

Dermatosis neutrofílicas asociadas a síndromes monogénicos autoinflamatorios

Neutrophilic dermatoses associated to monogenic autoinflammatory syndromes

Natalia Giraldo López¹ y Margarita María Velásquez²

¹ Residente de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

² Profesora en la Sección de Dermatología, Centro de Investigaciones Dermatológicas (CIDERM), Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

RESUMEN

Las dermatosis neutrofílicas son un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias de la piel, en la histología se caracterizan por infiltrado neutrofílico intenso en la epidermis, la dermis o la hipodermis sin evidencia de infección; son causadas por el aumento de citocinas proinflamatorias y quimiocinas que llevan al reclutamiento de células del sistema inmune en los tejidos, lo que genera inflamación y desarrollo de lesiones en piel, otros órganos y síntomas de inflamación sistémica.

Existen síndromes monogénicos autoinflamatorios con manifestaciones de tipo dermatosis neutrofílicas producidos por mutaciones en genes de proteínas que hacen parte del sistema inmune innato como componentes del inflammasoma, proteínas de queratinocitos como CARD-14 y desregulación de vías de señalización como la de IL-36.

El objetivo de este artículo es describir las vías moleculares que originan los síndromes monogénicos autoinflamatorios que tienen como manifestación una dermatosis neutrofílica, así como describir brevemente sus características clínicas.

PALABRAS CLAVE: criopirinoopatías, interleucina-36, CARD-14, interleucina-1, interleucina-18, FN-kappa B.

ABSTRACT

Neutrophilic dermatoses are a heterogeneous group of inflammatory skin diseases characterized on histology by intense neutrophilic infiltrate in the epidermis, dermis or hypodermis without evidence of infection. They are caused by the increase in proinflammatory cytokines and chemokines that lead to the recruitment of immune cells in the tissues, inflammation and development of lesions in the skin, other organs and symptoms of systemic inflammation.

There are monogenic autoinflammatory syndromes with neutrophilic dermatosis-like manifestations generated by mutants in protein genes that are part of the innate immune system such as components of the inflammasome, keratinocyte proteins such as CARD-14, and deregulation of signaling pathways such as IL-36.

This article aims to describe the molecular pathways that give rise to monogenic autoinflammatory syndromes that manifest as neutrophilic dermatosis and often to describe their clinical characteristics.

KEYWORDS: cryopyrinopathies, interleukin-36, CARD-14, interleukin-1, interleukin-18, FN-kappa B.

Introducción

Las dermatosis neutrofílicas son un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias de la piel con manifestaciones cutáneas polimórficas.¹ La histología muestra un infiltrado intenso de neutrófilos maduros en la epidermis, la dermis o la hipodermis sin evidencia de infección.² En 2006 se propuso una clasificación clínica e histológica que las dividió en tres grupos: dermatosis en

placas, superficiales y profundas.³ El término enfermedad neutrofílica se acuñó para definir estas enfermedades, pues en su mayoría las manifestaciones no se limitan a la piel y pueden comprometer cualquier órgano, tornándose sistémica.⁴

Recientemente se observó que estas patologías comparten características con las condiciones autoinflamatorias, por lo que algunos autores sugieren incluirlas dentro

CORRESPONDENCIA

Dra. Natalia Giraldo López ■ Natigiraldo94@hotmail.com ■ Teléfono: (+57) 31 8409 5650
Carrera 84 núm. 9-41, Medellín, Colombia

de este espectro,⁵ un concepto reciente y diferente en la concepción de las enfermedades del sistema inmune.⁶ Las enfermedades autoinflamatorias se caracterizan por episodios recurrentes de inflamación que no están relacionados con infección, sin títulos altos de autoanticuerpos o la presencia de linfocitos T antígeno específicos,⁷ hay una alteración en la regulación del sistema inmune innato, en componentes como el inflamasoma, regulación de algunas citocinas proinflamatorias, entre otros, de los cuales hablamos más adelante. En los últimos 15 años se han descrito causas genéticas poligénicas o monogénicas que llevan al desarrollo de estas enfermedades.⁸ En este artículo nos centramos en describir algunas dermatosis neutrofílicas asociadas a síndromes monogénicos autoinflamatorios enfocados en la fisiopatología de sus vías moleculares, además de un poco de su presentación clínica.

Inflamasoma

Descrito por primera vez en 2002 como un componente capaz de activar la caspasa 1,⁹ ahora sabemos que el inflamasoma es un complejo multimérico de proteínas, localizado en el citoplasma de la célula, cuya función es controlar la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 β e IL-18, y procesos como la piroptosis dependientes de la activación de caspasa 1. Está formado por la unión de tres proteínas: en primer lugar un sensor que reconoce patrones moleculares asociados a patógenos PAMPs, patrones moleculares relacionados con daño DAMPs y compuestos no infecciosos; de todos éstos, los más reconocidos son los receptores del tipo NOD como el NLRP3, NLRP1B, NLRC4, el sensor AIM2 y el receptor pyrina. Se han descrito otros como el gen 1 inducible por ácido retinoico RIG-I, NLRP6, NLRP7 y NLRP12, de los cuales no se tienen claros los mecanismos de activación y funcionamiento.^{10,11} En segundo lugar, se requiere una proteína adaptadora ASC (proteína asociada a apoptosis *speck-like* con un dominio CARD de reclutamiento de caspasa y un dominio PYD). Y por último, es necesaria la procaspasa-1.

Los inflamasomas llevan su nombre según la proteína sensora, de ellas la más estudiada es la NLRP3, también llamada criopirina o NALP3 (proteína formada por un dominio rico en leucinas, dominio NOD importante para la oligomerización y dominio PYD). Su activación requiere dos pasos: el primero consiste en una activación inicial con dos vías, dependiente e independiente de transcripción. La activación inicial dependiente de transcripción es tardía, con una duración de tres horas aproximadamente, en la cual DAMPs, PAMPs y citocinas activan células de la inmunidad innata como monocitos, células dendríticas y macrófagos a través de receptores tipo TLR's que llevan

a la activación de factores de transcripción como NF- κ B por vías dependientes o independientes de MYD88, produciendo aumento de la transcripción de proteínas como el NLRP3, la Pro IL-1 β y Pro IL-18. Las vías independientes de transcripción suelen actuar rápido e incluyen procesos de modificación postraducciona del NLRP3, fosforilación en residuos especiales como el S194 por JNK quinasas necesario para su desubiquitinación, facilitando así su oligomerización.¹²⁻¹⁴

El segundo paso se denomina montaje, donde el NLRP3 preactivado está listo para activarse completamente en presencia de señales intracelulares como: disminución de la concentración de potasio intracelular causado por activación de canales iónicos como P2X7R por aumento de la concentración de ATP extracelular; aumento de la concentración de calcio intracelular, cristales, radiación ultravioleta, entre otros; posterior a esto es capaz de reclutar la proteína ASC a través de su dominio PYD, y la ASC recluta la procaspasa 1 mediante su dominio CARD, esta última por su capacidad autocatalítica es capaz de escindir para producir la caspasa 1 activa^{15,14} configurando la vía canónica de activación del inflamasoma.

La vía de activación no canónica del inflamasoma es dependiente de caspasa 4 y 5 en humanos, capaces de reconocer el lipopolisacárido intracelular mediante su dominio CARD, por su capacidad autocatalítica se escinde y se activa para llevar al procesamiento de la proteína gasdermina-D, liberando el fragmento N-terminal que se oligomeriza con otros fragmentos iguales para formar poros en la membrana celular, produciendo eflujo de potasio que puede activar el NLRP3, permite la salida de las IL-1 β e IL-18 activas, y además produce el fenómeno de muerte celular llamado piroptosis.^{16,17}

El inflamasoma pyrina está formado por su proteína sensora (constituida por un dominio PYD, Coiled coil, b-Box y B30.2/SPRY) y se activa cuando toxinas bacterianas inactivan RhoA GTPasas (importante en funciones del citoesqueleto celular), llevando a pérdida de la actividad de PKN1/2, unas quinasas que mantienen fosforilados los residuos S208/242 de la proteína pyrina con el objetivo de mantener unida la molécula 14-3-3 produciendo un estado de reposo inactivo, al no estar fosforilados estos residuos se libera la molécula 14-3-3, se expone el dominio PYD capaz de reclutar la proteína ASC y la procaspasa 1 para activar el complejo.^{18,19} La PSTPIP1 es una proteína que se une a la pyrina mediante el dominio b-Box/Coiled coil produciendo un cambio conformacional que expone su dominio PYD para unir la proteína ASC y activar el inflamasoma.²⁰

El mecanismo efector del inflamasoma es la activación de la caspasa 1, que media el procesamiento de pro IL-1 β ,

pro IL-18, pro IL-33 y produce la piroptosis.²¹ La piroptosis es un fenómeno de muerte celular generado por el procesamiento de la proteína gasdermina-D que lleva a la producción de fragmentos N-terminal, posteriormente se oligomerizan para formar poros en la membrana celular que superan la capacidad de reparación de la célula, conduciendo a la liberación del ADN mitocondrial, nuclear, entre otros componentes celulares para producir la muerte celular y propagación de la respuesta inflamatoria.¹⁷

La IL-1 β es una citocina con múltiples funciones, a nivel endocrino produce fiebre, aumenta la producción de reactantes de fase aguda en el hígado y estimula la producción de neutrófilos en médula ósea; a nivel paracrina estimula células del sistema inmune para producir citocinas proinflamatorias como IFN- γ , IL-6, TNF- α , IL-1, estimula el reclutamiento de neutrófilos, aumenta la expresión de moléculas de adhesión celular, entre otros. Los mecanismos encargados de su regulación comprenden: baja expresión de pro IL-1 β en macrófagos, monocitos y células dendríticas que aumentan por estímulo de otras

citocinas proinflamatorias o por activación de receptores del sistema inmune innato; maduración mediada por las caspasas 1, 8 o enzimas extracelulares como elastasa y proteinasa 3; secreción mediada por varios mecanismos como exocitosis, liberación por lisosomas y secreción mediada por transportadores.^{15,22,23} El último mecanismo de regulación lo realiza el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra), una proteína soluble que se une al receptor IL-1RI con mayor afinidad que la IL-1, bloqueando su unión al correceptor IL-1RAcP necesaria para formar el receptor activo y así inhibe la producción de señales intracelulares; los receptores IL-1RII e IL-1RAcP pueden estar en forma soluble o de membrana, éstos se unen a la IL-1 impidiendo su interacción con el receptor IL-1R que es necesaria para generar señales intracelulares²⁴ (figura 1).

Síndromes periódicos asociados a criopirinas (CAPS)

Se incluyen el síndrome autoinflamatorio inducido por frío (FCAS), el síndrome de Muckle-Wells (MWS) y el síndrome de CINCA-NOMID como diferentes espectros

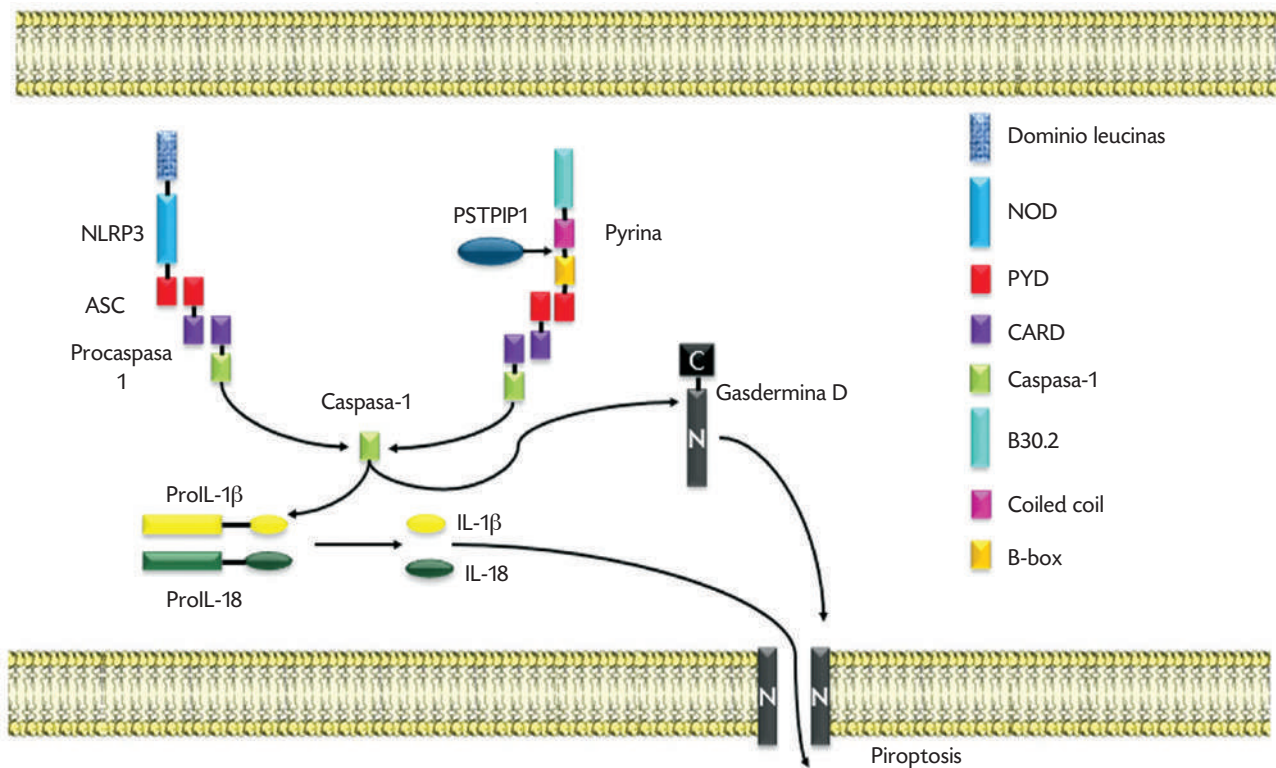


Figura 1. Componentes del inflammasoma NLRP3 y pirina, formación y mecanismo efector. El inflammasoma NLRP3 está compuesto por el sensor NLRP3 formado por tres dominios: cola rica en leucinas, NOD y PYD, por medio de los cuales se une a la proteína adaptadora ASC compuesto por un dominio PYD y un CARD a través del cual se une a la procaspasa-1, formado por un dominio CARD y el dominio caspasa-1. El inflammasoma pirina está formado por la proteína sensor pirina compuesta por cuatro dominios: B30.2, Coiled coil, B-box y PYD por medio de los cuales se une a la proteína adaptadora ASC compuesto por un dominio PYD y un dominio CARD a través del cual se une a la procaspasa-1 formado por un dominio CARD y el dominio caspasa-1. La proteína PSTPIP1 se une a la pirina mediante el dominio B-box/Coiled coil produciendo su activación. Formados los inflammasomas, la procaspasa 1, por su actividad autocatalítica, se escinde formando la proteína caspasa-1 activa que actuará sobre la pro IL-1 β y pro IL-18 produciendo sus formas activas, además la caspasa-1 activa actúa sobre la proteína gasdermina-D produciendo su residuo N-terminal que se oligomeriza para formar poros en la membrana celular, facilitando la salida de las interleucinas activadas o llevando al mecanismo de muerte celular llamado piroptosis. Elaboración de las autoras.

de una misma enfermedad causada por una mutación con ganancia de función en el exón 3 en más del 90% de los casos que codifica el dominio NOD del NLRP3, con herencia autosómica dominante; se han descrito más de 100 mutaciones heterocigotas y al menos 15 patogénicas,²⁵ sin embargo, en el 70% de pacientes que presentan el síndrome CINCA-NOMID se encuentran mosaicismos somáticos que en la secuenciación pueden dar negativos para mutación.²⁶ Esta alteración del gen lleva a una sobreactivación del inflamasoma y aumento de la producción de IL-1 β , un modelo celular mostró que la mutación produce un cambio conformacional en la proteína y no permite a la molécula CARD-8 interactuar con el NLRP3 para mantenerlo inactivo, también se describe que la mutación causa una alteración estructural y no permite al dominio rico en leucinas estar sobre el dominio NOD para mantener la proteína inactiva.^{27,28} La incidencia de CAPS va de 1 a 3 por millón de habitantes en Estados Unidos, generalmente tiene un inicio en la niñez temprana, sin embargo, pacientes con mutaciones de poca penetrancia o polimorfismos pueden diagnosticarse con FCAS en la edad adulta.^{29,30}

La presentación clínica es variable dependiendo del tipo de CAPS, no obstante, desarrollan síntomas comunes como fiebre, cefalea, mialgias, fatiga y lesiones tipo urticaria no pruriginosas en ocasiones dolorosas en la cara, el tronco y las extremidades, no dejan cicatriz al desaparecer y pueden seguir un patrón de ritmo circadiano (las lesiones empeoran en la tarde) con una duración menor de 24 horas. En la histopatología de las lesiones se observa la epidermis no comprometida, una dermis papilar edematosa con infiltrados neutrofílicos periecrinos y perivasculares, sin evidencia de vasculitis.^{8,31} El fenotipo más leve FCAS presenta los síntomas 24 horas después de la exposición a temperaturas frías. El MWS es el fenotipo intermedio en el cual, además de los síntomas descritos anteriormente, los pacientes presentan dolor abdominal, artritis y conjuntivitis, pueden desarrollar complicaciones tardías como amiloidosis secundaria y sordera neurosensorial. CINCA-NOMID es el fenotipo más severo con un inicio en la edad neonatal, estos pacientes pueden tener rasgos dismórficos, artritis poliarticular crónica con deformidad articular y de los huesos, presión intracraneal elevada, edema papilar, queratitis, uveítis, meningitis aséptica, sordera neurosensorial de comienzo temprano y alteración cognitiva.^{32,30}

En el año 2016 se reunió un grupo de expertos y propuso los criterios diagnósticos para CAPS que incluyen, en primer lugar, la elevación de marcadores inflamatorios como proteína C reactiva (PCR) o amiloide sérico A (SAA) y dos o más de los siguientes: urticaria, episodios desen-

cadenados por estrés/frío, sordera neurosensorial, síntomas musculoesqueléticos (artralgias, artritis, mialgias), meningitis crónica aséptica, anormalidades esqueléticas (sobrecrecimiento epifisiario y prominencia frontal), confirmado con la presencia o ausencia de la mutación de NLRP3.³³

El pronóstico de la enfermedad es variable dependiendo del tipo de CAPS, sin embargo, el diagnóstico y tratamiento temprano pueden prevenir el daño de algún órgano. El tratamiento se basa principalmente en el bloqueo de la IL-1, para ello se han usado medicamentos como anakinra, una proteína recombinante no glicosilada homóloga al antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1Ra), tiene una vida media de cuatro a seis horas. Rilonacept es una proteína fusión dimérica con una porción similar al receptor de IL-1 (IL-1RI) y otra con el receptor IL-1Rap unidos a una porción FC de IgG1; se puede unir tanto a IL-1 β , IL-1 α e IL-1Ra, con mayor afinidad a IL-1 β , tiene una vida media de seis a ocho horas. Canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano del tipo IgG1 anti IL-1 β con una vida media de 23 a 26 días y se puede administrar cada dos meses.^{30,34}

Síndrome de Schnitzler

Es una enfermedad rara autoinflamatoria adquirida, su causa y fisiopatología aún no están muy bien entendidas, a pesar de ello, por su semejanza con CAPS y su buena respuesta al tratamiento con inhibidores de IL-1, se ha ligado a alteraciones de ganancia de función del gen NLRP3. En estos pacientes se han descrito mosaicismos somáticos con mutaciones (F523L, K435E) en NLRP3 de línea mieloide.³⁵ En la epidemiología se tienen aproximadamente 300 casos reportados en la literatura, su edad de aparición es alrededor de los 55 años, sin predilección por raza, pero con ligero predominio en el sexo masculino. Clínicamente se caracteriza por la aparición de una reacción urticarial recurrente en el tronco y las extremidades, con poco prurito, con duración menor de 24 horas, empeorada por el estrés o el ejercicio y las lesiones desaparecen sin dejar cicatriz; en la histopatología se observa una epidermis intacta, con infiltrado perivascular e intersticial de neutrófilos en la dermis, con tropismo alrededor de las glándulas sudoríparas, sin hallazgos de vasculitis. Además, presentan fiebre recurrente, artralgias, dolor en los huesos, mialgias, cefalea, pérdida de peso, astenia, adenopatías y esplenomegalia. Todos los pacientes tienen asociada una gamapatía monoclonal, generalmente IgM κ . Pueden desarrollar complicaciones como macroglobulinemia de Waldenström, linfoma linfoplasmocítico y amiloidosis AA.

El tratamiento se basa principalmente en el bloqueo de la IL-1, se ha probado anakinra con buenos resultados, también rilonacept y canakinumab, estos medicamentos ayudan en la mejoría de los síntomas asociados a la inflamación, pero no interfieren en el componente hematológico.^{7,36,37}

Dermatosis neutrofílica asociada a autoinflamación por pirina (PAAND)

Descrita en 2016 con el estudio de una familia proveniente de Bélgica, es una condición con herencia autosómica dominante, donde se observó una mutación Ser242Ar del gen MFMD que codifica la proteína pirina, donde el cambio de una serina por una arginina lleva a la incapacidad de la proteína para unirse a la molécula 14-3-3 que la mantiene en una forma inactiva, lo que resulta en una activación excesiva del inflammasoma y producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 β e IL-18.¹⁸ El estudio de una familia española con PAAND mostró la mutación heterocigota Glu244Lys.³⁸

Se caracteriza porque tiene un inicio de los síntomas en la niñez, con episodios recurrentes de lesiones acneiformes, abscesos estériles, pioderma gangrenoso, hidradenitis supurativa y vasculitis neutrofílica de pequeños vasos, además de fiebre que puede durar varias semanas, mialgias, artralgias y aumento de reactantes de fase aguda. En la histopatología de las lesiones en la piel se observa infiltrado neutrofílico vascular, perivascular e intersticial; en el suero se encuentran aumentadas las citocinas IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-1Ra.³⁹ Se debe hacer diagnóstico diferencial con el síndrome PAPA. En cuanto al tratamiento, no se tienen estudios donde se compare la efectividad de los distintos medicamentos usados en otros síndromes, sin embargo se reporta buena respuesta a los inhibidores de IL-1 e IL-18.¹⁹

Síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA)

Fue descrito por primera vez en 1975, con herencia autosómica dominante, causado por la mutación en el gen que codifica la proteína 1 prolina-serina-treonina-fosfatasa (PSTPIP1) con ganancia de función, existen múltiples variantes asociadas, las más comunes son A330T y E250Q en los exones 10 y 11, causa hiperfosforilación de la proteína que aumenta su afinidad por el sensor pirina y produce activación del inflammasoma con un aumento en la producción de IL-1 β y TNF- α en las células mononucleares.⁴⁰ Es una enfermedad muy rara, con alrededor de 10 casos familiares reportados en todo el mundo.²⁵

Se caracteriza porque los síntomas comienzan en la infancia temprana, los cuales empeoran en la pubertad.

Clínicamente se presenta con episodios de artritis monoarticular erosiva estéril con infiltrado de neutrófilos en los codos, las rodillas y los tobillos, sin fiebre; las manifestaciones cutáneas generalmente empiezan luego de las manifestaciones articulares, se presentan como nódulos eritematovioláceos que pueden evolucionar a úlceras con bordes socavados, lesiones similares a las del pioderma gangrenoso, generadas por pequeños traumatismos o inyecciones. En la pubertad estos pacientes desarrollan acné noduloquístico que puede persistir hasta la adultez, como manifestaciones infrecuentes se han reportado hidradenitis supurativa, rosácea y psoriasis. En la histopatología de las lesiones cutáneas se observa infiltrado inflamatorio de neutrófilos en la dermis, con ulceraciones superficiales.^{8,32,40,41} El diagnóstico diferencial incluye síndromes como el PASH, SAPHO y artritis séptica monoarticular en niños.

Aún no se tiene establecido el tratamiento ideal, se han usado corticosteroides en dosis altas con repuestas parciales, los inhibidores de IL-1 como anakinra ha mostrado beneficios en el manejo de las manifestaciones articulares, y los inhibidores del TNF- α como etanercept, adalimumab e infliximab tienen excelente respuesta en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas.⁴²

Síndrome de deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 (DIRA)

Éste se describió en el año 2009 mediante el estudio de nueve niños con síntomas desde la edad neonatal,⁴³ síndrome con herencia autosómica recesiva, se desarrolla por la mutación homocigota con pérdida de función en el gen que codifica el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra). Se han descrito múltiples variantes como delección 157-156 y sustitución E77X como causantes de la enfermedad, sin embargo, las personas con mutación heterocigota son asintomáticas. La mutación lleva a la producción de una proteína más pequeña incapaz de cumplir su función antagonista, causando aumento de la actividad de IL-1. Es una enfermedad rara, con casos reportados en Estados Unidos, Canadá, Holanda, Puerto Rico⁴⁰ y Brasil.⁴⁴

Se manifiesta con síntomas desde el periodo neonatal, incluso hay signos como el parto pretérmino que sugiere un inicio antes del nacimiento. Los pacientes presentan dermatitis pustular o placas eritematosas con pústulas en su superficie delimitadas a un área corporal o generalizadas y cambios ictiosiformes, en las uñas se puede observar pitting, oniquia u onicomadesis. En la histopatología de las lesiones de la piel se observa acantosis, hiperqueratosis, infiltrado neutrofílico en la epidermis y dermis

superficial con formación de pústulas. Por lo regular no hay fiebre, todos los pacientes desarrollan osteomielitis aséptica multifocal y periostitis, principalmente de huesos largos, costillas y cráneo. El espectro de complicaciones incluye subluxación atlantoaxial, síndrome de dificultad respiratoria, eventos tromboticos y falla multiorgánica, no se observan alteraciones neurológicas. Los reactantes de fase aguda PCR y VSG están elevados, asimismo presentan leucocitosis con neutrofilia.^{40,41,45} Se debe hacer diagnóstico diferencial con psoriasis pustular infantil, osteomielitis bacteriana y osteomielitis multifocal recurrente crónica.

En principio el diagnóstico es clínico, en el contexto de un paciente con inicio temprano de dermatitis pustular asociado a osteítis u osteomielitis aséptica, sin fiebre, con reactantes de fase aguda elevados, y se hace definitivo cuando en la prueba genética se encuentra la mutación del gen. El tratamiento temprano con el antagonista recombinante del receptor de la IL-1Ra (anakinra) es de elección, puede prevenir el daño multiorgánico, el daño óseo irreversible y la muerte; produce reducción de los marcadores de inflamación sistémica, resolución de las lesiones en la piel y las lesiones osteolíticas en huesos, incluso permite un crecimiento normal de los pacientes.⁴⁶

Interleucina-36

Subfamilia de citocinas clasificadas en el año 2010, pertenecen a la familia de citocinas de la IL-1 caracterizadas por su secreción en etapas tempranas de la respuesta inmune. A la subfamilia de IL-36 pertenecen cuatro isoformas: IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ e IL-36Ra,⁴⁷ producidas por linfocitos, queratinocitos, células epiteliales pulmonares y células nerviosas, se expresan diferentes combinaciones de isotipos dependiendo del tejido. Diversos estímulos desencadenan la producción de IL-36 en estas células, por ejemplo: en queratinocitos el factor de crecimiento epidérmico, TNF- α , IL-17, IL-22 e IL-36; en monocitos la activación de TLR2 y TLR4 por PAMPs, en células epiteliales bronquiales la activación del TLR3 por PAMPs, no hay un estímulo único que desencadene la producción de esta familia de citocinas.⁴⁸

El receptor de IL-36 es un heterodímero compuesto por una unidad IL-1R6 (sus ligandos IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , IL-36Ra e IL-38) y el correceptor IL-1RAcP (compartido con el receptor de IL-1 ya expuesto). La unidad IL-1R6 tiene una porción extracelular compuesta por dominios del tipo Ig, una porción transmembrana y una región citoplasmática formada por un dominio TIR responsable, junto con el dominio TIR del IL-1RAcP, de reclutar proteínas como el MYD 88 necesario para la señalización celular, produciendo

la activación de los factores de transcripción NF- κ B y AP-1 que conduce al aumento de expresión de moléculas coestimuladoras en células dendríticas, secreción de quimiocinas para el reclutamiento de células del sistema inmune en los tejidos, secreción de citocinas como TNF- α , IL-6, IL-8, IL-23, IL-12, IL-36 e IL-36Ra. Se ha mencionado que puede estimular la polarización de linfocitos Th17 y promover la proliferación de queratinocitos en la piel.^{49,50} Los receptores para IL-36 se expresan en diversos tejidos y tipos celulares, especialmente en las barreras anatómicas, la piel, el intestino y el epitelio bronquial cumpliendo una función proinflamatoria cuando son activados.^{23,48}

Los mecanismos reguladores de la actividad de la IL-36 son muy importantes para evitar una actividad inflamatoria muy intensa, dentro de éstos destacan: secreción de prointerleucinas IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ e IL-36Ra, a las que se les debe remover un fragmento en el extremo N-terminal para ser activadas,⁵¹ realizado fuera de la célula mediante proteasas derivadas de neutrófilos como cathepsina G, elastasa y proteinasa 3. La oxidación de residuos de cisteína en las IL-36 α e IL-36 β producen un cambio conformacional que impide la unión con el receptor. La forma de secreción de los miembros de esta subfamilia no se tiene muy clara, no poseen secuencia señal, por lo que no tienen una secreción activa dependiente del retículo endoplásmico rugoso, por tanto, se ha planteado una teoría de acumulación de estas citocinas dentro de la célula para luego ser secretadas mediante exosomas, sin embargo, aún no se tiene certeza de esto. Los inhibidores del receptor de IL-36, como IL-38 y el antagonista del receptor de interleucina 36 (IL-36Ra), se unen al monómero IL-1R6 impidiendo su unión al IL-1RAcP que lleva al bloqueo del receptor e inhibe que se una a sus agonistas, la producción de IL-36Ra es estimulada por la acción de los otros isotipos de IL-36, conformando un asa de retroalimentación negativa para su propia regulación^{49,52} (figura 2).

Síndrome de deficiencia del antagonista del receptor de IL-36 (DITRA)

Descrito en el año 2011 con el análisis de nueve familias de Túnez que presentaban psoriasis pustular generalizada, es un síndrome con herencia autosómica recesiva, causado por una mutación homocigota, con pérdida de función en el gen que codifica el antagonista del receptor de IL-36 (IL-36Ra), genera una proteína con inestabilidad y alterada para interactuar con el receptor IL-1R6 produciendo una activación excesiva del receptor de IL-36 por parte de sus agonistas.⁵³ Se han reportado mutaciones de este gen en pacientes con psoriasis pustular generalizada esporádicos sin historia familiar.⁵⁴

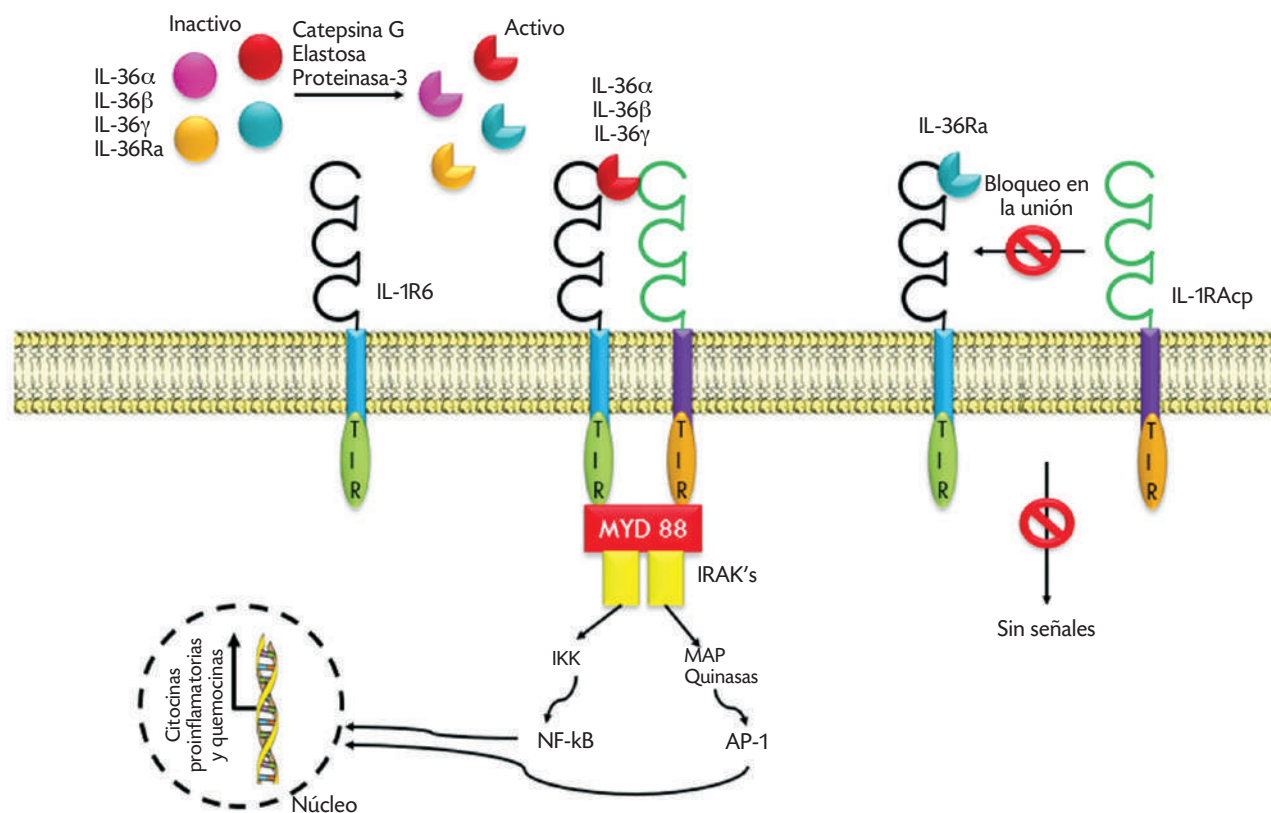


Figura 2. IL-36 receptores y mecanismo de acción. La subfamilia IL-36 está formada por cuatro isoformas: IL-36α, IL-36β, IL-36γ e IL-36Ra secretadas en forma de prointerleucinas inactivas a las cuales se les debe remover su extremo N-terminal por medio de catepsina G, elastasa y proteínasa 3 para producir sus formas activas. El receptor de IL-36 es un heterodímero formado por IL-1R6 e IL-1RAcP, al unirse IL-36α, IL-36β e IL-36γ al IL-1R6 éste se activa reclutando su correceptor IL-1RAcP y a través de sus dominios TIR activan señales intracelulares que llevan a la activación de factores de transcripción como NF-κB y AP-1. Cuando se une al receptor IL-1R6 la citocina IL-36Ra impide el reclutamiento del correceptor y, por tanto, la transducción de señales intracelulares. Elaboración de las autoras.

Comúnmente los síntomas comienzan en la niñez, pero se han reportado casos en adultos con un rango de edad entre uno a 25 años.⁷ Se manifiesta con episodios recurrentes de lesiones tipo pústulas, generalizadas sobre una base eritematosa que pueden producir descamación difusa. En la histopatología de las lesiones se observan paraqueratosis, acantosis, espongiosis con pústulas subcorneales e infiltrado neutrofílico y linfocítico denso.⁸ Las manifestaciones cutáneas se acompañan de fiebre alta, astenia, adinamia, reactantes de fase aguda elevados, neutrofilia, sin compromiso de otros órganos. En general los episodios son desencadenados por infecciones virales, bacterianas, menstruación, embarazo y algunos medicamentos,⁴¹ pueden presentar complicaciones como sepsis. Los diagnósticos diferenciales incluyen DIRA, psoriasis pustulosa generalizada y pustulosis exantemática generalizada (PEGA).⁴⁵

El tratamiento es un desafío ya que hasta ahora no hay una terapia ideal, se han usado esteroides orales y tópicos, ciclosporina, adalimumab, metotrexate y fototerapia, con respuestas variables;⁸ hay reportes de pacientes tratados con anakinra con excelente respuesta;³⁵ con modelos ani-

males se ha demostrado que la IL-36 estimula la expresión de IL-1α, lo que podría explicar la respuesta favorable de los pacientes cuando son tratados con medicamentos que inhiben la acción de la IL-1.⁵⁴

CARD-14/CARMA2

Es una proteína que pertenece a la familia CARMA, CARD-14/CARMA2 y se expresa en queratinocitos, principalmente en la capa basal de la epidermis, en su extremo N-terminal esta formada por un dominio CARD seguido de un dominio Coiled coil, un dominio enlazador y por último en su extremo C-terminal; a su vez, el dominio MAGUK (guanilato quinasa asociado a membrana) se forma por tres regiones, PDZ, SH3 y GUK; CARD-11/CARMA1 y CARD-10/CARMA3 tienen la misma estructura pero se expresan en otras células, recientemente se describió CARD-9. Esta familia de proteínas tiene funciones importantes en la cascada de activación de factores de transcripción proinflamatorios como NF-κB.^{56,57} El gen CARD-14 puede experimentar procesos de *splicing* alternativo que lleva a la transcripción de tres variantes de la proteína: una com-

pleta, una corta que carece de las regiones SH3 y GUK del dominio MAGUK, y una variante que carece del dominio CARD y parte del dominio Coiled coil incapaz de activar el factor de transcripción NF- κ B, las tres variantes se expresan en la placenta y en la piel.⁵⁸

Modelos experimentales sugieren que al estimular el receptor de dectina-1 en los queratinocitos, éstos a través de sus dominios ITAMS intracelulares reclutan proteínas como las quinasas Src que fosforilan el ITAM, cuando se fosforila recluta Syk quinasas y activan las PKC quinasas que fosforilan a CARD-14 en su dominio enlazador, activándolo,⁵⁹ así es capaz de reclutar la proteína BCL10 (formada por un dominio CARD en el extremo N-terminal y un dominio rico en serinas y treoninas en su extremo C-terminal) y unirse a ella por medio del dominio CARD homólogo, a su vez BCL10 está unido constitutivamente a la paracaspasa MALT1 y con la unión de estas tres proteínas se forma el complejo CMB signalosoma capaz de activar el factor de transcripción NF- κ B,⁶⁰ los eventos moleculares posteriores a la activación del complejo CMB no

están bien descritos en queratinocitos, pero se extrapolan a lo ocurrido en los linfocitos por medio de CARD-11. Luego de formado el complejo CMB, se recluta la ubiquitina ligasa TRAF6 que activa a TAK1 y agrega una cadena ubiquitina lisina-63 a IKK γ del complejo IKK formado también por IKK α e IKK β , al ser ubiquitinizado IKK γ , IKK β se activa y cumple funciones de serin-treonina quinasa y fosforila en dos residuos de serina la cadena IKK α del NF- κ B marcándola para ser ubiquitinizada e ir al proteasoma donde es degradada, quedando libre el factor de transcripción NF- κ B para ir al núcleo y estimular la transcripción de IL-8, IL-36 γ y quimiocinas como CCL20.⁶¹

MALT1 tiene actividad proteasa capaz de escindir residuos de arginina en sustratos como RelB, A20, CYLD (reguladores negativos de la activación de NF- κ B) y regnasa-1 (ARNasa que destruye ARNm) que al ser escindidos se inactivan favoreciendo la actividad de NF- κ B.³⁷ En un modelo celular la inhibición de MALT1 llevó a la reducción en la expresión de citocinas proinflamatorias y quimiocinas en los queratinocitos⁵⁹ (figura 3).

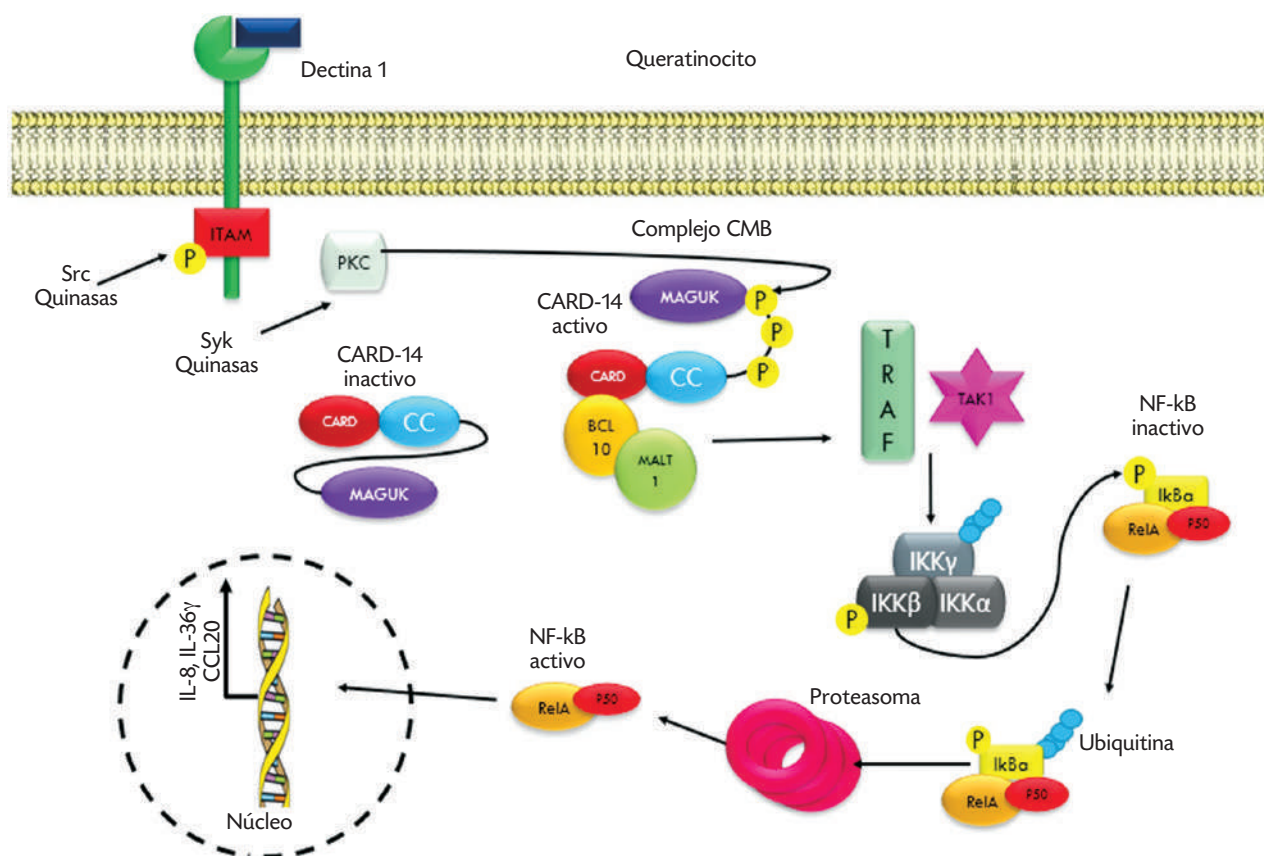


Figura 3. Activación de CARD-14 en el queratinocito. CARD-14 es una proteína de la familia CARMA formada por cuatro dominios: CARD, Coiled coil, dominio enlazador y MAGUK. El receptor de dectina-1 en los queratinocitos activado a través de sus dominios ITAMS intracelulares recluta las quinasas Src que fosforilan el ITAM, al fosforilarse recluta Syk quinasas, activan PKC quinasas que fosforilan a CARD-4 en su dominio enlazador para activarlo, así es capaz de reclutar la proteína BCL10 unida constitutivamente a la paracaspasa MALT1, formando así el complejo CMB capaz de activar el factor de transcripción NF- κ B y estimular la transcripción de IL-8, IL-36 γ y quimiocinas como CCL20. Elaboración de las autoras.

Psoriasis mediada por CARD-14 (CAMPs)

Es un síndrome que se manifiesta como una forma monogénica de psoriasis vulgar o psoriasis pustular. Casos familiares pueden tener una herencia autosómica dominante. Después del estudio de familias y casos esporádicos de varios países, se identificaron mutaciones en el gen que codifica la proteína CARD-14 en el locus PSOR2 como el causante de la enfermedad.⁶² Hasta ahora se han reportado múltiples variantes de la mutación que lleva al desarrollo de casos familiares o esporádicos de psoriasis; se han encontrado mutaciones con ganancia de función como Glu138Ala, Glu142Lys, Glu142Gly, Gly117Ser en el exón 4 o cerca de él que codifica el dominio CARD o Coiled coil de la proteína.⁶⁰ Las proteínas CARD-14 mutadas sufren un cambio conformacional que mejora la formación del complejo CMB, llevan a una activación del factor de transcripción NF-κB, incrementan la secreción de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas, producen inflamación y el desarrollo de lesiones en piel.

En la infancia, una variante del síndrome puede iniciar con episodios recurrentes de psoriasis pustulosa, fiebre y daño palmo-plantar; otros pacientes presentan placas descamativas gruesas localizadas similares a las lesiones de psoriasis vulgar, sin síntomas sistémicos. Los hallazgos histopatológicos de las lesiones son similares a los vistos en pacientes con psoriasis. Para su tratamiento se han usado los medicamentos convencionales del manejo de pacientes con psoriasis, con excelentes respuestas.^{46,26,8}

Conclusiones

Las dermatosis neutrofílicas son un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias de la piel, pueden surgir como manifestación de síndromes autoinflamatorios de causa genética monogénica, estos síndromes generalmente son raros, con pocos casos descritos en la literatura. El diagnóstico es difícil y tardío, sobre todo en países subdesarrollados como el nuestro, donde el estudio genético no está disponible de forma amplia, lo cual representa un mal pronóstico para quienes lo padecen, ya que algunos de estos síndromes pueden ser mortales o llevan al desarrollo de complicaciones irreversibles y cuya intervención temprana debe ser uno de los pilares a la hora de abordarlo.

Es importante conocer la fisiopatología y presentación clínica de este tipo de enfermedades para tenerlas en mente cuando se estudie a pacientes con sintomatología similar, con el fin de realizar un diagnóstico oportuno o diferencial adecuado.

Hasta el momento se conoce poco de algunas vías moleculares involucradas en la patogenia de estos síndromes, que se irán dilucidando para poder desarrollar terapias

más específicas para su tratamiento con menos efectos adversos.

Queda mucho por investigar y aprender sobre las enfermedades autoinflamatorias, en las cuales además de trastornos del inflammasoma podemos encontrar otros componentes del sistema inmune innato alterados, como se muestra en este artículo, que pueden llevar al desarrollo de síndromes autoinflamatorios monogénicos con manifestaciones tipo dermatosis neutrofílicas, cuyo conocimiento se irá ampliando con el paso del tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson CA, Stephen S, Ashchyan HJ, James WD, Micheletti RG y Rosenbach M, Neutrophilic dermatoses pathogenesis, Sweet syndrome, neutrophilic eccrine hidradenitis, and Behçet disease, *Am Acad Dermatology* 2018; 987-1006. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.11.064>.
2. Rosmaninho A, Carvalho S, Lobo I. Neutrophilic dermatoses, *EmjreviewsCom* 2014; 77-85. Disponible en: <http://emjreviews.com/wp-content/uploads/Neutrophilic-Dermatoses-Revisited.pdf>.
3. Maalouf D, Battistella M y Bouaziz JD, Neutrophilic dermatosis: disease mechanism and treatment, *Current Opinion in Hematology* 2015; 22:23-9.
4. Marzano AV, Borghi A, Wallach D y Cugno M, A comprehensive review of neutrophilic diseases, *Clin Rev Allerg Immunol* 2018; 114-30.
5. Marzano AV, Ortega-Loayza AG, Heath M, Morse D, Genovese G y Cugno M, Mechanisms of inflammation in neutrophil-mediated skin diseases, *Frontiers in Immunology* 2019; 10.
6. McGonagle D y McDermott MF, A proposed classification of the immunological diseases, *PLOS Med* 2006; 3(8):1242-8.
7. Satoh TK, Mellett M, Contassot E y French LE, Are neutrophilic dermatoses autoinflammatory disorders?, *British Journal of Dermatology* 2018; 178:603-13.
8. Shwin KW, Lee CR y Goldbach-Mansky R, Dermatologic manifestations of monogenic autoinflammatory diseases, *Dermatol Clin* 2017; 35(1):21-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27890235>.
9. Martinon F, Burns K y Tschopp J, The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proil-β, *Mol Cell* 2002; 10(2):417-26.
10. Gurung P y Kanneganti TD, Feature review autoinflammatory skin disorders: the inflammasome in focus, *Trends Mol Med* 2016; 22(7):545-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2016.05.003>.
11. Man SM y Kanneganti TD, Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity, *Nature Reviews Immunology* 2016; 16:7-21.
12. Gros Lambert M y Py BF, Spotlight on the NLRP3 inflammasome pathway, *Journal of Inflammation Research* 2018; 11:359-74.
13. Evavold CL y Kagan JC, Inflammasomes: threat-assessment organelles of the innate immune system, *Immunity* 2019. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761319303310>.
14. Song N, Liu ZS, Xue W, Bai ZF, Wang QY, Dai J et al, NLRP3 phosphorylation is an essential priming event for inflammasome activation, *Mol Cell* 2017; 68(1):185-197.
15. Ozkurede VU y Franchi L, Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes, *Clin Exp Immunol* 2012; 167(3):382-90.
16. Pellegrini C, Antonioli L, López-Castejón G, Blandizzi C y Fornai M, Canonical and non-canonical activation of NLRP3 inflammasome at the crossroad between immune tolerance and intestinal inflammation, *Frontiers in Immunology* 2017; 8.

17. Man SM, Karki R y Kanneganti TD, Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases, *Immunological Reviews* 2017; 277:61-75.
18. Heilig R y Broz P, Function and mechanism of the pyrin inflammasome, *European Journal of Immunology* 2018; 48:230-8.
19. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL y Aksentijevich I, The pyrin inflammasome in health and disease, *Front Immunol* 2019; 7:10.
20. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, Hull KM, Wood G, Wise CA et al, Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway, *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100(23):13501-6.
21. Beer HD, Contassot E y French LE, The inflammasomes in autoinflammatory diseases with skin involvement, *J Invest Dermatol* 2014; 134(7):1805-10.
22. Dinarello CA, Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity, *Immunological Reviews* 2018; 281:8-27.
23. Moghaddas F y Masters SL, Monogenic autoinflammatory diseases: cytokinopathies, *Cytokine* 2015; 74:237-46.
24. Owen JA, Punt J, Stranford SA y Jones PP, Receptores y señalización: citocinas y quimiocinas. En *KUBY Immunología*, 7ª ed, Nueva York, McGraw-Hill Education, 2016. Disponible en: <http://accessmedicina.mh-medical.com/content.aspx?aid=1137174760>.
25. Martorana D, Bonatti F, Mozzoni P, Vaglio A y Percesepe A, Monogenic autoinflammatory diseases with mendelian inheritance: genes, mutations, and genotype/phenotype correlations, *Frontiers in Immunology* 2017; 8.
26. De Jesús AA y Goldbach-Mansky R, Genetically defined autoinflammatory diseases, *Oral Dis* 2016; 22(7):591-604.
27. Ito S, Hara Y y Kubota T, CARD8 is a negative regulator for NLRP3 inflammasome, but mutant NLRP3 in cryopyrin-associated periodic syndromes escapes the restriction, *Arthritis Res Ther* 2014; 16(1).
28. Velásquez MM, Jaramillo C, Gallego M y Sierra J, Criopirinas: ¿qué son?, ¿cómo detectarlas? y ¿cuál es el enfoque de su tratamiento?, *Rev la Asoc Colomb Dermatología y Cirugía Dermatológica* 2019; 27(2):108-27. Disponible en: <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/37>.
29. Hernández-Rodríguez J, Ruiz-Ortiz E y Yagüe J, Monogenic autoinflammatory diseases: general concepts and presentation in adult patients. General concepts, *Med Clin (Barcelona)* 2018; 150. Disponible en: <http://fmfigh.cnrs.fr/ISSAID/infevers>.
30. Kuemmerle-Deschner JB, Pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. En *Seminars in immunopathology*, vol. 37, Springer Verlag, 2015, pp. 377-85.
31. Tripathi SV y Leslie KS, Autoinflammatory diseases in dermatology. CAPS, TRAPS, HIDS, FMF, Blau, CANDLE, *Dermatologic Clinics* 2013; 31:387-404.
32. Aróstegui JI, Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias, *Reumatología Clínica* 2011; 7:45-50.
33. 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.
34. Fenini G, Contassot E y French LE, Potential of IL-1, IL-18 and inflammasome inhibition for the treatment of inflammatory skin diseases, *Frontiers in Pharmacology* 2017; 8.
35. De Koning HD, Van Gijn ME, Stoffels M, Jongekrijg J, Zeeuwen PL, Elferink MG et al, Myeloid lineage-restricted somatic mosaicism of NLRP3 mutations in patients with variant Schnitzler syndrome, *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(2):561-4.
36. Gusdorf L y Lipsker D, Schnitzler syndrome: a review, *Current Rheumatology Reports* 2017; 19.
37. De Sá DC y Festa Neto C, Inflammasomes and dermatology, *An Bras Dermatol* 2016; 91(5):566-78.
38. Moghaddas F, Llamas R, De Nardo D, Martínez-Banaclocha H, Martínez-García JJ, Mesa-del-Castillo P et al, A novel pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to familial Mediterranean fever, *Ann Rheum Dis* 2017; 76(12):2085-94.
39. Masters SL, Lagou V, Jéru I, Baker PJ, Van Eyck L, Parry DA et al, Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation, *Sci Transl Med* 2016; 8(332).
40. Naik HB y Cowen EW, Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases, *Dermatologic Clinics* 2013; 31:405-25.
41. Hernández-Ostiz S, Prieto-Torres L, Xirotagaros G, Noguera-Morel L, Hernández-Martín y Torrelo A, Autoinflammatory diseases in pediatric dermatology. Part 1: Urticaria-like syndromes, pustular syndromes, and mucocutaneous ulceration syndromes, *Actas Dermo-Sifilograficas* 2017; 108:609-19.
42. Smith EJ, Allantaz F, Bennett L, Zhang D, Gao X, Wood G et al, Clinical, molecular, and genetic characteristics of PAPA syndrome: a review, *Curr Genomics* 2010; 11(7):519-27.
43. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, Frenkel J, Van Royen-Kerkhoff A et al, An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist, *N Engl J Med* 2009; 360(23):2426-37.
44. Jesús AA, Osman M, Silva CA, Kim PW, Pham TH, Gadina M et al, A novel mutation of IL1RN in the deficiency of interleukin-1 receptor antagonist syndrome: description of two unrelated cases from Brazil, *Arthritis Rheum* 2011; 63(12):4007-17.
45. Marzano AV, Damiani G, Genovese G y Gattorno M, A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases, *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36 Suppl 1(1):32-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29742056>.
46. Azizi G, Khadem Azarian S, Nazeri S, Mosayebian A, Ghiasy S, Sadri G et al, Monogenic auto-inflammatory syndromes: a review of the literature, *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2016; 15(6):430-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129677>.
47. Dinarello C, Arend W, Sims J, Smith D, Blumberg H, O'Neill L et al, IL-1 family nomenclature, *Nature Immunology* 2010; 11:973.
48. Buhl AL y Wenzel J, Interleukin-36 in infectious and inflammatory skin diseases, *Frontiers in Immunology* 2019; 10.
49. Walsh PT y Fallon PG, The emergence of the IL-36 cytokine family as novel targets for inflammatory diseases, *Annals of the New York Academy of Sciences* 2016; 1417:23-34.
50. Chan TC, Hawkes JE y Krueger JG, Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment, *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9(5):111-9.
51. Towne JE, Renshaw BR, Douangpanya J, Lipsky BP, Shen M, Gabel CA et al, Interleukin-36 (IL-36) ligands require processing for full agonist (IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ) or antagonist (IL-36Ra) activity, *J Biol Chem* 2011; 286(49):42594-602.
52. Gresnigt MS y Van de Veerdonk FL, Biology of IL-36 cytokines and their role in disease, *Seminars in Immunology* 2013; 25:458-65.
53. Marrakchi S, Guigues P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S et al, Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis, *N Engl J Med* 2011; 365(7):620-8.
54. Onoufriadi A, Simpson MA, Pink AE, Di Meglio P, Smith CH, Pullabhatla V et al, Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis, *Am J Hum Genet* 2011; 89(3):432-7.
55. Rossi-Semerano L, Piram M, Chiaverini C, De Ricaud D, Smahi A y Kone-Paut I, First clinical description of an infant with interleukin-36-receptor antagonist deficiency successfully treated with anakinra, *Pediatrics* 2013; 132(4).
56. Bertin J, Wang L, Guo Y, Jacobson MD, Poyet JL, Srinivasula SM et al, CARD11 and CARD14 are novel caspase recruitment domain (CARD)/membrane-associated guanylate kinase (MAGUK) family members that interact with BCL10 and activate NF- κ B, *J Biol Chem* 2001; 276(15):11877-82.
57. Juillard M y Thome M, Holding all the CARDS: how MALT1 controls CARMA/CARD-dependent signaling, *Frontiers in Immunology* 2018; 9:1927.

58. Scudiero I, Zotti T, Ferravante A, Vessichelli M, Vito P y Stilo R, Alternative splicing of CARMA2/CARD14 transcripts generates protein variants with differential effect on NF- κ B activation and endoplasmic reticulum stress-induced cell death, *J Cell Physiol* 2011; 226(12):3121-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21302310>.
59. Schmitt A, Grondona P, Maier T, Brändle M, Schönfeld C, Jäger G *et al*, MALT1 protease activity controls the expression of inflammatory genes in keratinocytes upon zymosan stimulation, *J Invest Dermatol* 2016; 136(4):788-97.
60. Van Nuffel E, Schmitt A, Afonina IS, Schulze-Osthoff K, Beyaert R y Hailfinger S, CARD14-mediated activation of paracaspase MALT1 in keratinocytes: implications for psoriasis, *Journal of Investigative Dermatology* 2017; 137:569-75.
61. Abul Abbas AH y Lichtman SP, Inmune receptors and signal transduction. En *Inmunología celular y molecular*, cap. 7, 9ª ed, 2018.
62. Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, Pierson KC, Yang CF, Joyce CE *et al*, PSORS2 is due to mutations in CARD14, *Am J Hum Genet* 2012; 90(5):784-95.