



Localizador: 17021

Enfermedades autoinflamatorias con manifestaciones cutáneas

Autoinflammatory diseases with cutaneous manifestations

Ludmila Rodríguez,* Viviana Leiro,* Liliana Olivares*

Palabras clave:

Enfermedades autoinflamatorias, inmunidad innata, inflamósoma, dermatosis autoinflamatorias.

Key words:

Autoinflammatory diseases, innate immunity, inflammosome, autoinflammatory dermatoses.

RESUMEN

Las enfermedades autoinflamatorias son un grupo de patologías recientemente descritas, causadas por defectos o mutaciones en genes que regulan los pasos de la respuesta inmunitaria innata. Son poco frecuentes y típicamente se inician en la infancia. Se manifiestan con episodios recurrentes de cuadros inflamatorios sistémicos representados por fiebre, artritis y lesiones inflamatorias cutáneas en ausencia de patógenos, autoanticuerpos circulantes o linfocitos T antígeno específico, lo cual las diferencia de las enfermedades autoinmunes. Las manifestaciones cutáneas pueden en algunos casos representar los hallazgos clínicos principales de las enfermedades autoinflamatorias. Con respecto a la fisiopatogenia, si bien aún no está totalmente esclarecida, es sabido que existe una disregulación del sistema inmunitario innato que lleva a una hiperinflamación sistémica.

ABSTRACT

Autoimmune diseases are a group of recently described pathologies, caused by defects or mutations in genes that regulate the steps of the innate immune response. They are rare diseases and typically begin in childhood. They manifest with recurrent episodes of systemic inflammation represented by fever, arthritis and inflammatory skin lesions, in the absence of pathogens, circulating autoantibodies or antigen-specific T lymphocytes, this differentiates them from autoimmune diseases. Cutaneous manifestations may in some cases represent the main clinical findings of autoimmune diseases. With regard to pathophysiology, although it is not yet fully understood, it is known that there is a dysregulation of the innate immune system leading to systemic hyperinflammation.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinflamatorias (EAI) son patologías poco frecuentes, son provocadas por mutaciones en genes que regulan la respuesta inmunitaria innata. Se caracterizan por cuadros inflamatorios en ausencia de patógenos, autoanticuerpos circulantes o linfocitos T antígeno específico, esto las diferencia de las enfermedades autoinmunes. Típicamente se inician en la infancia con episodios inflamatorios estériles y recurrentes de múltiples órganos, seguidos de intervalos asintomáticos de duración variable.¹⁻³

Aspectos históricos

El concepto de EAI fue introducido hacia 1997 tras el descubrimiento de alteraciones genéticas responsables de la fiebre mediterránea familiar (FMF). Años más tarde se asociaron mutaciones en la proteína NLRP3 como responsables de entidades denominadas CAPS (síndrome pe-

riódico asociado a la criopirina). Finalmente la descripción del inflamósoma que conforma el eslabón entre la respuesta inmunitaria innata y la síntesis de la citoquina proinflamatoria IL-1 permitió asociar la mutación del NLRP3 a un sobreestímulo del inflamósoma.^{1,4}

Epidemiología

Su incidencia es desconocida por ser una patología recientemente descrita y en continuo descubrimiento. Las manifestaciones ocurren por lo general en los primeros años de vida. Se han publicado casos de inicio en la edad adulta con síntomas más leves, incluso a veces con manifestaciones clínicas en un solo órgano.⁴

Fisiopatología

Existe una hiperinflamación sistémica por dis-regulación del sistema inmunitario innato. Los efectores de la respuesta inmunitaria innata involucran células que ejercen su efecto me-

* Servicio de Dermatología.
Hospital F. J. Muñiz.

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Recibido: 20/Abril/2017.
Aceptado: 26/Junio/2017.



diante la inflamación. Estas células tienen en su membrana receptores denominados PRR (receptores de reconocimiento de patrones) (*Figura 1*) que identifican moléculas de patógenos microbianos o PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) y moléculas indicativas de «estrés» celular o DAMPs (patrones moleculares asociados a daño celular). Existen cuatro tipos de PRR: TLR (*toll like receptor*), CLR (*C-type lectin receptors*), RLR (*RIC-I-like helicase receptors*) que reconocen PAMPs y los NLR (*NOD-like receptors*), receptores citoplasmáticos que reconocen DAMPS. Se han identificado 23 tipos de NLR, entre ellos el NLRP3. Cuando el NLRP3 reconoce una molécula indicativa de daño celular (DAMP), se activa y se une a la proteína adaptadora ASC y a la proteína Caspasa1. Estas tres proteínas ensambladas (NLRP3 + ASC + Caspasa1) constituyen un complejo macromolecular denominado

inflamósoma (*Figura 2*). El inflamósoma es un efecto primordial de la respuesta inmunitaria innata. Cuando es estimulado a través del receptor NLR, puede haber tres respuestas: activación de la Caspasa1 y secreción de IL proinflamatorias (IL-1B, IL-18), activación de la vía inflamatoria NF κ B (Factor Nuclear Kappa-Beta) y estimulación de la apoptosis celular. Si bien la inflamación es en sí misma un mecanismo de defensa, cuando es crónica puede, paradójicamente, generar daño. Entonces, la activación continua del inflamósoma causa patologías denominadas EAI o inflamósomopatías.¹⁻⁵ (*Tabla 1*).

Clínica

Las EAI se manifiestan con episodios recurrentes de cuadros inflamatorios sistémicos. En casi todas ellas el síntoma

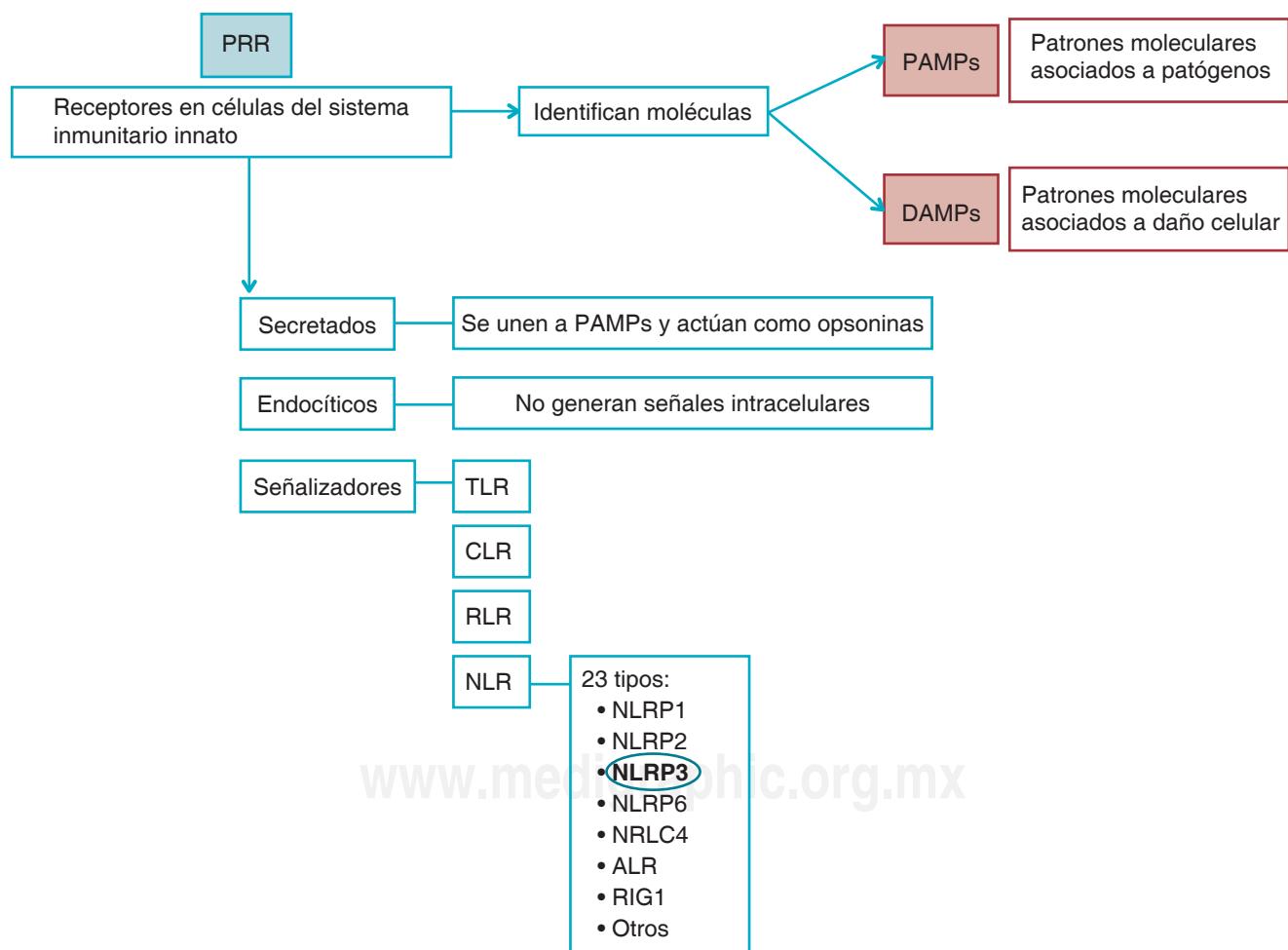
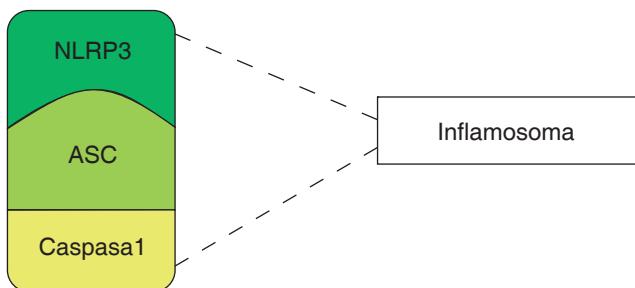


Figura 1. Receptores de reconocimiento de patrones.

Tabla 1. Clasificación de enfermedades autoinflamatorias según su fisiopatología.

Fisiopatología	Enfermedad
Activación mediada por IL-1	FMF CAPS SCH DIRA/DITRA
Activación de la vía del factor nuclear kappa B (NF-κB)	Blau/EOS CAMPS
Aumento en la síntesis de INF	CANDLE AGS SAVI
Activación persistente de macrófagos	XIAP Síndrome de activación macrofágica
Causada por mediadores proinflamatorios desconocidos	PAPA FPAPA ESA

**Figura 2.** Complejo macromolecular.

principal es la fiebre. Las manifestaciones cutáneas pueden en algunos casos representar los hallazgos clínicos principales de las EAI, por lo que se agrupan según la sintomatología cutánea prevalente en cada entidad (*Tabla 2*).^{1,3}

Erupciones maculopapulares o urticiformes

CAPS (síndrome periódico asociado a la criopirina)

Es un trastorno hereditario autosómico dominante (AD). Debido a una mutación en el gen que codifica la proteína NLRP3, se estimula la caspasa1 (inflamósoma) que a su vez activa las procitoquinas IL-1B e IL-18 con una respuesta inflamatoria excesiva. El CAPS incluye tres entidades de menor a mayor severidad clínica: *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome* (FCAS), síndrome de Muckle-Wells (MWS) y el desorden inflamatorio multisistémico de inicio

neonatal (NOMID). En la piel se manifiesta con brotes diarios de tipo urticiforme en tronco y extremidades de mayor intensidad por la noche. A diferencia de las urticarias crónicas, generalmente no pican, no responden al tratamiento con antihistamínicos y se asocian a síntomas sistémicos (*Tabla 2*).^{1,2,5,6}

SCH (síndrome de Schnitzler)

La clínica es similar a la del CAPS, pero de inicio en adultos. Se presume que se trataría de una mutación *de novo*. Se asocia a gammopathía monoclonal, principalmente de tipo IgM (enfermedad de Waldenstrom) que puede desarrollarse incluso después de años del inicio de los síntomas cutáneos.⁵⁻⁷

ESA (enfermedad de Still del adulto)

Afecta a adultos jóvenes, su variante en la infancia es la artritis idiopática juvenil (AIJ). Con respecto a su patogenia se presume que agentes virales desencadenan una liberación excesiva de IL18 en un huésped genéticamente predisposto. Hay fiebre en 95% de los casos, suele acompañarse de un *rash* maculopapular rosa asalmonado en tronco y raíz de miembros, levemente pruriginoso. Menos frecuentes son los exantemas persistentes representados por placas hiperpigmentadas de distribución lineal u ondulada. Noventa por ciento de los casos muestra artralgias bilaterales y simétricas (*Tabla 2*). La elevación de la ferritina y un porcentaje de glicosilación de la ferritina menor de 20% orientan su sospecha.^{8,9}

Lesiones pustulosas

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

Es una enfermedad autosómica recesiva (AR) causada por la mutación del gen que codifica el receptor del antagonista de la IL-1, es de inicio neonatal o en la primera semana de vida. Los recién nacidos muestran pústulas estériles localizadas o generalizadas que pueden simular el síndrome de Von Zumbusch. Puede haber alteraciones ungueales y óseas: se sospecha ante brotes símil psoriasis pustulosa en la infancia acompañados de osteomielitis aséptica (*Tabla 2*).^{5,10-12}

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

Esta deficiencia es provocada por una mutación en el antagonista del receptor de IL-36 (IL-36RN). Ocurre

Tabla 2. Características clínicas de enfermedades autoinflamatorias.

	Enfermedad	Manifestación cutánea	Manifestaciones sistémicas	Edad de inicio	Fiebre
Erupción maculopapular o urticariforme	CAPS	Brotes urticiformes de distribución simétrica en tronco y miembros. Mayor intensidad por la noche. Ausencia de prurito	Artralgias	Infancia	Recurrente
	SCH	<i>Rash</i> urticatiforme. Ausencia de prurito	Mialgias. Artralgias. Gammaglobulina monoclonal (IgM)	Aduldez, alrededor de los 50 años de edad	Intermitente (coexistente con lesiones en piel)
	ESA	<i>Rash</i> maculopapular rosa asalmonado en tronco y raíz de miembros	Artralgias coincidentes con fiebre (rodillas, muñecas y tobillos). Linfadenopatías. Hepatoesplenomegalia. Ferritina elevada, ferritina glicosilada disminuida	Adultos jóvenes (16-35 años) leve predominio en mujeres	Intermitente en picos. Vespertina
Pustulosas	DIRA	Pústulas estériles. Pitting. Anoniquia	Alteraciones óseas: epífisis en globo. Osteomielitis aséptica. Hepatoesplenomegalia	Neonatal o primera semana de vida	
	DITRA	Pústulas estériles sobre base eritematosa localizadas o generalizadas	Malestar general. Fiebre y astenia que coexisten con lesiones cutáneas. Sin afectación extracutánea	Infancia (escasos casos de inicio en aduldez)	
	CAMPS	Brotes símil psoriasis pustulosa, de gravedad variable o psoriasis en placas		Infancia	
Lesiones granulomatosas	BLAU	<i>Rash</i> maculopapular hiperpigmentado o de aspecto ictiosiforme. Eritema nodoso. Vasculitis. HP con granulomas no caseosos	Sinovitis hipertrófica de múltiples articulaciones. Afectación renal. Parálisis transitoria de nervio facial	Infancia	
Lesiones ulcerativas	PAPA	Acné noduloquístico severo. Pioderma gangrenoso	Artritis piógena estéril dolorosa que mejora en la aduldez. «Fenómeno de Patergia» formación de abscesos en sitios de inyección	1º Infancia (de 0 a 3 años)	
	FPAPA	Acné noduloquístico severo. Pioderma gangrenoso	Aftosis recurrente. Faringitis (75%) Adenopatías cervicales (67%). No responden a antibioticoterapia, pero se revierten con corticoterapia	Inicio antes de los 5 años de edad	Fiebre periódica (40 °C) de 5 días de duración
Erisipela like	FMF	Eritema recurrente fugaz (4-70% de los casos) en cara anterior de piernas	Dolor abdominal agudo. Artritis de grandes articulaciones de miembros inferiores. Serositis (pleuritis)	Antes de la edad de 10 (60%)	Fiebre recurrente de 1 a 3 días de duración
	TRAPS	Placas eritematoedematosas que migran	Dolor abdominal. Mialgias. Artralgias. Conjuntivitis y edema periorbitario	Infancia (80%)	Fiebre de 1 a 4 semanas de duración
Símil PAN	SAVI	Lesiones símil vasculitis en mejillas, orejas, nariz y acral. Eritema pernio en manos y pies	Enfermedad pulmonar intersticial progresiva. Encefalopatía (símil meningitis viral). Calcificación cerebral (ganglios de la base, sustancia blanca) Glaucoma. Hepatoesplenomegalia.	Primeros años de vida	Periódica
	AGS	Lesiones tipo eritema pernio en manos y pies (40% de los casos). Puede evolucionar a contractura articular	Encefalopatía (simula meningitis viral). Calcificaciones en los ganglios de la base y daño en la sustancia blanca en RMN cerebral. Glaucoma, hepatoesplenomegalia	Infancia	Recurrente
	CANDLE (PRAAS)	Brotes de placas eritemato-violácea a veces con nódulos subcutáneos subyacentes	Eritema periorbitario. Atrofia muscular, lipodistrofia facial. Artralgias, anemia microcítica	Inicio entre las 2 primeras semanas y 6 meses de vida	Periódica

en la infancia, aunque se han comunicado casos de inicio en adultos. En la piel se manifiesta con erupciones recurrentes de pústulas estériles sobre una base eritematosa acompañadas de fiebre elevada, malestar general y astenia, lo que las distingue clínicamente del síndrome DIRA. Otra diferencia entre ambos síndromes es que DITRA no suele afectar otros órganos aparte de la piel.¹¹⁻¹³

CAMPS (*psoriasis mediada por CARD14*)

Es una entidad AD. Mutaciones en el gen CARD14 estimulan al inflamasoma a través de la vía NFκB. Se presenta con cuadros de psoriasis pustulosa y menos frecuentemente con lesiones de psoriasis en placa o psoriasis generalizada de aspecto ictiosiforme. Todavía hay debate en torno a si es una EAI o una mutación aún no descripta de la psoriasis de inicio en la infancia.^{1,14}

Lesiones granulomatosas

Síndrome BLAU/EOS

Es un desorden AD originado por mutaciones en el gen NOD/CARD15. El síndrome Blau y el síndrome EOS (sarcoïdosis de inicio temprano) forman parte de otra entidad denominada artritis granulomatosa pediátrica. Presentan una tríada sintomática: sinovitis hipertrófica de múltiples articulaciones, rash maculopapular hiperpigmentado descamativo, a veces de aspecto ictiosiforme y a nivel ocular uveítis granulomatosa severa. Menos frecuente es la presencia de lesiones de paniculitis símil eritema nodoso y lesiones por vasculitis de pequeños vasos. En la histopatología muestra granulomas de tipo no caseoso.^{1,2,15}

Lesiones ulcerativas

Síndrome PAPA (*artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné*)

Es una enfermedad AD por alteración en la proteína: PSTPIP1 (Proteína tipo 1 de interacción con prolina-serina-treonina) que mutada, estimula al inflamasoma. Los hallazgos cutáneos incluyen acné noduloquístico severo y lesiones cutáneas ulcerativas tipo pioderma gangrenoso. Los pacientes desarrollan artritis piógena estéril dolorosa en la infancia que puede mejorar en la edad adulta, mientras que las lesiones cutáneas suelen empeorar en la pubertad y tienden a ser más graves en la adultez.^{1,4,5,16}

Síndrome FPAPA (*fiebre periódica, aftosis recurrente, faringitis y adenopatías cervicales*)

Se desconoce la causa del síndrome FPAPA o síndrome Marshall, suele iniciar antes de los cinco años con episodios de fiebre elevada. En 75% de los casos estos episodios se acompañan de faringitis, estomatitis aftosa y adenopatías cervicales. Los síntomas no ceden con antibioticoterapia ni con analgésicos, pero se revierten con corticoides sistémicos. En 40% de los casos es autorresolutivo en la adultez.¹⁷

Lesiones tipo Erisipela-like

FMF (*fiebre mediterránea familiar*)

Es una de las EAI más frecuentes. Su prevalencia es más alta en la cuenca del Mediterráneo (armenos, italianos y turcos), pero se han reportado casos en otras etnias. Presenta mutaciones en el gen MEFV que codifica para la proteína Pirina. En individuos sanos esta proteína actuaría como un down-regulador del inflamasoma. Los primeros síntomas suelen aparecer antes de los 10 años de edad con fiebre recurrente y síntomas sistémicos (*Tabla 2*). La manifestación cutánea es un eritema recurrente y fugaz de tipo erisipela-like, a menudo localizado en la cara anterior de las piernas. En la edad adulta muestra síntomas más leves e intervalos intercrisis más largos.^{1,2,4,18,19}

Síndrome TRAPS

Es una enfermedad AD causada por mutaciones en el gen TNFRSF1A que codifica el receptor de TNF tipo 1. Se inicia en la infancia con episodios de fiebre de origen desconocido y otros signos de inflamación sistémica (*Tabla 2*). Las lesiones cutáneas son placas eritematoedematosas dolorosas que tienden a migrar.^{1,2,4}

Lesiones símil PAN

Los síndromes símil PAN tienen en común la presencia de vasculitis, *livedo reticularis* y el aumento de Interferón Beta (INF-β).¹

SAVI (*vasculopatía con inicio en la infancia asociada al gen STING*)

Es provocada por mutaciones *de novo* en el gen TMEM173 que codifica la proteína STING. Es una vasculitis de pequeños vasos de inicio precoz. La distribución de la dermatosis en mejillas, nariz, orejas, dedos de manos y

pies nos permite diferenciarla de otras vasculopatías. Las lesiones varían desde úlceras hasta casos de gangrena. Pueden presentar placas eritematovioláceas, nódulos y *livedo reticularis*. Debido a que la proteína STING se expresa también en neumonocitos tipo 2, epitelio bronquial y macrófagos alveolares, la mayoría de los pacientes desarrollan enfermedad pulmonar intersticial progresiva con mal pronóstico y muerte en los primeros años de vida.^{1,20,21}

AGS (síndrome de Aicardi-Goutieres)

El principal gen involucrado es el TREX1 que regula la síntesis de INF-B. En piel se manifiesta a través de lesiones tipo eritema pernio principalmente en manos y pies. El principal rasgo es la afectación neurológica por encefalopatía en la infancia, puede acompañarse de otros síntomas sistémicos (*Tabla 2*).^{1,21,22}

Síndrome CANDLE (dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada)

También se le denomina PRAAS (síndrome autoinflamatorio asociado al proteosoma), presenta mutaciones en el gen PSMB8. Los síntomas incluyen fiebre periódica acompañada de brotes de nódulos subcutáneos cubiertos por piel eritematoviolácea y eritema periorbitario. Los otros síntomas sistémicos se describen en la *tabla 2*.^{1,4,21,23}

Enfermedades neutrofílicas

Si bien aún no existe evidencia fehaciente, en múltiples estudios se plantea si las enfermedades neutrofílicas son en realidad EAI. Patologías como el síndrome de Behcet, el síndrome de Sweet y el pioderma gangrenoso comparten mecanismos fisiopatológicos con las EAI. Esto se evidencia por la presencia de un infiltrado inflamatorio rico en neutrófilos en las lesiones en piel en ausencia de infección. Además en estudios recientes se ha identificado en las tres entidades un aumento de la IL-1 circulante. La respuesta positiva de estas patologías al tratamiento con fármacos bloqueantes de IL-1 avalaría esta hipótesis.^{3,24,25}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es difícil, ya que la clínica puede simular otras dermatosis. El primer paso es una anamnesis detallada. La histopatología es inespecífica, se describe un infiltrado inflamatorio principalmente de neutrófilos en lesiones de tipo urticariforme, ulcerativo y pustuloso. El laboratorio

tampoco es específico: aumento de reactantes de fase aguda (VSG, PCR). Los estudios genéticos (positivos en 40% de los casos) pueden presentar dificultades en su interpretación por mutación de un solo alelo (AR) o bien presentar mutaciones para más de una EAI. Idealmente, se sugiere realizar una tabla genética que evalúe múltiples posibles mutaciones. Resulta importante sospechar una EAI ante dermatosis crónicas, de inicio a edades muy tempranas, recurrentes que no responden a los tratamientos habituales, que presentan inflamación cutánea y sistémica en ausencia de infección y sin autoanticuerpos circulantes.^{2,24}

Complicaciones

En particular durante los episodios agudos existe un aumento en sangre de la proteína sérica amiloide (SAA) que en estadios avanzados se deposita en los tejidos. El órgano más afectado es el riñón que además es el que marca el pronóstico y genera la mayor morbilidad. El diagnóstico precoz y tratamiento adecuado previenen el desarrollo de amiloidosis tisular.^{2,26}

TRATAMIENTO

Los objetivos son: prevenir las crisis agudas, reducir la inflamación crónica y evitar las complicaciones. Para la FMF se describe la Colchicina (1.5 a 2 mg/día) como tratamiento de primera línea, aun cuando existen casos refractarios se ha probado en otras EAI con respuesta parcial. Los agentes que bloquean la IL-1 han mostrado mejoría de los síntomas y disminución de los marcadores inflamatorios en sangre. La Anakinra es un anticuerpo monoclonal, antagonista competitivo del receptor de IL-1. Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de FMF y se administra de forma subcutánea diariamente. El Canakinumab es un anticuerpo monoclonal selectivo contra la porción soluble de la citoquina IL-1. La FDA lo aprobó para el tratamiento del síndrome CAPS, aunque con base en su mecanismo de acción podría utilizarse en cualquier EAI causada por aumento de IL-1. Se administra por vía subcutánea cada ocho semanas. Estas terapias dirigidas serían las más efectivas en el control de los síntomas cutáneos y sistémicos.^{2,27-30}

Correspondencia:

Ludmila Rodríguez

Residente 3º año de Dermatología Hospital F. J. Muñiz.

Uspallata 2272,C1282A CABA

Tel: 011 4304-2180

E-mail: lud1000a@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. De Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Genetically defined autoinflammatory diseases. *Oral Dis.* 2016; 22: 591-604.
2. Russo RA, Katsicas MM. Enfermedades autoinflamatorias. *Medicina (B. Aires).* 2016; 76: 166-172.
3. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol.* 2015; 33: 823-874.
4. Moghaddas F, Masters SL. Monogenic autoinflammatory diseases: cytokinopathies. *Cytokine* 2015; 74: 237-246.
5. Beer HD, Contassot E, French LE. The inflammasomes in autoinflammatory diseases with skin involvement. *J Invest Dermatol.* 2014; 134: 1805-1810.
6. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, de Koning HD et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy.* 2012; 67: 1465-1474.
7. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Fermand JP, Grattan C et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy.* 2013; 68: 562-568.
8. Iglesias A, Panqueva U, Toro C, Mejía J, Rondón F, Restrepo JF y cols. Enfermedad de Still: una perspectiva histórica y una revisión actual. *Rev Colomb Reumatol.* 2008; 15: 197-206.
9. Díez MC, Pantoja ZL. Aspectos actuales de la enfermedad de Still del adulto. *Med Clin (Barc).* 2014; 142: 29-32.
10. 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: 2438-2444.
11. Naik HB, Cowen EW. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol Clin.* 2013; 31: 405-425.
12. Cowen EW, Goldbach-Mansky R. DIRA, DITRA, and new insights into pathways of skin inflammation: what's in a name? *Arch Dermatol.* 2012; 148: 381-384.
13. Onoufriadiis 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: 432-437.
14. Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Pierson KC, Yang C, Joyce CE et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet.* 2012; 90: 784-795.
15. Polat A, Demirkaya E, Basbozkurt G, Gattorno M, Ozen S. A glance at history and future perspectives of childhood autoinflammatory disorders. *Ann Paediatr Rheum.* 2012; 1: 17-30.
16. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, Lindor NM, Veile R, Bashiardes S et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 961-969.
17. Padeh S, Breznik N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr.* 1999; 135: 98-101.
18. Gurung P, Kanneganti TD. Autoinflammatory skin disorders: the inflammasome in focus. *Trends Mol Med.* 2016; 22: 545-564.
19. Güll A. Approach to the patients with inadequate response to colchicine in familial mediterranean fever best pract. *Res Clin Rheumatol.* 2016; 30: 1-8.
20. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Montealegre-Sánchez GA et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med.* 2014; 371: 507-518.
21. Kim H, Montealegre SG, Goldbach-Mansky R. Insights from mendelian intereronopathies: comparison of CANDEL, SAVI with AGS, monogenic lupus. *J Mol Med.* 2016; 10: 1111-1127.
22. Rice G, Newman WG, Dean J, Patrick T, Parmar R, Flintoff K et al. Heterozygous mutations in TREX1 cause familial chilblain lupus and dominant Aicardi-Goutières syndrome. *Am J Hum Genet.* 2007; 80: 811-815.
23. Cavalcante MP, Brunelli JB, Miranda CC, Novak GV, Malle L, Aikawa NE et al. CANDEL syndrome: chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature-a rare case with a novel mutation. *Eur J Pediatr.* 2016; 175: 735-740.
24. Kahlenberg JM. Anti-inflammatory panacea? The expanding therapeutics of interleukin-1 blockade. *Curr Opin Rheumatol.* 2016; 28: 197-203.
25. Galimberti RL, Vacas AS, Bollea GM, Torre AC. The role of interleukin-1 β in pyoderma gangrenosum. *JAAD Case Rep.* 2016; 2 (5): 366-368. doi: 10.1016/j.jadr.2016.07.007 PMID: PMC5043387
26. Ostring GT, Singh GD. Periodic fevers and autoinflammatory syndromes in childhood. *J Paediatr Child Health.* 2016; 52: 865-871.
27. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 1636-1644.
28. Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, McGrath JA, Bybee A, Gallimore JR et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 1591-1597.
29. Sibley CH, Plass N, Snow J, Wiggs EA, Brewer CC, King KA et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2375-2386.
30. Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kisawa T, Kanetaka T, Miyamae T et al. An approach to the patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS): a new biologic response modifier, canakinumab. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2012; 35: 23-29.