- Semanal – SC
- 4.4 mg/kg hasta un máximo de 320 mg

# APS - Sme periódico asociado al Receptor del TNF

AD - Mutación gen TNFRSF1A  
TNF-R1



# APS - Sme periódico asociado al receptor del TNF

Brotos **prolongados** de 1 a 4 semanas

Fiebre

**Mialgias** que migran con patrón centrífugo

**Parches eritematosos, dolorosos, migración centrífuga**

Erupción cutánea tipo urticariana / parches equimóticos

Serositis - Dolor escrotal

Edema periorbitario y conjuntivitis

**TTO:** Corticoides, Etanercept, Anakinra y Canakinub



# TRAPS



# KD/HIDS – Mavelonato

## masa/Hiper IgD

AR

↑ **IgD** no en todos los pacientes

↑ **Ac. mevalónico** en orina

Fiebre en picos

**Dolor abdominal**, abdomen agudo

Cefaleas

**Linfadenopatías**/esplenomegalia

Artritis y artralgia de las grandes articulaciones

Erupción cutánea maculosa, dolorosa, **acral**

Lesiones nodulares, tipo urticarianas, morbiliformes, petequias, púrpuras

Susceptibilidad a **infecciones** respiratorias

**TTO: AINEs**, Corticosteroides, Etanercept, Anakinra

# HIDS



Dermatol Clin 2013;31:

# **Enfermedades con lesiones pustulosas y/o neutrofílicas**

# RA – Deficiencia del antagonista del receptor a IL-1

AR - Mutación IL1RN

Comienzo **temprano** antes de los 2 meses de vida

Episodios crónicos, recurrentes de **osteomielitis aséptica multifocal y periostitis**

Placas eritematosas cubiertas con **pústulas**

**Respeta palmas y plantas**

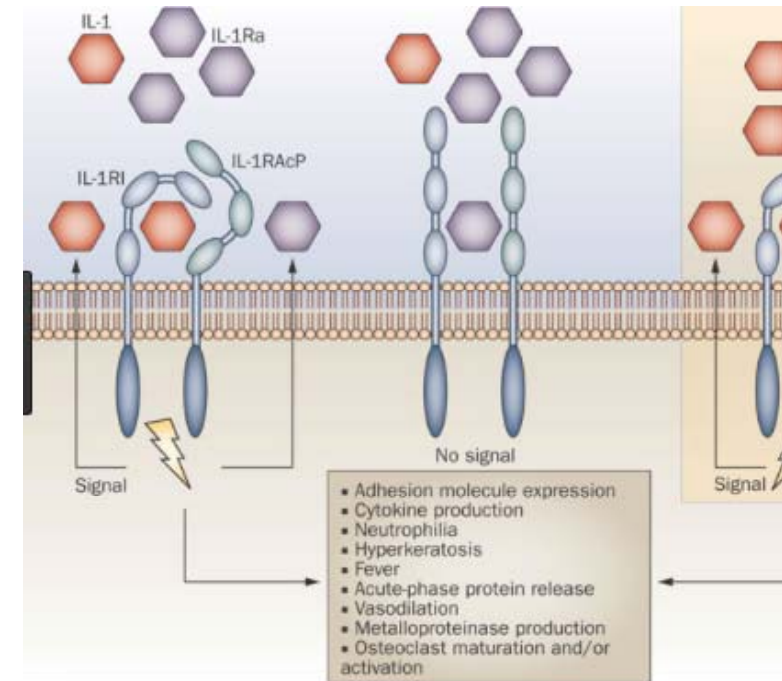
Compromete **uñas**

**Patergia**

Fiebre

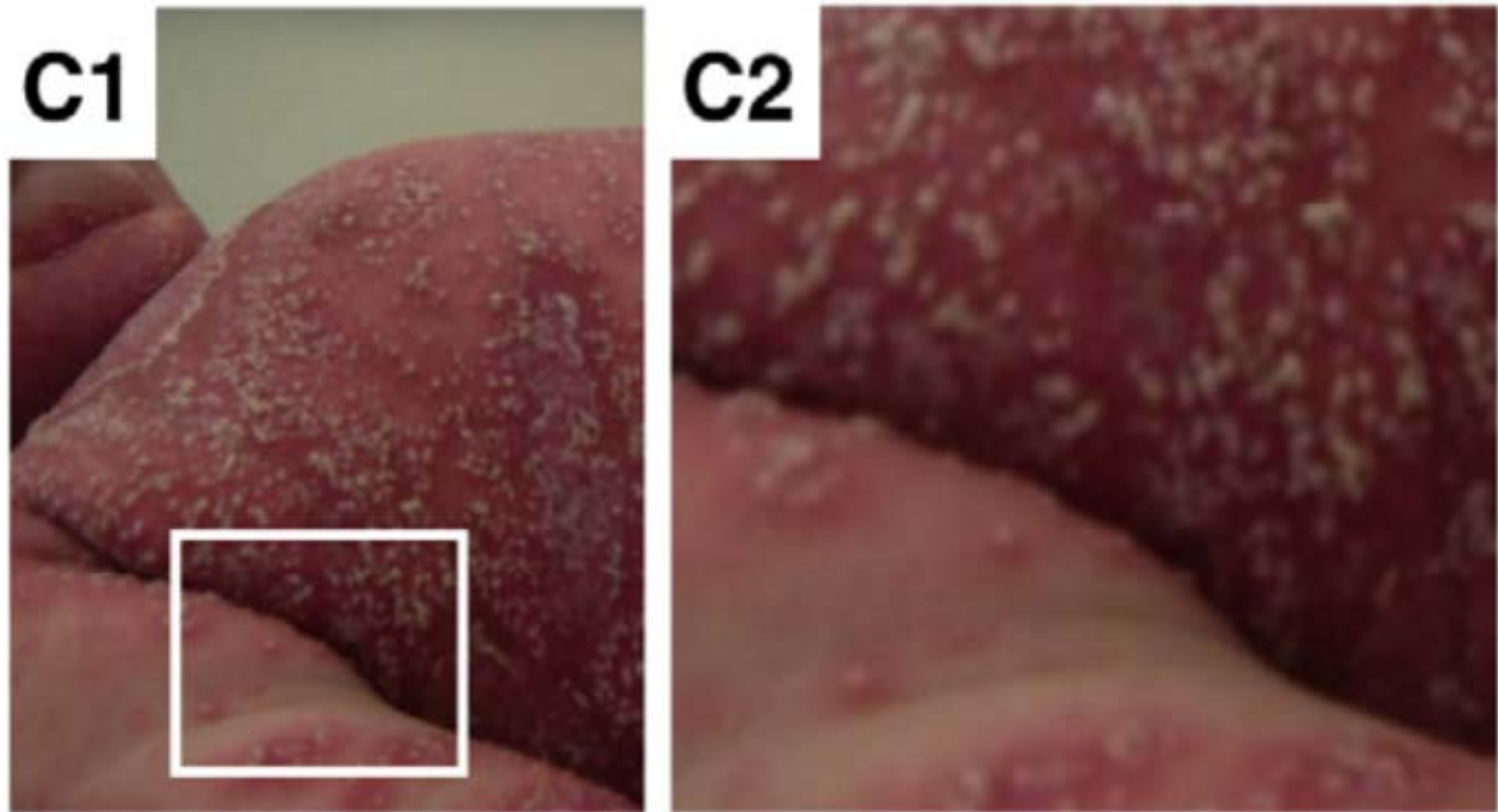
Retraso del crecimiento pondoestatural

TTO: Anakinra 1-5 mg/kg



*Nature Reviews Rheumatology 2009 5, 480-*

# DIRA



# PAPA – Artritis purulenta, pioderma gangrenoso y acné

AD

Mutación PSTPIP1 o CD2BP1

Aumento en la producción de **IL-1  $\beta$**

**Artritis estéril** que lleva a la destrucción articular

**Pioderma gangrenoso**

**Acné quístico severo**

**Patergia**

**TTO:** anti – TNF

# PAPA





PAPA



# Síndrome de Majeed

AR - Mutación **LPIN2**

Inicio temprano

**Fiebre** recurrente

**Osteomielitis** crónica, multifocal, recurrente

**Anemia** dis-eritropoyética

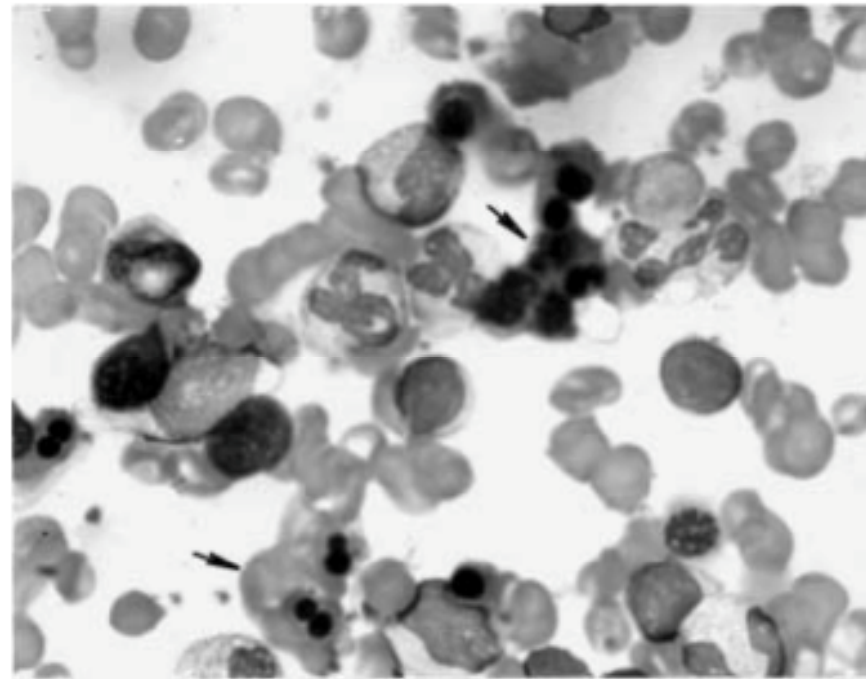
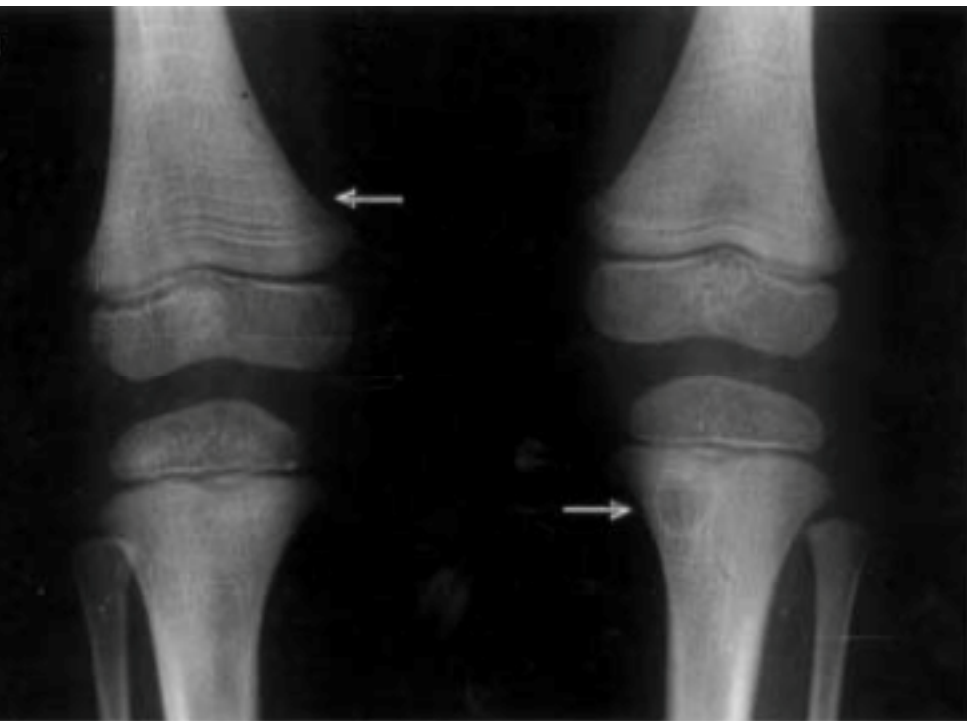
Lesiones cutáneas **neutrofílicas** tipo *Sweet*

**Pústulas**

Retraso crecimiento pondoestatural

TTO: AINEs, Corticoides, anti IL-1: Anakinra, Cankinumab

# Síndrome de Majeed



Eur J Pediatr 2001) 160: 705±710

# Patrón psoriasiforme

# DITRA – Deficiencia del antagonista de receptor IL-36

AR

IL- 36 pertenece a la familia de la IL-1

**Psoriasis pustulosa familiar**

Fiebre

Erupciones cutáneas **pustulosas**, repentinas y recurrentes

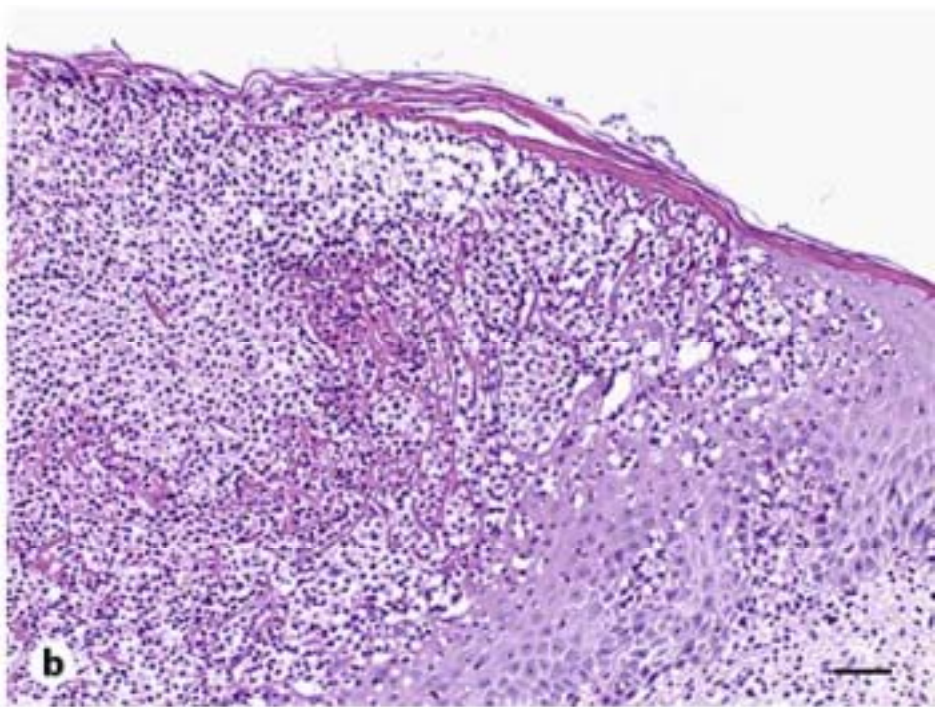
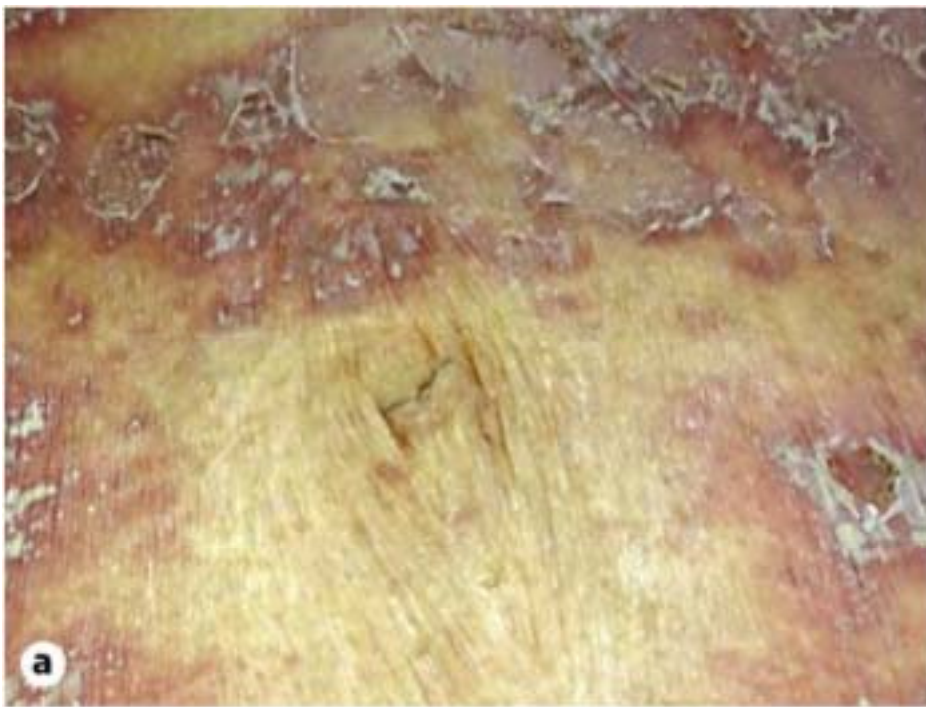
Importante **compromiso** del estado general

Formas tipo **psoriasis vulgar** y formas **pustulosas localizadas**

Aumento de reactantes de fase aguda

TTo: Anakinra

# DITRA



# CAMPS

Mutación CARD -14

**psoriasis en placa** familiar

**psoriasis pustulosa** severa

sin fiebre

sin compromiso de otros órganos



# Enfermedades con patrón granulomatoso



# Síndrome de Blau

Artritis granulomatosas pediátricas

Sarcoidosis familiar de aparición temprana

AD

Mutación NOD2 (CARD15)

Tríada clínica

- **Uveítis** granulomatosa aguda
- **Artritis** simétrica
- **Pápulas** asintomáticas, de aspecto **liquenoide** en tronco y miembros

**HP:** infiltrados granulomatosos dérmicos tipo sarcoidales

Paniculitis, vasculitis

**TTO:** corticoides, MTX, anti - TNF

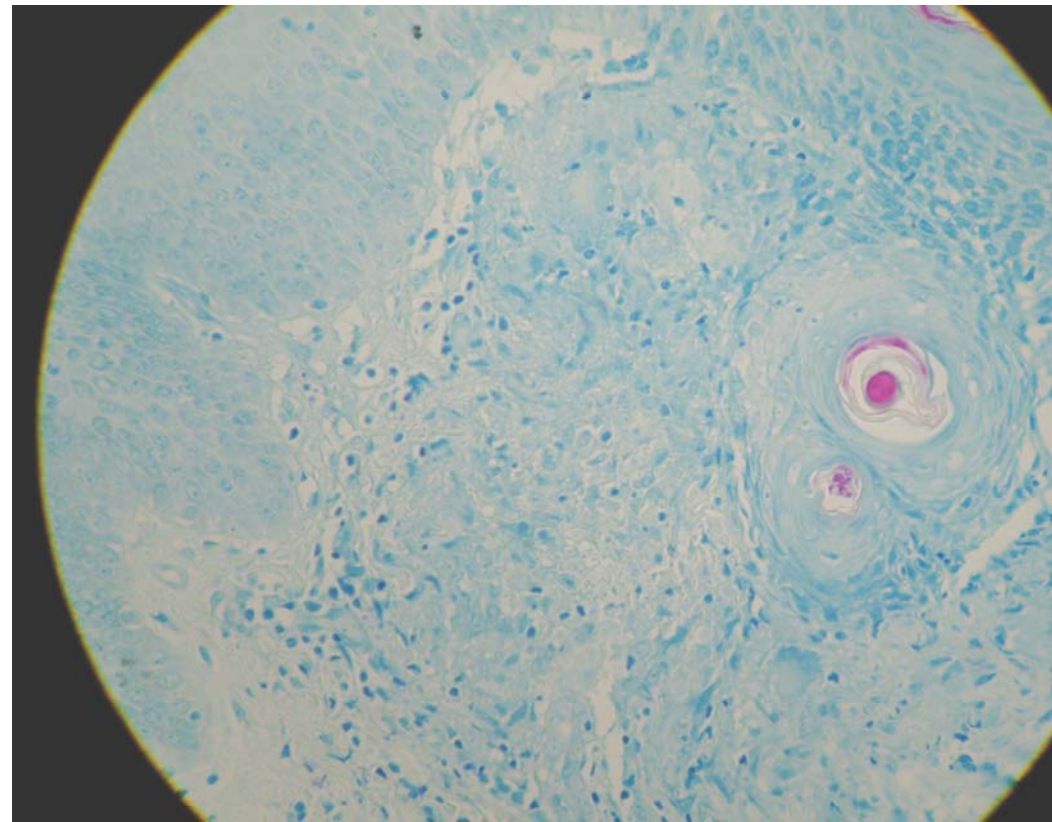
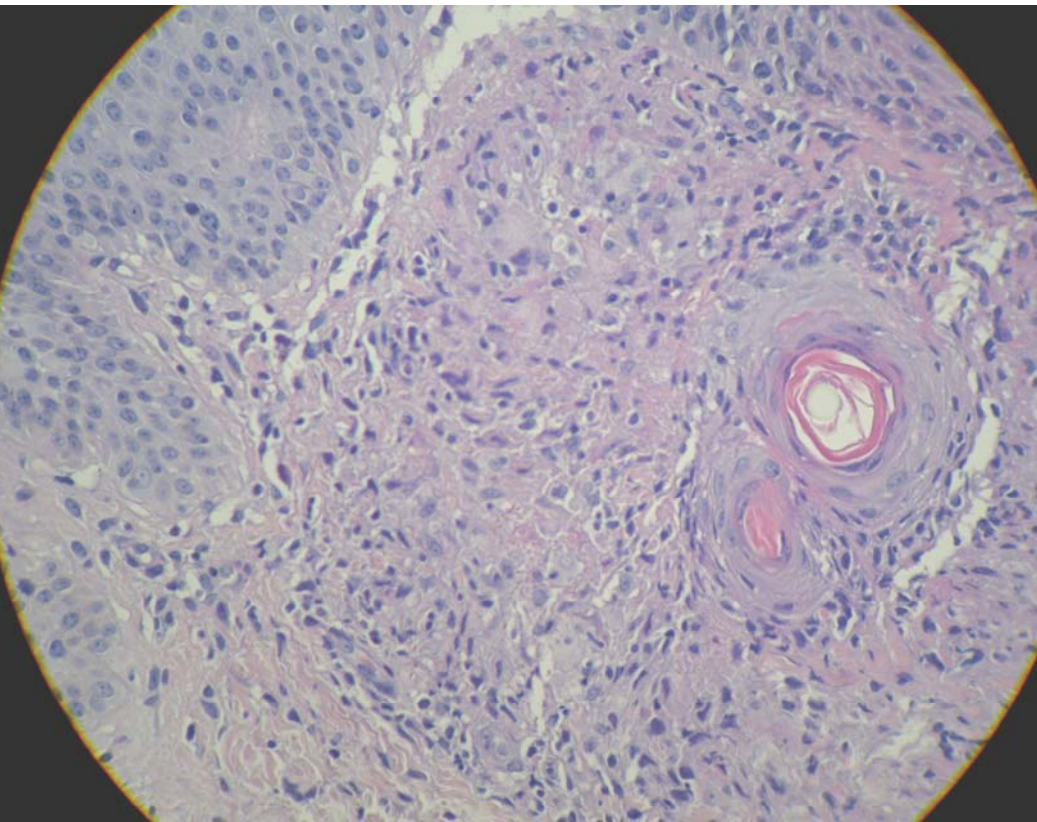








# Síndrome de Blau



# **Lipodistrofias inducidas por panniculitis**

# CANDLE – Dermatitis neutrofílica atípica, crónica, con lipodistrofia y elevada temperatura

Inicio temprano – 1º año de vida

Mutación PSMB8

Niveles elevados de proteína 10 inducida por IFN-gamma

**Fiebre** recurrente

Lesiones **cutáneas**

**Lipodistrofia** progresiva

Inflamación **visceral**

Retraso pondoestatural



# CANDLE – Lesiones cutáneas

**Placas edematosas** de bordes elevados, anulares

Resuelven dejando hiperpigmentación o lesiones equimóticas

Aparición inmediata de nuevas lesiones

HP:

- Infiltrados mononucleares en la dermis y TCS
- Neutrófilos inmaduros

# CANDLE



J Am Acad Dermatol 2010;62:489-95

# CANDLE



# Lipodistrofias inducida por paniculitis

Mala evolución

Expectativa de vida disminuida

Enfermedades cardiovasculares tempranas (inflamación crónica/alteraciones metabólicas)

Respuestas parciales a las medicaciones existentes

- AINES y corticoides

Inhibidores JAK – **Baricitinib** resultados prometedores

**Nuevos patrones**

# Sme Aicardi - Goutieres

Encefalopatía progresiva

Calcificaciones cerebrales

Microcefalia

Lesiones cutáneas en **placa edematosas**

**Hiperqueratósicas**



# Lupus Familiar



Ann dermatol et vénéréol 2015;142: 653—

# Lupus Familiar





# SAVI

- Activación de la vía STING-IFN $\beta$
- Vasculopatías
- Lesiones cutáneas atróficas por daño vascular
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Retraso del crecimiento
- TTO: Inhibidores JAK



# SAVI



# Conclusiones

La correcta semiología de las **lesiones cutáneas** es un indicador valioso en la **orientación diagnóstica** de muchas enfermedades autoinflamatorias

Poder describir el **patrón cutáneo** que el paciente presenta, es un paso fundamental para orientar hacia un **diagnóstico** correcto

**#no son todos rash...**

En muchos casos son **lesiones cutáneas características!!!**

El poder **distinguirlos** colabora en el **diagnóstico** precoz, seguimiento y tratamiento de estos niños