



Carrera Universitaria de Posgrado de Especialización en
Dermatología

Director: Prof. Ramón Alfredo Fernández Bussy
Hospital Provincial del Centenario

SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS ASOCIADOS A HIDRADENITIS SUPURATIVA

Autora: Dra. Pereson, Antonela
Tutor: Dr. Fernández Bussy, Ramón (h)

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| OBJETIVOS | 5 |
| OBJETIVO GENERAL:..... | 5 |
| OBJETIVOS ESPECIFICOS: | 5 |
| INTERÉS DEL TRABAJO | 5 |
| AUTOINFLAMACIÓN | 6 |
| Definición | 6 |
| Etiopatogenia | 6 |
| Fisiopatología | 7 |
| ¿A QUÉ LLAMAMOS SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS?..... | 15 |
| AUTOINFLAMACIÓN EN HIDRADENITIS SUPURATIVA | 18 |
| ASOCIACION DE SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS ENTRE SI Y CON HIDRADENITIS SUPURATIVA..... | 30 |
| SÍNDROME PAPA..... | 32 |
| Fisiopatología | 32 |
| Características clínicas..... | 34 |
| Diagnóstico..... | 36 |
| Diagnóstico diferencial..... | 38 |
| Tratamiento | 39 |
| SÍNDROME PASH..... | 43 |
| Fisiopatología | 43 |
| Características clínicas..... | 45 |
| Diagnóstico..... | 46 |
| Tratamiento | 47 |
| SÍNDROME PAPASH | 50 |
| Fisiopatología | 50 |
| Características clínicas..... | 51 |
| Diagnóstico..... | 52 |
| Tratamiento | 52 |
| SÍNDROME PASS | 54 |
| Fisiopatología | 54 |
| Características clínicas..... | 55 |
| Diagnóstico..... | 56 |
| Diagnóstico diferencial..... | 57 |

| | |
|---|----|
| Tratamiento | 57 |
| SÍNDROME PSAPASH..... | 58 |
| Fisiopatología..... | 58 |
| Características clínicas..... | 58 |
| Diagnóstico..... | 61 |
| Tratamiento | 61 |
| SÍNDROME PAC | 63 |
| Fisiopatología..... | 63 |
| Características clínicas..... | 63 |
| Diagnóstico..... | 64 |
| Tratamiento | 65 |
| CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESTOS PACIENTES | 66 |
| CONCLUSIÓN..... | 68 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 70 |

INTRODUCCIÓN

Los síndromes autoinflamatorios asociados con hidradenitis supurativa son poco frecuentes, pero potencialmente debilitantes si no se diagnostican y tratan correctamente.¹ Estos abarcan un grupo de enfermedades cutáneas inflamatorias crónicas que comparten una patogénesis común e involucran la oclusión de la unidad folicular y una desregulación de la inmunidad innata, caracterizados por inflamación aséptica de los órganos afectados, con títulos bajos o ausentes de autoanticuerpos o células T autorreactivas, y una activación descontrolada del inflammasoma, conduciendo a una sobreexpresión de interleucina (IL) -1 β , citocina responsable de la producción exagerada de citoquinas y quimiocinas que inducen el reclutamiento de neutrófilos, células clave de la autoinflamación.^{2,3}

En las enfermedades autoinflamatorias, la piel está frecuentemente involucrada con una amplia gama de lesiones cutáneas. Hasta la actualidad, fueron reportados varios síndromes, clínicamente diferentes, asociados a hidradenitis supurativa, que incluyen: síndrome PAPA (pioderma gangrenoso, acné, y artritis piógena), PASH (pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa), PASS (pioderma gangrenoso, acné, hidradenitis supurativa y espondiloartritis seronegativa), PAPASH (pioderma gangrenoso, acné, artritis piógena e hidradenitis supurativa), PsAPASH (artritis psoriásica, pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa) y PAC (pioderma gangrenoso, acné y colitis ulcerosa).^{1,4,5}

La hidradenitis supurativa, es un componente esencial de los síndromes autoinflamatorios, y puede estar asociada a múltiples enfermedades. Existen

varias clasificaciones, la de Hurley describe tres estadios clínicos distintos, basados en la extensión de las lesiones en las áreas afectadas, y la presencia de abscesos, trayectos fistulosos y cicatrices. El grado de severidad que a menudo se encuentra asociado a síndromes autoinflamatorios, es el severo (Hurley II, III), los cuales no suelen responder a muchos de los regímenes de tratamientos habituales. ^{1,6,7}

El manejo de estos trastornos a menudo es complejo y resulta desafiante para el médico dermatólogo, ya que pueden generar consecuencias físicas y psicológicas devastadoras para los pacientes que los padecen. Es necesario un enfoque multidisciplinario e individualizado para cada paciente. La terapia con drogas inmunomoduladoras son necesarias para el control de la actividad inflamatoria y prevenir recaídas. ¹

Desafortunadamente, la experiencia indica que transcurren largos períodos de tiempo hasta que se realiza el diagnóstico. El retraso en el mismo, lleva a grados de discapacidad que pueden resultar significativos. ¹

El rol del dermatólogo resulta de gran importancia para el reconocimiento inmediato de estos síndromes autoinflamatorios, intervenir en sus factores predisponentes e iniciar de manera precoz el tratamiento y de esta manera evitar la progresión a grados debilitantes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Realizar una actualización bibliográfica de los síndromes autoinflamatorios asociados a hidradenitis supurativa.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Describir los avances en la fisiopatología de la autoinflamación y establecer las probables etiologías de los síndromes autoinflamatorios.
- Realizar una descripción actualizada de cada uno de los síndromes autoinflamatorios asociados a hidradenitis supurativa.
- Revisar las opciones terapéuticas disponibles.

INTERÉS DEL TRABAJO

Los síndromes autoinflamatorios asociados con Hidradenitis supurativa son poco frecuentes, pero potencialmente debilitantes si no se diagnostican y tratan correctamente. La iniciativa de la revisión bibliográfica se basó en la necesidad de realizar una puesta al día de las diferentes manifestaciones cutáneas y opciones terapéuticas presentes para el tratamiento de estos síndromes. El dermatólogo resulta de gran importancia para su reconocimiento inmediato y de esta manera evitar la progresión de la misma y la evolución del paciente a una discapacidad.

AUTOINFLAMACIÓN

Definición

El término autoinflamación se introdujo inicialmente para describir un grupo de enfermedades hereditarias caracterizadas por episodios recurrentes de inflamación sin los signos habituales de autoinmunidad, como títulos elevados de autoanticuerpos y la presencia de células T específicas de antígeno. Es decir, constituyen una familia de trastornos definidos por la estimulación aberrante de las vías inflamatorias sin involucrar la autoinmunidad dirigida al antígeno.^{8,9}

Etiopatogenia

El mencionado término fue propuesto por Daniel Kastner en 1999 luego del descubrimiento de un gen relacionado con una enfermedad familiar autosómica dominante poco frecuente, caracterizada por ataques inflamatorios recurrentes.⁹ Dicho gen codifica el receptor tipo 1 del factor de necrosis tumoral (TNF), denominando la enfermedad como "Síndrome periódico asociado al receptor de TNF" (TRAPS). Con este descubrimiento, TRAPS se unió al de "Fiebre mediterránea familiar" (FMF), enfermedad autosómica recesiva caracterizada por ataques recurrentes de serositis que afectan a poblaciones de origen mediterráneo, para formar el grupo de fiebres recurrentes hereditarias, constituyendo ambas el núcleo de las enfermedades autoinflamatorias. Así, el término "enfermedades autoinflamatorias" se utilizó para referirse a los trastornos clínicos caracterizados, de manera similar a TRAPS y FMF, por episodios de inflamación provocada en ausencia de títulos altos de autoanticuerpos o de linfocitos T específicos de antígenos.^{8,9}

La autoinflamación es un concepto en expansión en medicina con una relevancia sustancial en el campo de la dermatología, ya que muchos trastornos autoinflamatorios se presentan con hallazgos cutáneos. Implica un control aberrante de la respuesta inmune innata, a menudo a través de vías mediadas por interleucina (IL) -1. Esto es distinto de la autoinmunidad clásica en que los anticuerpos, los procesos relacionados con el complejo de histocompatibilidad mediado por células T, no son los mediadores principales de la enfermedad. Más bien, los títulos de autoanticuerpos están ausentes o son bajos y, a diferencia de los linfocitos, los neutrófilos y los macrófagos son las células efectoras con mayor frecuencia. Sin embargo, la autoinflamación y la autoinmunidad no son mutuamente excluyentes, ya que los mediadores de la autoinflamación probablemente juegan un papel en una variedad de afecciones consideradas como autoinmunes.¹⁰

Fisiopatología

Un concepto fundamental para comprender la patogénesis de la autoinflamación son los inflamasomas. Estos son complejos proteicos localizados en el citoplasma de las células, que actúan como sensores y son mediadores del desarrollo de la inflamación. Existen diferentes tipos, pero todos ellos están relacionados con el reconocimiento de patrones de secuencias proteicas a través de los receptores tipo PRR, que son receptores que reconocen patógenos. Estos últimos se subdividen en 4 categorías: ¹¹

- Receptores tipo Toll (TLRs)
- Receptores tipo RIG-I (derivado del inglés retinoic acid-Inducible gene 1)
- Receptores de carbohidratos tipo lectina (CLRs)

- Receptores tipo NOD (derivado del inglés nucleotide-binding oligomerization domain).

Estos últimos conforman un grupo especializado de proteínas intracelulares presentes en el citoplasma que se consideran esenciales para detectar patógenos e iniciar la respuesta inmune innata. Son los llamados NOD-like receptor (NLRs) y están divididos en 3 subfamilias clasificadas de acuerdo con los dominios de interacción con proteínas que poseen en la región amino terminal: ¹¹

1) NOD (nucleotide-binding oligomerization domain) formado por 6 miembros diferentes, 5 NOD y 1 CIITA (Class II transactivator)

2) IPAF o NLRC (NOD-like receptor CARD domain containing), que está formado por 2 miembros

3) NLRP (NOD-like receptor Pyrin domain containing), del que se reconocen 14 diferentes miembros (NLRP1 hasta el 14).

Esta última subfamilia es la que se relaciona con la formación de inflamasomas, en particular NLRP1, NLRP3, NLRP7 Y NLRC4 (NLR family CARD domain containing 4). ¹¹

Los NLRs responden a señales exógenas que provienen de bacterias, hongos o virus que contengan PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), o a señales endógenas que son moléculas conocidas como DAMPs (damage-associated molecular patterns), también conocidas como alarminas, las cuales son liberadas por células dañadas, ya sea por cáncer, trauma, necrosis o isquemia. Estas moléculas son los mediadores de la inducción de la inflamación asociada a los procesos de estrés.¹¹

El inflamasoma más estudiado hasta la fecha es el NLRP3, también conocido como criopirina. Éste está formado por la proteína NLRP3, la proteína adaptadora ASC (apoptosis-associated speck-like protein) y una procaspasa-1 (Figura 1). La estructura de la proteína NLRP3 contiene 3 dominios, un dominio de pirina N-terminal (PYD), en el carboxilo-terminal se encuentra un dominio que posee repeticiones ricas en leucina (dominio LRR), y una zona central que se conoce como dominio NACHT (nucleotide binding and oligomerization domain), el cual se une a nucleótidos y es el responsable del proceso de oligomerización del inflamasoma. ¹¹

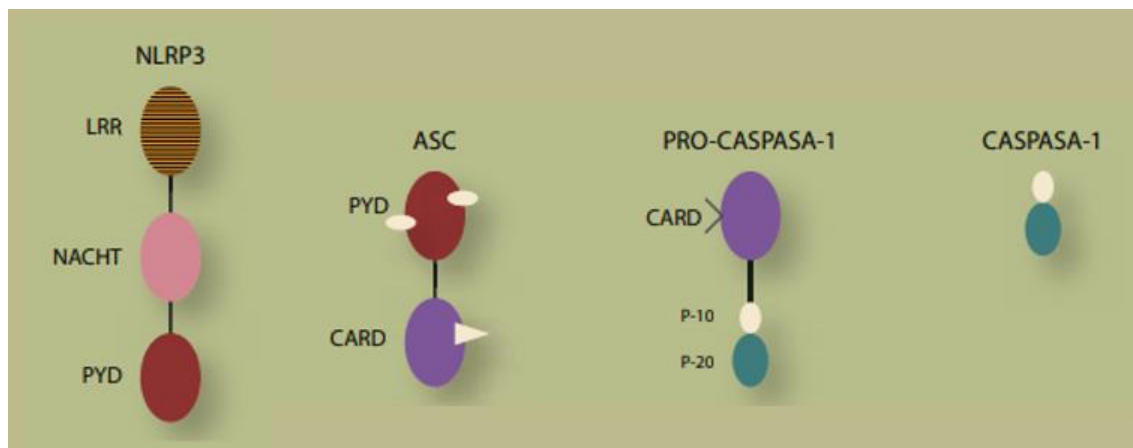
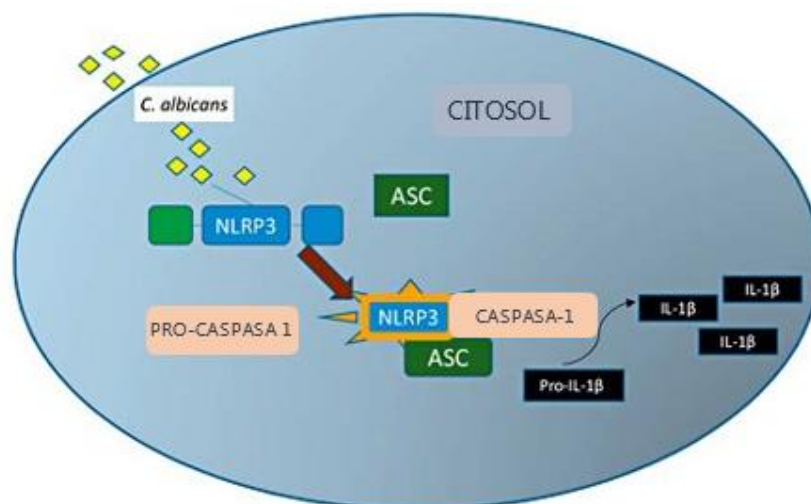


Figura 1. Componentes del inflamasoma NLRP3: la proteína NLRP3, la proteína adaptadora ASC (apoptosis-associated speck-like protein) y una procaspasa-1. La estructura de la proteína NLRP3 contiene un dominio de pirina N-terminal (PYD), un dominio con repeticiones ricas en leucina (dominio LRR), y un dominio NACHT (nucleotide binding and oligomerization domain), que es el responsable del proceso de oligomerización del inflamasoma.

Montaño Estrada L.F y col. ¿Qué son los inflamasomas? El NLRP3 como ejemplo. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2016; 60 (1): 42-49.

Cuando se activan, estos receptores citosólicos se oligomerizan con una proteína adaptadora llamada ASC y caspasa-1 y ésta a su vez activa a los precursores de IL-1 β , IL-18 e IL-33, para formar el complejo inflamatorio, favoreciendo la secreción de estas citocinas hacia el espacio extracelular. La IL-1 y la IL-18 son miembros de la misma familia y se las reconoce como reguladores de la respuesta inmune innata y adaptativa, la IL-33 también es miembro de la familia de IL-1 y se le considera una alarmina. El ensamblaje del complejo de inflamasoma que conduce a la activación de caspasa-1, activa múltiples sustratos, pero el más importante es el precursor de IL-1 β , que lleva a la producción de IL-1 β activa (figura 2).^{10,11}



. **Figura 2.** Las señales derivadas de patógenos activan el inflamasoma NLRP3, activando la caspasa-1 y estimulando la formación de IL-1 β a partir de su precursor.

Murthy, A. S., Leslie, K. *Autoinflammatory Skin Disease: A Review of Concepts and Applications to General Dermatology.* *Dermatology*, 2016; 232 (5): 534–540.

Las mutaciones en los genes que codifican los componentes de los inflamasomas conducen a la desregulación de la cascada inflamatoria de IL-1, un estado anormal de hiperinflamación y las enfermedades autoinflamatorias resultantes.¹⁰ Anteriormente, esto se restringió a enfermedades inflamatorias hereditarias monogénicas, pero actualmente incluye también a las poligénicas, e incluso a trastornos espontáneos, que implican citocinas proinflamatorias innatas desreguladas, incluyendo la familia de las IL-1.¹²

Otro componente fundamental para comprender la patogénesis de la autoinflamación son los neutrófilos. Ellos son protagonistas esenciales en las respuestas inflamatorias y forman parte de la primera línea de defensa contra los estímulos nocivos. La inflamación aguda es una respuesta protectora inicial a las infecciones y lesiones tisulares. Sin embargo, la desregulación de su homeostasis puede provocar inflamación excesiva y daño tisular. La activación de neutrófilos y la infiltración de tejidos no solo se asocian con infección, sino que también pueden ocurrir en condiciones estériles.^{1,12}

La inflamación aguda se logra mediante el aumento de la migración de plasma y leucocitos de la sangre a los tejidos lesionados. Los neutrófilos son el componente celular más abundante de los leucocitos y pueden movilizarse rápida y eficientemente al sitio de la inflamación mediante un proceso llamado quimiotaxis. Posteriormente, mediante diversos mecanismos como la fagocitosis, la generación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y la liberación de gránulos antimicrobianos, los neutrófilos contribuyen a la eliminación de los estímulos nocivos. Las NET son estructuras fundamentalmente compuestas de cromatina y proteínas granulares, que una vez liberadas constituyen un mecanismo de defensa que tiene la capacidad de

atrapar y destruir microorganismos patógenos. El proceso que libera estas estructuras es conocido como netosis.¹²

Los neutrófilos también juegan un papel central en la amplificación de las reacciones inflamatorias al expresar y liberar una variedad de citoquinas y quimiocinas, que a su vez reclutan y activan más células inmunes, incluidos neutrófilos adicionales, monocitos, macrófagos, células dendríticas, células natural killers, T helper tipo 1 (Th1) y Th17. Si bien es un paso importante en el inicio de una respuesta inmune adecuada, el daño tisular inducido por este arsenal de neutrófilos también puede ser dañino para las células y los tejidos del huésped, y conducir a condiciones patológicas. Además, la regulación inadecuada de la fase de resolución que se presenta después de la inflamación neutrofílica puede causar más daño tisular. Por lo tanto, la inflamación neutrofílica aguda requiere una regulación estricta.^{1,2,12}

Como se mencionó previamente, el reclutamiento de neutrófilos activados puede tener funciones cruciales en la amplificación y mantenimiento de la inflamación. Esto se genera mediante la producción y activación de cantidades significativas de IL-1 β e IL 36 en el sitio de la inflamación.¹²

La señalización de IL-1 aumenta el desarrollo de las células Th17, que reclutan y activan neutrófilos de manera directa e indirecta. Además, se ha demostrado que IL-1 β induce efectos antiapoptóticos en neutrófilos, lo que sugiere que esta interleuquina podría amplificar la inflamación mediada por neutrófilos al prolongar su vida. Por otro lado, éstos a su vez son en sí mismos una fuente importante de IL-1 β en la inflamación. La IL-36 pertenece a la familia de las IL-1, y tiene una gran capacidad para reclutar neutrófilos en la piel. La IL-36 α , IL-36 β e IL-36 γ son citocinas proinflamatorias que se unen al IL-36R (receptor de IL36)

e IL 1RAcP (proteína accesoria del receptor de IL 1). Estas citocinas se expresan predominantemente en las células epiteliales, particularmente los queratinocitos de la piel, y actúan sobre varias células diana, incluidas algunas células inmunes y queratinocitos. Recientemente, se ha informado que las proteasas derivadas de neutrófilos, como la catepsina G, la elastasa y la proteinasa-3 son enzimas de activación de IL-36, las cuales aumentan la actividad de ésta a más de 10.000 veces. Esto sugiere que los neutrófilos también son actores clave en la amplificación de la inflamación mediada por IL-36.¹²

Existe una creciente evidencia de que la autoinflamación es la explicación fisiopatológica de muchas enfermedades cutáneas poligénicas, particularmente las dermatosis neutrofilicas. Hay un espectro de trastornos caracterizados por una acumulación de neutrófilos en la piel y raramente en los órganos internos, que están clínicamente caracterizadas por lesiones cutáneas polimórficas. El pioderma gangrenoso es el prototipo de las dermatosis neutrofilicas, al cual también encontramos formando parte de los síndromes asociadas hidradenitis supurativa.^{2,3}

Las dermatosis neutrofilicas se encuentran dentro de un espectro de trastornos inflamatorios caracterizados por lesiones cutáneas que resultan de un infiltrado inflamatorio rico en neutrófilos en ausencia de infección. Su fisiopatología es poco conocida. Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades cutáneas caracterizadas por evidencia histológica de infiltración de la piel por neutrófilos maduros normales sin evidencia de infección manifiesta. Sus características principales son I) la posible aparición de infiltrados neutrofilicos extracutáneos; II) la asociación frecuente con ciertas enfermedades sistémicas y III) una posible superposición con una o más dermatosis neutrofilicas.^{9,10,12}

Curiosamente, la inflamación cutánea rica en neutrófilos también es una característica fundamental de varias enfermedades autoinflamatorias con afectación de la piel, esta última causada por respuestas inmunes innatas aberrantes. Por ende, la hiperactivación del sistema inmune innato que conduce a una mayor producción de miembros de la familia de interleucina-1 y la inflamación cutánea “estéril” rica en neutrófilos, son características tanto de los síndromes autoinflamatorios hereditarios con compromiso de la piel como de las dermatosis neutrofílicas.^{9,12}

¿A QUÉ LLAMAMOS SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS?

Las enfermedades autoinflamatorias se pueden dividir en monogénicas y poligénicas. Los síndromes autoinflamatorios monogénicos son aquellos con mutaciones genéticas identificadas, como fiebre mediterránea familiar, síndrome de fiebre periódica asociada al receptor de factor de necrosis tumoral (TRAPS), síndromes de fiebre periódica asociada a criopirina (CAPS), síndrome de pioderma gangrenoso, artritis piógena y acné (PAPA), etc. Aquellos sin una mutación genética identificada se conocen como poligénicos e incluyen pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa (PASH), artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, pericarditis aguda recurrente idiopática, síndrome de Behçet, osteomielitis multifocal crónica recurrente, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otros (figura 3). Los trastornos autoinflamatorios se definen por episodios repetitivos o persistentes de fiebre, erupción cutánea, serositis, linfadenopatía, artritis y aumento de los reactantes de fase aguda, y por lo tanto pueden simular infecciones. La mayoría de los síndromes autoinflamatorios monogénicos se presentan en la infancia. Sin embargo, debido a su poca frecuencia, presentación diversa e inespecífica, y el reconocimiento genético relativamente nuevo, el diagnóstico generalmente se retrasa. ¹³

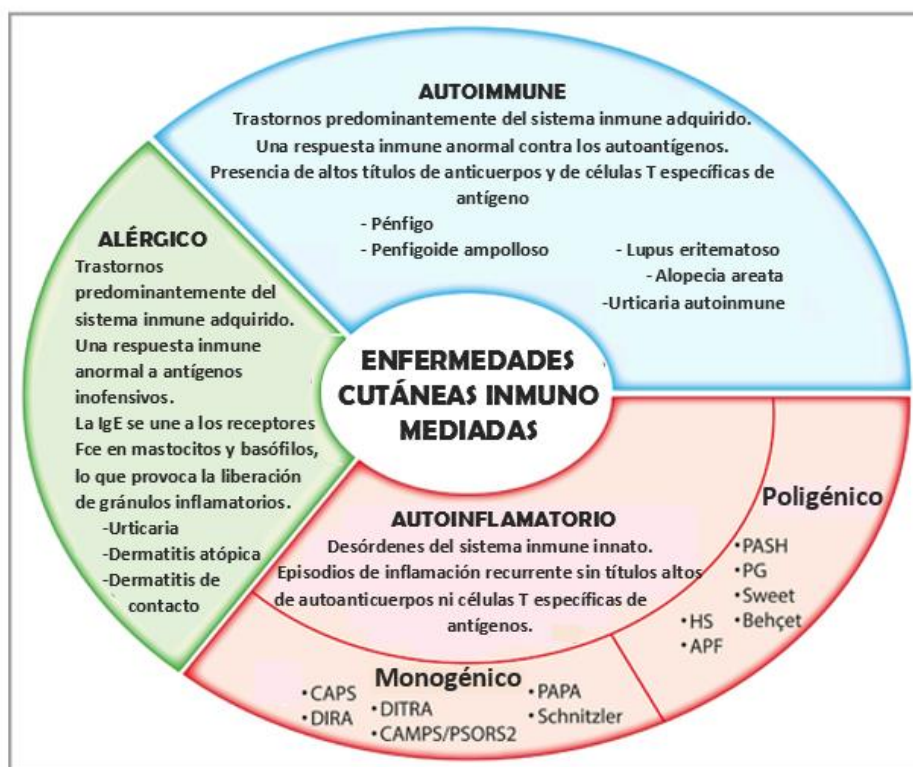


Figura 3. Presentación esquemática de trastornos cutáneos inmunomediados. APF, pustulosis amicrobiana de los pliegues; CAMPS, Psoriasis pustulosa mediada por CARD14; CAPS, Síndromes periódicos asociados a la criopirina; DIRA, Deficiencia del receptor de interleucina-1; DITRA, Deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-36; HS, hidradenitis supurativa; PAPA, Artritis piógena, Pioderma gangrenoso y Acné; PASH, Pioderma gangrenoso, Acné e Hidradenitis supurativa; PG, Pioderma gangrenoso; PSORS2, Psoriasis.

Sato, T. K y col. Are neutrophilic dermatoses autoinflammatory disorders? *Br J Dermatol.* 2018 Mar;178(3):603-613.

En la actualidad se observa un incremento en la evidencia de que la autoinflamación es la explicación a muchas enfermedades cutáneas. El acné y la hidradenitis supurativa (HS) son trastornos cutáneos inflamatorios crónicos con eventos fisiopatológicos centrales que involucran oclusión folicular de la unidad pilosebácea y una respuesta inmune innata desregulada. La HS y el acné

pueden ser componentes esenciales de los síndromes autoinflamatorios de los cuales varios han sido reportados en la literatura. Estos incluyen, el síndrome monogénico PAPA, que consiste en pioderma gangrenoso (PG), acné y artritis piógena estéril; como otros síndromes menos bien definidos que combinan la tríada de PG, acné e HS, clínicamente diferenciados por su componente de artritis; pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa, sin artritis (PASH), pioderma gangrenoso, acné, artritis piógena e hidradenitis supurativa (PAPASH) y pioderma gangrenoso, acné, hidradenitis supurativa y espondiloartritis (PASS). Recientemente se agregaron al espectro la artritis psoriásica, que asociada a pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa forman el PsAPASH; y la colitis ulcerosa, que coexiste con pioderma gangrenoso, acné y conforman el PAC. ¹

AUTOINFLAMACIÓN EN HIDRADENITIS SUPURATIVA

La hidradenitis supurativa es un componente esencial de los síndromes autoinflamatorios.¹ Es una afección cutánea inflamatoria crónica, recurrente, mediada por el sistema inmune. Las investigaciones que muestran una disminución de la expresión de los marcadores inmunes innatos en las lesiones cutáneas de HS, respaldan la idea de que ésta es el resultado de un control deficiente de la flora bacteriana en la piel. Alternativamente, algunos estudios han demostrado cantidades aumentadas de TNF- α , IL-1 β e IL-10 en la piel con HS, lo que apoyaría la presencia de una vía autoinflamatoria en esta patología. Además, el inflammasoma NLRP3 está sobrerregulado en la piel con estas lesiones. El escenario más probable es el de una respuesta inmune alterada frente a las bacterias de la piel, que conduce a trastornos inflamatorios crónicos observados clínicamente.¹⁰

La HS está caracterizada por la afección del folículo piloso, la cual se manifiesta con lesiones inflamatorias, dolorosas y profundas que incluyen nódulos, fístulas, abscesos y cicatrices, que afectan predominantemente grandes áreas intertriginosas corporales, en especial axilas, ingle y región anogenital. Se produce en individuos genéticamente predispuestos y está influenciada por factores ambientales, como el tabaquismo y la obesidad.^{14,15} Su prevalencia varía de 1 a 4%, en Argentina se estima que 440.000 personas pueden estar afectadas. Presenta predilección por mujeres y habitualmente se inicia tras la pubertad, predominantemente en la tercera y cuarta década de la vida.^{14,16,17} Es una enfermedad que produce una importante alteración en las relaciones interpersonales, causando un gran impacto en la calidad de vida con secuelas físicas, psicológicas y socioeconómicas.^{14,15} Puede estar asociada a múltiples

enfermedades, como obesidad, síndrome de oclusión folicular, síndrome metabólico, diabetes, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, mayor riesgo de eventos cardiovasculares tempranos, enfermedades autoinflamatorias; y un aumento de la mortalidad por todas las causas.^{14,17} Su diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos de lesiones típicas, predilección por sitios intertriginosos y su recurrencia.¹⁷ Existen varias clasificaciones, la de Hurley describe tres estadios clínicos distintos, basados en la extensión de las lesiones en las áreas afectadas, y la presencia de abscesos, trayectos fistulosos y cicatrices.¹

El grado de severidad de la HS que a menudo se encuentra asociado a síndromes autoinflamatorios, es el severo (Hurley II, III), los cuales no suelen responder a muchos de los regímenes de tratamientos habituales.¹

Con respecto a las medidas terapéuticas utilizadas en ésta patología podemos encontrar diferentes enfoques terapéuticos:¹⁸

- **Medidas generales:** (vestimenta, alimentación, tratamientos tópicos)

- **Primera línea de tratamiento:**
 - Antibióticos (clindamicina tópica, asociación de clindamicina con rifampicina)
 - Biológicos

- **Segunda y tercera línea de tratamiento:**
 - Corticoides (triamsinolona intralesional, corticoides sistémicos)
 - Retinoides (acitretina, isotretinoína)
 - Otros antibióticos

- Otros (tratamientos tópicos, colchicina, toxina botulínica, ciclosporina A, etcétera)
- **Terapia Laser** (CO2, NdYAG)
- **Terapia quirúrgica**

Medidas generales

Dentro de las medidas generales no farmacológicas se recomienda usar ropa holgada de materiales no sintéticos, para evitar el estrés mecánico; identificar y corregir los factores de riesgo (tabaco, sedentarismo, alimentación, alcohol y otros) y las comorbilidades (sobrepeso/obesidad, síndrome metabólico, enfermedades inflamatorias intestinales, artropatías, etc.). También se sugiere mejorar las condiciones higiénicas y la depilación (láser/IPL). Con respecto a la dieta: no se registran estudios de alta evidencia científica; sin embargo, se ha visto regular respuesta a dietas bajas en lácteos, azúcares, harinas refinadas y levaduras. Pueden beneficiarse con suplementos de zinc, vitamina D, cúrcuma. Además, se considera sumamente relevante el apoyo psicológico o psiquiátrico. Para el control del dolor se recomienda analgésicos no esteroideos.^{14,18}

Terapia de primera línea

- Clindamicina tópica al 1%, en pacientes en estadios Hurley I-II durante 12 semanas presenta un efecto más significativo en las lesiones superficiales, sin embargo, sobre las lesiones profundas como nódulos y abscesos la respuesta es muy baja o nula. Además, estos pacientes son

más propensos a desarrollar resistencia antibiótica de *Staphylococcus aureus*.^{14,18,19}

- Tetraciclina 500 mg vía oral, no genera resistencia antimicrobiana y se observó una eficacia similar a la clindamicina tópica. Por todo lo señalado, se prefiere el antibiótico sistémico y evitar en todas las etapas de la enfermedad el tratamiento tópico.^{14,18,19}
- El esquema de mayor eficacia es la terapia sistémica combinada de clindamicina 300 mg y rifampicina 300 mg cada 12 horas por vía oral, por un período de 10 semanas.^{14,18,19} Pero dado que Argentina es un país endémico de TBC, no se recomienda el uso de rifampicina, a fin de no generar resistencia. El uso de clindamicina no mostró resistencia antimicrobiana significativa.¹⁸
- Adalimumab: es el primero y único agente biológico hasta ahora aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la HS moderada a severa. A partir de 2015 la Argentina cuenta con la aprobación de la ANMAT. En los estudios realizados se observaron tasas de respuesta HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response) del 50,6% a las 12 semanas de tratamiento, con mejorías de Hurley II (53,6%) y Hurley III (47,3%) y las tasas de HiSCR se mantenían cercanas al 60% al cabo de 72 semanas, con tolerabilidad y eventos adversos dentro de lo esperado. En la población adulta se definió el esquema de tratamiento con dosis subcutáneas iniciales de 160 mg (semana 0), 80 mg (semana 2) y 40 mg a partir de la semana 4, en forma semanal. Hoy se cuenta con la presentación de una jeringa prellenada de 80 mg, la cual se indica como mantenimiento terapéutico, que se aplica cada 14 días. Esto favorece la

adherencia y disminuye los costos. Se encuentra aprobado su uso en pacientes adolescentes mayores de 12 años o aquellos con al menos 30 kg de peso. La posología pediátrica fue determinada con dosis iniciales de 80 mg (semana 0), seguidos de 40 mg quincenalmente, empezando en la semana 1. En los pacientes con respuesta inadecuada se puede administrar 40 mg/semana.^{14,18,19}

- **Infliximab:** en todos los estudios realizados se observaron resultados dispares y sin unificación del esquema de dosis.^{14,18,19} Un estudio sugiere que la dosis de 5 mg/kg en la semana 0, 2, 4, 6 y cada 8 semanas produjo una disminución del 50% del índice de severidad de la HS (HSSI), cambios significativos en el DLQI y en la escala analógica visual y disminución de la VES y PCR; sin embargo, otro sugiere que la misma dosis cada 4 semanas tiene resultados superiores.¹⁹ Actualmente se utiliza fuera de prospecto, ya que no ha sido aprobado por la FDA.¹⁸
- **Otros biológicos en estudio:** Anakinra, 100 mg/día pueden ser eficaz para el tratamiento de HS, sin embargo, se necesitan estudios de rango de dosis para determinar la dosis óptima para el manejo. Ustekinumab: 45 a 90 mg cada 12 semanas puede ser efectivo; sin embargo, también se necesitan más estudios para determinar la dosis óptima.^{14,19} Canakinumab se utilizó con éxito en informes de casos.¹⁴ Secukinumab: un caso extenso y severo de HS, resistente a múltiples tratamientos, fue tratado con éste y mostró una respuesta rápida y significativa. Se necesitan más estudios.¹⁴

Terapia de segunda y tercera línea

- La triamcinolona intralesional (5-10 mg/ml) se ha sugerido por su rápido efecto antiinflamatorio en casos agudos para tratar los nódulos dolorosos. Se utiliza en combinación con otras terapias sistémicas en casos refractarios o brotes. Los efectos secundarios incluyen atrofia, cambio pigmentario y telangiectasias. Son poco frecuentes los efectos sistémicos y no se recomienda en casos de sobreinfección.^{18,19}
- Los corticosteroides sistémicos tienen efecto antiinflamatorio, inmunosupresor, antiproliferativo y vasoconstrictor, por lo que contribuyen a la disminución de la inflamación aguda y el manejo de los brotes más que a las remisiones parciales sostenidas.¹⁸ Si bien están indicados esencialmente para los brotes, durante un corto período de tiempo, una publicación de una pequeña serie de casos muestra que las bajas dosis diarias durante períodos limitados pueden ser útiles para los casos refractarios, asociados a otros medicamentos.¹⁴ De todas maneras, presentan numerosos efectos adversos que llevan a evaluar con cuidado su uso en los pacientes con HS. El fármaco de elección es la meprednisona en dosis de 0,5-0,7 mg/kg/día.¹⁸
- La acitretina se utiliza por su influencia en el ciclo de cornificación, normalizando la diferenciación celular y adelgazando la capa córnea por reducción de la proliferación de los queratinocitos. Inhibe la quimiotaxis de los polimorfonucleares y de mediadores proinflamatorios. Sus dosis oscilan entre 25 y 50 mg/día, por un lapso de 6-12 meses, con tasas de respuesta variable (40-60%).¹⁸ Puede ser superior a la isotretinoína pero faltan estudios comparativos sólidos.^{14,19}

- Isotretinoína su repuesta terapéutica es escasa (16%) y con tasas de recaídas (13%). La dosis indicada es de 0,5-1 mg/kg/día.^{14,18,19} Debe considerarse con mayor fuerza en pacientes que presentan acné noduloquistico concomitante.¹⁹
- La dapsona es una sulfona con propiedades antibacterianas y antiinflamatorias que se utiliza en dosis de 25-200 mg/día. La mejoría clínica se observa en el 38% de los casos y las recaídas son de hasta el 8%. No se ha estipulado una dosis ni un tiempo de tratamiento adecuado. Esta terapia puede utilizarse en estadios avanzados refractarios.^{14,18,19}
- La moxifloxacina, 400 mg una vez al día, metronidazol, 500 mg tres veces al día y rifampicina, 300 mg dos veces al día, en combinación se recomiendan en la enfermedad moderada o grave. En los estudios realizados la recaída fue común, pero la mayoría de los pacientes respondieron a un segundo curso. Esto generalmente se considera como una terapia de tercera línea o como un puente a la cirugía u otra terapia a largo plazo.¹⁹
- Ertapenem es altamente efectivo, pero está reservado como terapia de tercera línea para un solo curso de 6 semanas como terapia de rescate o durante la planificación quirúrgica, dadas las barreras prácticas para las infusiones en el hogar y las preocupaciones sobre la resistencia a los antibióticos.¹⁹
- Se ha informado anecdóticamente que muchos antibióticos, incluidos el trimetoprim-sulfametoxazol, los betalactámicos, el linezolid y otros, tienen beneficios en algunos pacientes con HS, pero hay una falta de evidencia publicada.¹⁹

- La colchicina se sugirió en dosis de 0,5 mg cada 12 horas por la supuesta supresión de la activación de la caspasa 1 e inhibición de la liberación de IL-1 β . Se realizó un estudio prospectivo con 8 pacientes, con eficacia escasa, por lo que no tendría indicación en esta entidad.¹⁸
- La toxina botulínica se define como una terapia experimental en casos leves; no se recomienda su uso.^{14,18}
- La ciclosporina A es un inhibidor de la calcineurina con actividad inmunosupresora. Presenta efectos beneficiosos en casos limitados.^{18,19}
- Los antiandrógenos como el acetato de ciproterona (100 mg/día) y los estrógenos mejoran la HS, mientras que los progestágenos la inducen o la empeoran. Se suelen indicar en las mujeres con alteraciones menstruales, signos de hiperandrogenismo y niveles altos de DHEA o androstenediona.^{18,19} Deben considerarse como monoterapia en mujeres con HS leve a moderada o como agentes complementarios para la enfermedad más grave. Las pacientes que informan brotes de HS alrededor de la menstruación o con características del síndrome de ovario poliquístico pueden beneficiarse con mayor probabilidad.¹⁹ Se describen respuestas favorables en varios casos, pero no hay estudios basados en la evidencia.¹⁸

Como terapias coadyuvantes se sugiere:

- Resorcinol al 15%, tópico, dos veces por día presenta mejorías parciales principalmente en estadios Hurley I-II, luego del drenaje de las lesiones, y suele producir dermatitis de contacto como efecto adverso. Es un exfoliante con actividad queratolítica, antipruriginosa y antiséptica. Da

como resultado disminución del dolor y reducción de la duración de los abscesos o nódulos dolorosos.^{14,18,19}

- Gluconato de zinc, 90 mg/día por vía oral se postula como “restaurador de la inmunidad innata” y también pueden verse respuestas parciales. Este puede afectar la absorción de hierro.¹⁸
- Ácido fusídico, se evaluó mediante informes de casos y un estudio prospectivo, en pacientes con estadio I de Hurley, donde más del 70% de los casos lograron el control de las lesiones. En comparación con la gentamicina y la mupirocina, el ácido fusídico tiene una concentración inhibitoria mínima más alta en las capas más profundas de la piel. En vista de estas consideraciones, su uso puede ser útil para la etapa I de Hurley.¹⁴
- El tratamiento tópico con gel de peróxido de benzoilo al 10% asociado con gel o loción de clindamicina al 1% se comparó con el tratamiento tópico asociado con la depilación láser Nd-Yag en un estudio controlado y prospectivo con 22 pacientes Hurley I a III. Se observó una mejoría progresiva en la actividad de la enfermedad, más marcada durante los 4 meses de tratamiento, la cual se mantuvo durante 2 meses posteriores a terminar el mismo. La mejora fue del 72,7% en el lado tratado con láser y del 22,9% en el lado de control, lo que sugiere que los tratamientos tópicos mejoran la HS, aunque en menor medida que cuando se asocia con la depilación láser. No hay estudios con peróxido de benzoilo solo.¹⁴
- Retinoides tópicos, algunos especialistas sugieren que el uso de adapaleno, ácido azelaico, antisépticos u otros tratamientos para el acné puede ser beneficioso; sin embargo, falta evidencia para indicar tales tratamientos.¹⁴

Terapia láser

Se proponen el láser de dióxido de carbono como tratamiento quirúrgico y el Nd:YAG como terapia depilatoria. Ambos se incluyen en el grupo de terapias de primera línea, con categoría de evidencia Ib y grado de recomendación A.¹⁸

- Dióxido de carbono: se han considerado para su indicación tres trabajos de entre 2002 y 2015 con 12, 61 y 58 pacientes respectivamente, y se demostró su eficacia y recurrencia aceptable. En uno de los trabajos 91% de los pacientes recomendarían la cirugía con láser de CO₂.¹⁸
- Nd:YAG: se han considerado solo dos estudios con un total de 44 pacientes que demostraron una aceptable disminución porcentual de la severidad, si bien no se tuvieron en cuenta las recurrencias.¹⁸

Terapia quirúrgica

Existen varias técnicas según la lesión cutánea. Se recomienda incisión y drenaje con hoja de bisturí cuando las lesiones son nódulos o abscesos dolorosos. Esto permite descomprimir, drenar el contenido y aliviar el dolor. Además, se indica destechamiento con tijeras, electrocirugía y/o láser de CO₂, previo uso de anestésicos locales, frente a la presencia de lesiones recurrentes en estadios Hurley I-II. Esto disminuye las recurrencias y las complicaciones. Se recomienda cirugía amplia, en los estadios Hurley II-III, con fístulas de tipo C-D (fístula dermoepidérmica compleja e hipodérmica inflamada, respectivamente). Disminuye las recurrencias y la inflamación, y previene la aparición de procesos malignos. En cirugías menores de 50 cm² se considera el cierre por segunda intención o el cierre primario con reconstrucción anatómica. En cirugías más

amplias (> 50 cm²) se recomienda el injerto de piel. En ambos casos se puede utilizar terapia de presión negativa o cámara hiperbárica.¹⁸

Indicaciones obligatorias para el procedimiento quirúrgico:¹⁸

- Tractos sinuosos.
- Fístulas de tipo C-D (sin respuesta a la terapia sistémica, incluido el adalimumab).
- Cicatrices acordonadas y contracturales.
- HS mutilante.
- Malignidades (carcinoma espinocelular, adenocarcinoma).

Cabe destacar que los pacientes con síndromes autoinflamatorios asociados a HS presentan estadios avanzados de esta última, por lo que, si bien todos los tratamientos resultan importantes para poder lograr el control de su sintomatología, es conveniente hacer hincapié que la terapia con drogas inmunomoduladoras conforman el pilar fundamental para el tratamiento de los mismos, ya que apuntan a tratar la causa desencadenante, logrando el control de la actividad inflamatoria de todas las patologías que se asocian y la prevención de recaídas.¹

Como se mencionó previamente, fueron reportados varios síndromes, asociados a HS o de los cuales ésta forma parte (figura 4), que incluyen: síndrome PAPA (pioderma gangrenoso, acné, y artritis piógena), PASH (pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa), PASS (pioderma gangrenoso, acné, hidradenitis supurativa y espondiloartritis seronegativa), PAPASH (pioderma gangrenoso,

acné, artritis piógena e hidradenitis supurativa), PsAPASH (artritis psoriásica, pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa), PAC (pioderma gangrenoso, acné y colitis ulcerosa).¹ El manejo de éstos es complejo y resulta desafiante para el médico dermatólogo, ya que pueden generar consecuencias físicas y psicológicas devastadoras para los pacientes que los padecen, por lo que es necesario un enfoque multidisciplinario e individualizado para cada uno de ellos.¹

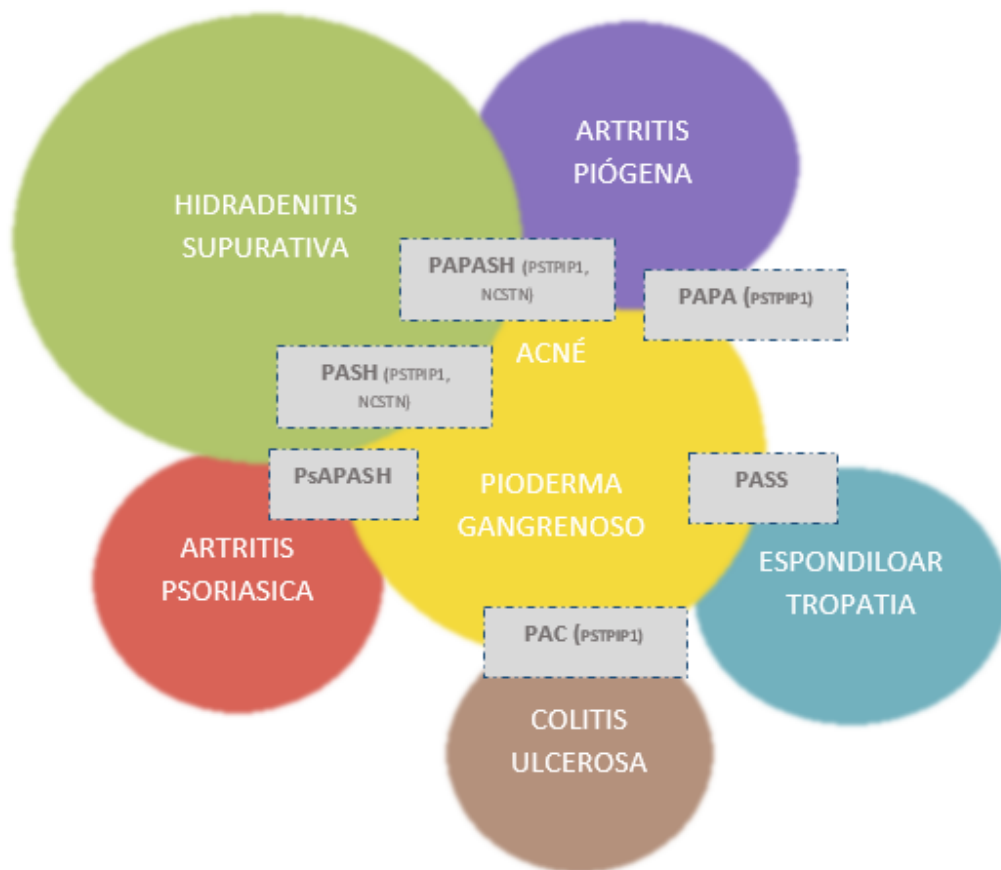


Figura 4. Presentación esquemática de los diferentes síndromes autoinflamatorios asociados a hidradenitis supurativa.

ASOCIACION DE SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS ENTRE SI Y CON HIDRADENITIS SUPURATIVA

Los síndromes autoinflamatorios asociados con hidradenitis supurativa son trastornos poco frecuentes que comparten una patogénesis común que involucra un sistema inmune innato desregulado con señalización anormal de interleucina (IL) -1 que conduce a inflamación neutrofílica estéril. Se cree que la inflamación estéril predominante subyace estos síndromes raros. Las características clínicas comprenden episodios recurrentes de artritis dolorosa y lesiones cutáneas compatibles con hidradenitis supurativa, acné y pioderma gangrenoso, acompañados de elevación sistémica de marcadores inflamatorios en sangre. Los síntomas de la enfermedad a menudo son severos y puede no responder a los regímenes estándar. ^{1,8,10}

Hasta ahora, han sido reportado en la literatura el bien descrito síndrome PAPA que consiste en pioderma gangrenoso, acné y artritis piógena estéril, como otros síndromes menos definidos que combinan la tríada de PG, HS y acné (PASH), clínicamente diferenciado del anterior por la ausencia del componente de artritis. Otro que se presenta como la combinación de los dos mencionados previamente es el síndrome PAPASH, que incluye pioderma gangrenoso, acné, artritis piógena e hidradenitis supurativa. También encontramos el síndrome PASS (pioderma gangrenoso, acné, hidradenitis supurativa y espondiloartritis axial seronegativa), el cual es distinto del PAPA y PAPASH debido a la presencia de una afectación articular no piógena, y se diferencia del síndrome PASH ya que éste no tiene afectación articular. Recientemente se agregaron al espectro los síndromes PsAPASH (artritis psoriásica, pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa), el cual agrega el componente psoriásico, y PAC que

incluye a la enfermedad inflamatoria intestinal, donde pioderma gangrenoso, acné y colitis ulcerosa coexisten conformándolo.^{1,2,20,21,22}

El acné y la hidradenitis supurativa son trastornos inflamatorios crónicos de la piel con eventos fisiopatológicos centrales que involucran oclusión folicular de la unidad pilosebácea y una respuesta inmune innata desregulada. Son componentes esenciales de los síndromes autoinflamatorios. El tipo de acné que se encuentra asociado a éstos generalmente es un tipo noduloquístico severo, presentado clínicamente como grandes nódulos inflamados y quistes que afectan la cara, espalda y pecho, y ha demostrado ser recalcitrante para muchos de las terapias estándar. La hidradenitis supurativa asociada con éstos síndromes a menudo es grave (Hurley II, III) y generalmente no responde a los tratamientos habituales.^{1,2,14,17,21}

Debido a la probable patogénesis común que involucra inflamación inducida por IL-1, los experimentos hasta la fecha indican que las terapias dirigidas a IL-1 y TNF representan la solución de tratamiento más exitosa para la remisión prolongada y, por lo tanto, apoyan el papel de una respuesta inmune innata desregulada en la patogénesis de la enfermedad.^{1,21} El manejo del dolor, la pérdida de peso, la abstinencia del tabaco y el tratamiento de las sobreinfecciones también son recomendaciones importantes para estos pacientes.²¹

A continuación, se procederá a detallar cada uno de estos síndromes.

SÍNDROME PAPA

El síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA) es un raro trastorno pleiotrópico autoinflamatorio que afecta principalmente a articulaciones y piel. Hasta la fecha, sólo se han descrito 53 pacientes en todo el mundo, de 8 familias. La primera familia estudiada, descrita en 1997, tenía diez miembros afectados, de tres generaciones, que manifestaban una expresión variable de artritis pauciarticular no axial con inicio en la infancia, pioderma gangrenoso y acné quístico grave a partir de la adolescencia.^{1,23}

Fisiopatología

Este síndrome es un raro trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el gen PSTPIP1, ubicado en el cromosoma 15q, que codifica la proteína de interacción prolina-serina-treonina fosfatasa 1 (PSTPIP), anteriormente conocida como proteína 1 de unión a CD2 (CD2BP1).^{2,24,25} La proteína PSTPIP1 es una proteína del citoesqueleto dentro de las células hematopoyéticas, que sirve como armazón para la unión de otras proteínas celulares, como la pirina, la proteína tirosina fosfatasa, c-Abl, CD2 y WASP. A través de estas interacciones, PSTPIP1 regula varias funciones celulares, incluida la liberación de IL-1 β , la organización del citoesqueleto, la migración celular y la activación de células T. Dependiendo de la ubicación de la mutación dentro del gen PSTPIP1 y las consiguientes alteraciones en las interacciones proteína-proteína, puede dar lugar a un espectro de trastornos autoinflamatorios que se denominan colectivamente enfermedades inflamatorias asociadas a PSTPIP1.²⁶ Las mutaciones identificadas originalmente en el síndrome PAPA,

llamadas A230T y E250A, así como otras identificadas más recientemente, interfieren con la capacidad de PSTPIP1 para fosforilar el dominio pirina, conduciendo eventualmente a un aumento de la afinidad de pirina, y por lo tanto, a un ensamble y activación alterados del inflamasoma, con la consiguiente liberación de IL-1 β . La sobreexpresión de IL-1 β induce una descontrolada producción de numerosas citoquinas (TNF α , IFN γ) y quimioquinas proinflamatorias, responsables del reclutamiento y activación de neutrófilos maduros, que conduce a un escenario inflamatorio mediado por neutrófilos. Además, éstos últimos constituyen una gran fuente de IL-1b, ya que juegan un papel importante amplificando y manteniendo la inflamación.^{2,12,24,25,27,28,29}

Las diferencias en el posicionamiento de las proteínas mutadas, así como las complejas interacciones de PSTPIP1 con otras proteínas intracelulares involucradas en la respuesta inmune, podría ser responsable de la variable presentación y respuesta al tratamiento.²³

El síndrome PAPA es la primera entidad autoinflamatoria descrita en la literatura dentro del espectro de múltiples enfermedades secundarias a mutaciones en el gen PSTPIP1. Existen aproximadamente 25 variantes de secuencia del gen PSTPIP1 informadas. Las otras enfermedades inflamatorias que se encuentran asociadas a PSTPIP1 son el síndrome inflamatorio asociado a PSTPIP1 con proteinemia mieloide (PAMI); síndrome de artritis piógena, pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa (PAPASH); síndrome de pioderma gangrenoso, acné y colitis ulcerosa (PAC); éstas pueden mostrar características clínicas similares o superponerse con el síndrome PAPA.²³ También forma parte de los trastornos autoinflamatorios secundarios a un solo defecto genético, llamado síndromes autoinflamatorios monogénicos (MAIS).²³

Características clínicas

El síndrome PAPA se caracteriza clínicamente por episodios recurrentes de lesiones cutáneas dolorosas (figura 5) y artritis en articulaciones no axiales. La presencia de fiebre es raramente observada.^{1,12,13} Las manifestaciones clásicas de la tríada rara vez se ven simultáneamente. Algunos individuos presentan manifestaciones floridas temprano en la vida, pero otros muestran características clínicas más leves. Los estudios de las familias afectadas han demostrado una penetrancia y expresión variable, con presencia de portadores asintomáticos, siendo no reconocido y pasando desapercibido durante generaciones, o siendo tratado como una condición diferente.²³

Los síntomas articulares generalmente tienen inicio en la infancia, pudiendo ser la primera manifestación de la enfermedad. Se presenta con una artritis monoarticular aséptica recurrente, dolorosa, con un infiltrado rico en neutrófilos. Afecta principalmente a las articulaciones del esqueleto apendicular que incluye tobillos, rodillas, codos y muñecas. También se ha descrito afectación de hombros, caderas y articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas, aunque con menor frecuencia.²³ Pueden precipitarse por eventos traumáticos, aunque las recurrencias también pueden ocurrir de forma espontánea. Suele haber un retroceso hacia la edad adulta, aunque en los casos de enfermedad persistente puede ocurrir destrucción articular significativa.^{2,23,29} Es de destacar que los síntomas articulares de los adultos jóvenes tienden a disminuir mientras las manifestaciones cutáneas se vuelven más prominentes.²⁹ Esta afectación cutánea es variable. El fenómeno de patergia es frecuente, la formación de pústulas seguida de ulceración puede ser inducido de forma temprana en la vida, a partir de un trauma mínimo o vacunación, como factores desencadenantes.^{2,29}

El acné con presentación nódulo quística y el pioderma gangrenoso generalmente se manifiestan durante la pubertad y puede persistir durante la edad adulta.¹ El pioderma gangrenoso tiene una presentación clínico-patológica de aspecto muy similar al que se produce de forma aislada, es decir, una úlcera individual o múltiples úlceras, dolorosas, persistentes, de rápido crecimiento con bordes socavados, elevados, eritematovioláceos, generalmente localizadas en extremidades inferiores.^{2,29} Sin embargo, la úlcera clásica también puede ser reemplazada o coexistir con lesiones de tipo pustulosas, ampollosas o vegetantes.² El acné es clínicamente una enfermedad inflamatoria polimórfica que afecta la unidad pilosebácea, y consiste en comedones abiertos, cerrados y lesiones inflamatorias como pápulas, pústulas y nódulos. Su fisiopatología incluye queratinización desordenada con diferenciación anormal de células madre sebáceas, pero recientemente se ha demostrado que también está involucrado un componente autoinflamatorio inducido por *Propionibacterium acnes* a través de la activación del inflammasoma. A menudo predomina el acné de aspecto inflamatorio, pero también están presentes elementos de retención. Otras manifestaciones dermatológicas descritas en el marco de PAPA incluyen psoriasis y rosácea.²⁹



Figura 5. Imágenes de paciente con Síndrome PAPA, (a) Pioderma gangrenoso en rostro con cicatrices de acné quístico tratado previamente; (b) Pioderma gangrenoso extenso asociado a acné pustuloso en dorso.

Sardana, K., Bajaj, S., & Bose, S. K. Successful treatment of PAPA syndrome with minocycline, dapsone, deflazacort and methotrexate: a cost-effective therapy with a 2-year follow-up. Clin Exp Dermatol 2019;44(5):577-579.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en las características clínicas junto con la historia familiar. El examen físico de la piel revela acné facial nódulo quístico severo y placas ulcerosas con bordes violáceos socavados característicos de pioderma gangrenoso. Este último es confirmado por la infiltración neutrofílica en el examen histológico de lesiones cutáneas, así como la exclusión de otras causas de úlceras cutáneas, como infección, vasculitis, entre otras.¹

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, por lo que no son diagnósticos. Generalmente revelan leucocitosis y niveles altos de reactantes de fase aguda durante los brotes, los cuales reflejan inflamación sistémica. Se han encontrado mayores cantidades de IL-1b y TNF- α en células mononucleares de sangre

periférica, los cuales enfatizan la afección sistémica autoinflamatoria.²⁹ La serología para enfermedad reumática (factor reumatoide, anticuerpo antinuclear) es negativa.¹

Las características histopatológicas de PG, aunque inespecíficas, son útiles para excluir otras causas de ulceración. El tiempo y el sitio de la biopsia debe ser cuidadosamente seleccionado. Se recomienda tomar una muestra elíptica que incluya el borde y el piso de la úlcera. La histología típica de pioderma gangrenoso muestra ulceración epidérmica y una infiltrado inflamatorio dérmico-hipodérmico compuesto principalmente de neutrófilos, también se puede observar leucocitoclasia, con ausencia de necrosis fibrinoide de la pared del vaso. En fases tardías de la enfermedad, linfocitos, histiocitos, y macrófagos predominan en el infiltrado, con posible presencia de células plasmáticas y células gigantes, esta última formando a veces granulomas. Las tinciones histoquímicas especiales y los cultivos microbiológicos son negativos.²

Los aspirados de líquido sinovial son estériles con predominio de neutrófilos.¹ La ecografía doppler color y / u otros estudios imagenológicos más específicos pueden excluir causas vasculares de ulceración.² Los hallazgos radiográficos incluyen la formación de osteofitos, estrechamiento articular generalizado, esclerosis y quistes subcondrales, periostitis y, con menor frecuencia, anquilosis. También se han descrito lesiones osteolíticas. Los hallazgos en la resonancia magnética son inespecíficos, aunque pueden mostrar grandes derrames articulares, engrosamientos sinoviales, edema de médula ósea y cambios inflamatorios en los tejidos blandos.^{13,23}

La identificación de una mutación en el gen PSTPIP1 puede confirmar el diagnóstico.¹

Por lo tanto, los hallazgos clínicos, de laboratorio y genéticos deben ser combinados para diagnosticar el síndrome PAPA, que debe considerarse en pacientes afebriles con antecedentes de inflamación articular recurrente, particularmente después de un traumatismo menor, con líquido sinovial purulento pero aséptico.^{13,23}

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico, al momento de la presentación, puede ser complicado ya que pueden simular una artritis séptica, osteomielitis, artritis idiopática juvenil u osteomielitis multifocal crónica recurrente, tanto clínica como imagenológicamente. Además, en el contexto de manifestaciones recurrentes o crónicas, deben ser incluidos en el diagnóstico diferencial otros trastornos autoinflamatorios monogénicos. Ante la presencia de pioderma gangrenoso, se deben descartar otras causas de ulceración. El análisis microbiológico siempre debe ser realizado para excluir infecciones bacterianas más comunes o infecciones micóticas raras como la blastomicosis, una profunda y severa micosis con presentación ulcerosa. Un importante diagnóstico diferencial cutáneo es la vasculitis de pequeños vasos, ésta puede descartarse si hay manifestaciones cutáneas coexistentes, particularmente púrpura palpable y livedo reticularis, con carencia de la histología típica de vasculitis leucocitoclástica. Un raro tipo de presentación de granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener) símil pioderma gangrenoso también debe ser considerado; sin embargo, la presencia de ANCA negativos y ausencia de aspectos granulomatosos en la histología permite la exclusión de este diagnóstico. Causas neoplásicas de ulceración, como carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas o linfoma, pueden ser descartados en base a

la histología. Finalmente, se pueden excluir las úlceras facticias mediante una evaluación psiquiátrica.²

Tratamiento

El tratamiento del síndrome PAPA es desafiante ya que la respuesta a las terapias varía en gran medida entre los pacientes.¹² Aunque el trasfondo genético y patogénico se estudia continuamente, su enfoque terapéutico sigue siendo un reto.²³ Si bien no se ha establecido una estrategia de tratamiento estándar debido a la rareza de la enfermedad, se han usado terapias que producen la remisión de otras enfermedades autoinflamatorias.²⁸

El tratamiento durante los brotes implica una reducción rápida de la actividad inflamatoria con agentes inmunosupresores, el cuidado óptimo de las heridas y el tratamiento de las sobreinfecciones con antibióticos.¹

En los primeros casos reportados en la literatura, el enfoque terapéutico incluía el uso de corticosteroides (prednisona), ya sea administrados por vía sistémica o inyección intraarticular, AINEs o antibióticos, con experiencia variada.²³ Los corticosteroides han sido efectivos para la artritis, pero en menor medida para las lesiones cutáneas, ya que éste puede exacerbar el acné. Los derrames articulares además pueden ser manejados quirúrgicamente mediante drenaje, lo cual es útil para aliviar la distensión y el dolor articular durante los brotes.²³ Los retinoides tópicos y sistémicos han demostrado ser efectivos en el manejo de la mayoría formas severas de acné.²⁹ Otras terapias utilizadas anteriormente con respuesta pobre a moderada incluyen plasmaféresis, talidomida, dapsona, sulfasalazina, leflunamida y azatioprina.²⁸

Con respecto al manejo tópico de las lesiones correspondientes a pioderma gangrenoso, en los pacientes con lesiones leves o superficiales, la medicación tópica se puede usar como monoterapia, pero también se utiliza como tratamiento adjunto al sistémico.³⁰

Éstos tratamientos locales incluyen apósitos, inmunomoduladores tópicos e inyecciones intralesionales. Se observa una buena y rápida respuesta a ciclosporina al 5%, clobetasol al 0,05% y gentamicina al 0,2%, pomada aplicada dos veces al día, durante 18 semanas.³¹ La monoterapia con tacrolimus tópico 0,03% y 0,01% parece ser más efectiva que el clobetasol al 0,05%. Otros agentes tópicos que se han descrito incluyen ácido 5-aminosalicílico al 10%, el cromoglicato de sodio tópico y los agentes alquilantes tópicos como la clormetina o mostaza nitrogenada. La terapia intralesional con corticosteroides en concentraciones que van desde 6 hasta 40 mg / ml se han informado con éxito.³⁰ La experiencia con metotrexato es escasa, y generalmente se usa como un fármaco ahorrador de esteroides en enfermedades graves o refractarias. Sin embargo, un informe de un caso de Chile mostró una respuesta notable con metotrexato intralesional. Después de 40 días de prednisolona oral, seguida de ocho semanas de metotrexato intramuscular de 10 mg por semana, las úlceras no mejoraron, pero luego de siete inyecciones de metotrexato (25 mg / semana) administradas por vía intralesional en el borde eritematoso de las úlceras, resolvieron casi el 90% de las mismas.³¹

El cuidado local de la herida para mantener las lesiones limpias y prevenir la sobreinfección es un componente importante de la terapia tópica. Los antimicrobianos como la pomada de mupirocina son efectivos contra bacterias grampositivas, mientras que la sulfadiazina de plata es eficaz contra los

patógenos comunes de la piel, incluidos los bacilos gramnegativos.³⁰

De todas maneras, resulta crucial aclarar que es importante reconocer y abordar la enfermedad de forma sistémica y que la terapia combinada con múltiples agentes terapéuticos parecen ser más efectivas que la monoterapia.³⁰

Comprender la patogenia de éste síndrome ha permitido enfoques de tratamientos más específicos. Varios informes tienen documentado la eficacia del tratamiento anti-interleucina (IL) 1 β , más comúnmente el antagonista del receptor de IL1, anakinra.²³ Las respuestas más consistentes se han observado con los antagonistas TNF- α , como etanercept, adalimumab e infliximab. Las respuestas clínicas varían entre los pacientes.¹ El bloqueo del receptor de IL-1 con anakinra obtiene un buen control de los síntomas articulares, mientras que los agentes anti-TNF son eficaces en el manejo de los síntomas cutáneos y además parecen proporcionar las respuestas clínicas más consistentes.^{1,12,29} Canakinumab, un anticuerpo monoclonal humano anti-IL1 β de acción prolongada, condujo a una respuesta clínica rápida y sostenida de todas las características clínicas del síndrome.¹

La pobre respuesta a la monoterapia ha llevado recientemente al uso de combinaciones de productos biológicos como infliximab, inmunosupresores como la ciclosporina y medicamentos antiinflamatorios leves como la dapsona, dirigidos a múltiples citocinas proinflamatorias, que generaron remisiones más largas y sostenidas con menos efectos adversos.²⁸

En conclusión, el tratamiento depende en gran medida de la manifestación clínica dominante y, eventualmente, de la combinación de tratamientos.¹ La administración rápida de terapia sistémica ayuda a evitar artrocentesis repetidas para cultivos y otras terapias ineficaces.²³ La terapia de mantenimiento con

inmunomoduladores es necesaria para controlar la actividad inflamatoria y prevenir las recaídas.¹

SÍNDROME PASH

Es un síndrome autoinflamatorio hereditario, recientemente identificado, que consiste en múltiples dermatosis, que incluyen pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa,^{32,33} llamada en 2012 síndrome PASH por Braun-Falco.¹ Hasta ahora, solo se han reportado 14 casos en la literatura, sin embargo, la coexistencia de ésta tríada fue observada anteriormente por Hsiao, lo que sugiere que podría ser más frecuente de lo que se supone.¹ Se distingue del síndrome PAPA por la ausencia de artritis piógena estéril.^{29,33}

Fisiopatología

La hipótesis inicial fue que el síndrome PASH, al igual que el PAPA, era un trastorno monogénico que involucraba mutaciones pleiotrópicas en un gen único, pero actualmente hay evidencia de su naturaleza autoinflamatoria poligénica.^{29,33,34}

Un estudio observacional reciente de cinco pacientes con el síndrome PASH encontró que sus nueve mutaciones genéticas ya habían sido ingresadas en la base de datos de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), y que siete estaban en el registro de mutaciones hereditarias de trastornos autoinflamatorios.²⁹ Pero su patogenia no está completamente aclarada.¹ Otro estudio reciente ha analizado la expresión de citoquinas, quimiocinas y otras moléculas efectoras en la piel lesionada y sangre periférica de estos pacientes. El hallazgo principal fue la sobreexpresión cutánea de IL-1b y sus receptores. TNF- α también fue encontrado sobreexpresado, juntas con una serie de quimiocinas como IL-8, IL-17, ligando de quimioquinas (CXCL) 1-2-3, CXCL16 y RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted).^{29,33,34} Estas

citoquinas y quimioquinas elevadas en las biopsias de piel favorecen la idea de una naturaleza autoinflamatoria del mismo. A diferencia del síndrome PAPA, éstos niveles solo se elevan en la piel y no en sangre periférica, lo que indica una predilección por dicho órgano.^{1,33}

No se habían identificado mutaciones en la región de codificación de PSTPIP1, hasta hace unos años que una potencial mutación patogénica en PSTPIP1 fue observada en un paciente con PASH. Sin embargo, un hallazgo constante en los pacientes con esta patología es el mayor número de repeticiones de CCTG en la región promotora de PSTPIP1.^{1,32,33,35} Las repeticiones de CCTG probablemente desregulan la expresión de PSTPIP1 y predisponen a la inflamación neutrofílica de la piel. Además, se sabe que la longitud de la repetición puede influir en la gravedad del fenotipo de la enfermedad, ya que las repeticiones más largas se observaron en fenotipos más graves. De todas maneras, no hay evidencia actual del funcionamiento del aumento de las repeticiones CCTG en la patogenia.¹ Una mutación en uno de los genes asociados con HS, la nicastrina (NCSTN), se identificó recientemente en un paciente con PASH.^{1,12,32,35,36} Esta mutación podría subyacer y determinar la presencia de HS en el síndrome PASH.¹ No obstante, hasta el 40% de estos pacientes carece de mutaciones genéticas evidentes.³⁷

Investigaciones realizadas de genes involucrados en otras enfermedades autoinflamatorias (NOD2, MEFV, NLRP3 y TNFRSF1A) no identificaron ninguna mutación candidata.¹

Aparte de la genética, otros factores pueden contribuir a su patogénesis. Se ha observado luego de una cirugía bariátrica por obesidad mórbida. Aunque se desconoce el mecanismo, la inflamación neutrofílica de la piel puede ser

estimulada a través del depósito de complejos inmunes circulantes en respuesta al sobrecrecimiento bacteriano en el intestino después de un bypass gástrico. Otro mecanismo involucrado implicaría la teoría de una interacción interrumpida entre la inmunidad innata y el microbioma del huésped, permitiendo que las bacterias comensales se vuelvan patógenas e induzcan respuestas inflamatorias en la piel. Sin embargo, la patogenia de PASH sigue siendo desconocida, y se requieren más estudios que investiguen posibles genes candidatos, así como otros potenciales factores patógenos.¹

Características clínicas

Los sujetos afectados por PASH descritos hasta ahora en la literatura son adultos jóvenes con un inicio muy temprano de las características clínicas del síndrome, especialmente el acné. Se han descrito tres patrones de lesiones cutáneas (figura 6): I) úlceras y nódulos ulcerados, a veces con aspecto vegetante, típico de PG, II) lesiones papulopustulosas, abscesos y fístulas, que evolucionan a lesiones drenantes y a cicatrices, consistentes con HS, y III) acné facial leve a severo, incluido el acné fulminante.^{29,34} Además fueron reportados simultáneamente síntomas reumatológicos y enfermedades inflamatorias intestinales.²⁹ Los episodios de fiebre durante los brotes no han sido reportado consistentemente en pacientes con PASH, lo que sugiere que el componente autoinflamatorio sistémico puede ser menos pronunciado.¹ Los pacientes tienen deterioro significativo de la calidad de vida, incluido el retraimiento social debido a la extensa afectación cutánea, la cronicidad de las manifestaciones de la piel, sus secuelas desfigurantes y la limitación de las opciones terapéuticas disponibles.²⁹

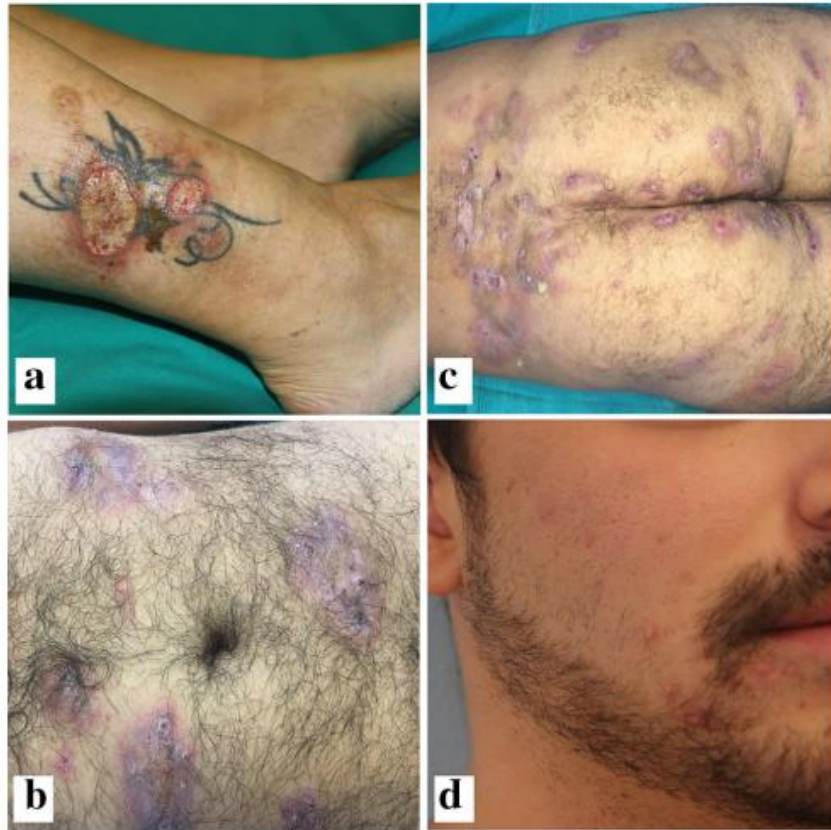


Figura 6. Pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa. (PASH) a y b Muestran el patrón de pioderma gangrenoso, úlceras cutáneas con bordes eritematoso-violáceos socavados (a) y lesiones ulcerativas con aspectos vegetativos (b); c muestra el patrón supurativo de hidradenitis que se manifiesta como nódulos ulcerados y abscesos que involucran regiones glúteas y perianales; y d muestra acné en rostro, con pápulas y pústulas.

Cugno, M., Borghi, A., & Marzano, A. V. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017;18(4):555-562.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en las características clínicas. Además de las lesiones graves de acné y PG como se observa en el síndrome PAPA, el examen

dermatológico revela lesiones típicas de HS grave (Hurley II / III) incluyendo abscesos múltiples, tractos fistulosos secretantes y cicatrices en áreas intertriginosas. El laboratorio refleja inflamación sistémica durante los brotes y las biopsias de las lesiones de PG muestran infiltración neutrofilica.^{1,37} Los cultivos bacterianos de las lesiones de HS son negativos o representativos de bacterias comensales. Los niveles de citoquinas proinflamatorias solo están elevados en la piel lesionada y no en sangre periférica. ¹

Las características clínicas, sumadas a la elevación de los marcadores inflamatorios y ausencia de otros hallazgos clínicos, con rápida respuesta a inmunosupresores y ausencia de anticuerpos, apoyan el diagnóstico.³⁷

Tratamiento

La patogénesis desconocida hace que el tratamiento de PASH sea un desafío. Aunque los productos biológicos representan una opción terapéutica prometedora, no han sido consistentemente efectivos.¹ Aún se sigue investigando la eficacia de terapias individuales.²⁹

Los regímenes inmunosupresores clásicos como glucocorticosteroides sistémicos y azatioprina, así como dapsona e isotretinoína, pueden fallar en el control satisfactorio de la enfermedad.^{29,33}

En relación con los mecanismos patológicos, se ha encontrado que antagonistas TNF- α como infliximab y adalimumab mejoran notablemente el PG y lesiones de acné.^{29,33,38} En algunos pacientes, el infliximab, como monoterapia, indujo la remisión casi completa del cuadro, pero no fue capaz de controlar la actividad inflamatoria en otros. La combinación de infliximab, ciclosporina, y la dapsona dio como resultado una mejora rápida de todos los síntomas cutáneos y produjo

remisión a largo plazo de un caso severo de PASH.^{1,39} Aunque los autores no informan reacciones adversas del tratamiento a largo plazo al combinar dichas drogas, se deben considerar posibles consecuencias relacionadas con un régimen inmunosupresor alto.¹ Adalimumab mostró un efecto limitado en un caso, pero obtuvo remisión a largo plazo en otros dos.^{1,40} El uso de anakinra, como monoterapia, parece ser menos eficaz, obteniendo poca respuesta clínica o una remisión parcial.^{1,37} Sin embargo, combinada con otros inmunosupresores, como ciclosporina, puede ser muy beneficiosa.^{29,33,37} No obstante, un estudio observó que la dosificación de anakinra basada en el peso, como se usa en otras enfermedades autoinflamatorias, pueden producir una respuesta más significativa y ofrece otro enfoque de tratamiento, especialmente para aquellos en quienes los antagonistas del TNF están contraindicados.⁴¹ La sobreexpresión de IL-17 en la piel lesionada de pacientes con PG y su presentación sindrómica, proporciona la justificación del posible uso clínico de antagonistas de IL-17 (secukinumab e ixekizumab) en PG y síndromes relacionados.²⁹

Un reporte de caso informó sobre la incorporación de un biológico, utilizado en un caso con PASH, llamado tildrakizumab. Este es un anticuerpo monoclonal que bloquea la interleucina-23, citoquina crítica en la autoinflamación crónica de la piel. En éste estudio se observó una reducción significativa de las lesiones cutáneas luego de dos meses de tratamiento. Aunque la mejora en la hidradenitis supurativa del paciente podría ser contribuida parcialmente por una cirugía a la que se sometió antes de comenzar tildrakizumab. Este caso representa una estrategia terapéutica prometedora para controlar el tratamiento de pioderma gangrenoso y de hidradenitis supurativa en el síndrome PASH.⁴²

Dado a que la fisiopatología indica que no existe un único factor responsable, otro enfoque de tratamiento, que implica la terapia antibiótica dirigida prolongada (PTA), condujo a la remisión del síndrome PASH en algunos pacientes, apoyando la teoría del microbioma del huésped como factor patogénico contribuyente.¹ Se ha demostrado la efectividad de la combinación de rifampicina-clindamicina, a dosis relativamente bajas, durante un período prolongado. Se cree que esto se debe a sus efectos antibacterianos y antiinflamatorios; sin embargo, el mecanismo exacto del efecto beneficioso no se conoce bien.⁴³ La terapia antibiótica de amplio espectro a largo plazo puede no ser una opción de tratamiento deseable en términos de resistencia de los antimicrobianos.¹

SÍNDROME PAPASH

Es un síndrome autoinflamatorio clínicamente caracterizado por artritis piógena, pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa asociados con mutaciones en el gen PSTPIP1. Dos equipos de investigación describieron en el año 2013, dos nuevas entidades entre los síndromes autoinflamatorios, ambos bautizados como síndrome PAPASH.^{29,44,45,46} A la tríada del síndrome PAPA se le adiciona la presencia de hidradenitis supurativa.⁴⁴

Fisiopatología

Marzano y col. describieron el caso de una mujer joven de 16 años con artritis piógena, PG, acné e HS, en quien se realizaron estudios genéticos que evaluaron los exones 10 y 11 del gen PSTPIP1. Estos revelaron una sustitución del nucleótido c.831 G->T no reportada previamente, dejando una mutación sin sentido p.E277D.^{29,45,46,47}

Por otro lado, Garzorz propuso usar el mismo acrónimo PAPASH para definir la asociación de PG, acné, psoriasis, artritis e HS observados en una mujer de 39 años.²⁹ La presencia de una paciente que no solo muestra características de síndrome PAPA y PAPASH, sino también de psoriasis, cubre así el espectro completo de dermatosis neutrofílicas crónicas. Sugieren resumir esta condición bajo el término de síndrome PAPASH como una posible nueva entidad dentro del espectro de síndromes autoinflamatorios que respaldan la evidencia existente para la psoriasis como enfermedad con características autoinflamatorias.⁴⁸ El eje Th-17 / TNF- α que resulta en la activación de neutrófilos se ha implicado en la patogénesis de psoriasis, acné, hidradenitis supurativa, artritis y pioderma gangrenoso, y parece ser la clave molecular

característica en estos pacientes.^{29,48} Apoyando esta teoría, la inmunohistoquímica de ambas biopsias realizadas en la paciente revelaron un infiltrado prominente de IL-17.⁴⁸

Características clínicas

Los hallazgos clínicos encontrados en estas pacientes están en relación con las diferentes patologías involucradas que conforman el síndrome (figura 7). Se observan múltiples fístulas, abscesos y cicatrices queloides en áreas intertriginosas así como en el área anogenital; compatibles con el diagnóstico de hidradenitis supurativa.⁴⁵ El estadio observado en asociación con éste síndrome es un estadio severo, Hurley 3.^{48,49} Además presentan úlceras características de pioderma gangrenoso; en los casos estudiados, estas lesiones fueron halladas en espalda y miembros inferiores.^{45,48} El compromiso articular se manifiesta con artritis no axial oligoarticular o monoarticular no erosiva, de predominio en codos, rodillas, hombros y manos.^{44,45} Además este síndrome suele asociarse con historia de acné moderado en la adolescencia.^{45,48} En el caso reportado, en el que la paciente adicionalmente presentaba psoriasis, la misma se encontraba presente a nivel de cuero cabelludo.⁴⁴

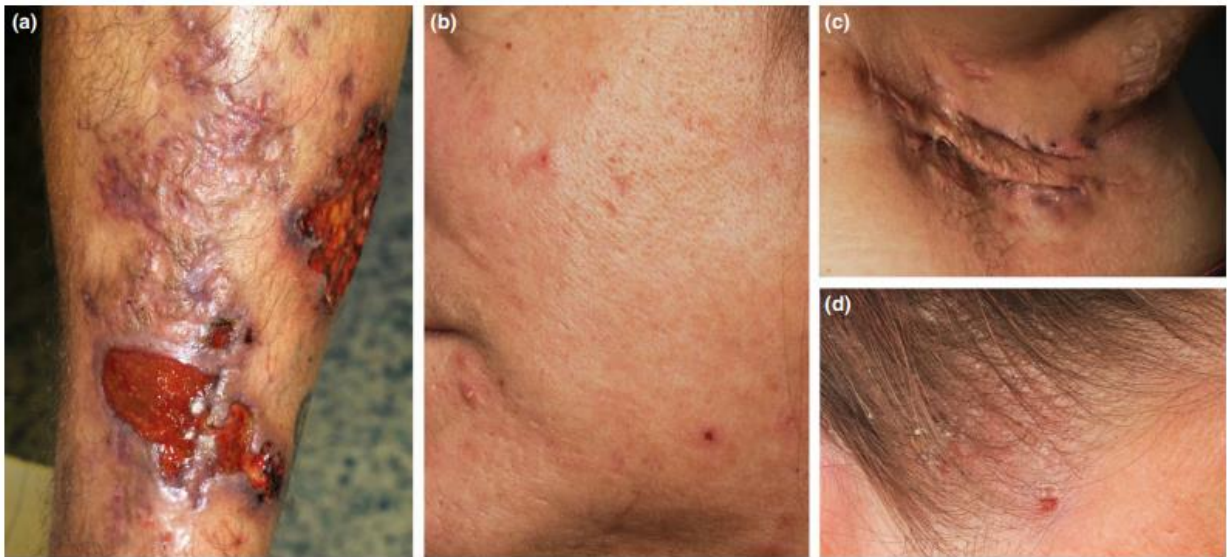


Figura 7. Presentación clínica de paciente con pioderma gangrenoso en la pierna (a), acné (b), hidradenitis supurativa en ingle y axilas (c) y psoriasis del cuero cabelludo (d).

Garzorz N y col. *Pyoderma gangrenosum, acne, psoriasis, arthritis and suppurative hidradenitis (PAPASH)-syndrome: a new entity within the spectrum of autoinflammatory syndromes?* *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(1):141-143.

Diagnóstico

Se puede incluir el síndrome de PAPASH en un espectro de trastornos que serán definidos por sus presentaciones clínicas, así como sus mutaciones genéticas específicas.^{45,47}

En el examen histológico de las úlceras se observan características consistentes con PG.⁴⁵ Las radiografías muestran poliartritis destructiva asimétrica.⁴⁷ Los estudios genéticos del gen PSTPIP1 revelan una mutación sin sentido p.E277D.^{29,45,46,47}

Tratamiento

Su manejo terapéutico óptimo sigue sin estar claro.⁴⁹ Las drogas utilizadas en esta patología fueron azitromicina, dapsona, metilprednisolona, tacrolimus tópico, las cuales presentaron respuesta parcial de los síntomas.^{45,47}

Otros fármacos utilizados con muy buena respuesta fueron los agentes biológicos. En la primera paciente se utilizó el antagonista del receptor de IL 1 anakinra (100 mg / día) con un buen control y completa remisión de su condición clínica.^{1,45}

TNF- α también parece desempeñar un papel en la patogénesis de las enfermedades autoinflamatorias y los fármacos anti-TNF- α han demostrado ser exitosos en muchos de estos síndromes. Algunos informes mostraron un buen efecto de adalimumab, etanercept e infliximab en ésta patología.^{46,48,49}

Los estudios realizados en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de la segunda paciente estudiada, tomadas durante la terapia con adalimumab, revelaron cantidades 5 veces mayores de IL-17 y su citocina relacionada IL-22 en células T, en comparación con controles sanos; mientras que los niveles de TNF- α fueron, como se esperaba bajo terapia con adalimumab, solo moderadamente elevados en comparación a controles sanos. Por lo tanto, la terapia combinada con anti TNF- α y antagonistas de IL-17, (anticuerpo biespecífico TNF / IL-17, llamado COVA322) podría ser prometedor en pacientes con PAPASH y otros síndromes autoinflamatorios.⁴⁸

SÍNDROME PASS

El síndrome PASS es una enfermedad inflamatoria rara caracterizada por un curso crónico recurrente de pioderma gangrenoso, acné, hidradenitis supurativa y espondiloartritis axial seronegativa.²⁰ Este síndrome se agregó al espectro de síndromes autoinflamatorios en el año 2012, con el reporte de caso de un paciente que presentaba simultáneamente dichas patologías.^{20,44,50}

El hallazgo de una recurrencia periódica de la enfermedad junto con niveles elevados de IL-1 β circulante y respuestas clínicas al bloqueo de señalización de IL-1 β demuestra que PASS pertenece al grupo de enfermedades autoinflamatorias impulsadas por IL-1, que incluyen PAPA, PAPASH y PASH.²⁰

El mismo es distinto de PAPA (artritis piógena, acné y PG) porque implica afección no piógena de articulaciones axiales y del síndrome PASH, que no tiene afectación articular.¹

Fisiopatología

La IL-1 circulante se eleva durante los brotes de enfermedades que apoyan la IL-1 como factor patogénico contribuyente. Sin embargo, la investigación del gen PSTPIP1 no ha revelado mutaciones genéticas en las regiones de codificación.^{1,51} Actualmente se desconoce si una mutación genética distinta está presente en PASS. Aunque no se detectaron mutaciones de PSTPIP1, sería interesante determinar si existen otras mutaciones en la activación de IL-1 o en la vía de señalización. En particular, la IL-1RN parece ser un buen candidato ya que se han encontrado polimorfismos de un solo nucleótido de IL-1RN en la espondilitis anquilosante.²⁰ Se requieren investigaciones

adicionales de los genes involucrados en la activación o vías de señalización de IL-1 para dilucidar su patogénesis.^{1,20}

Características clínicas

Durante los brotes de la enfermedad, los pacientes experimentan síntomas de fiebre alta y dolor lumbar severo junto con un aumento de la actividad inflamatoria en lesiones cutáneas similares a los otros síndromes (figura 8).^{1,20}

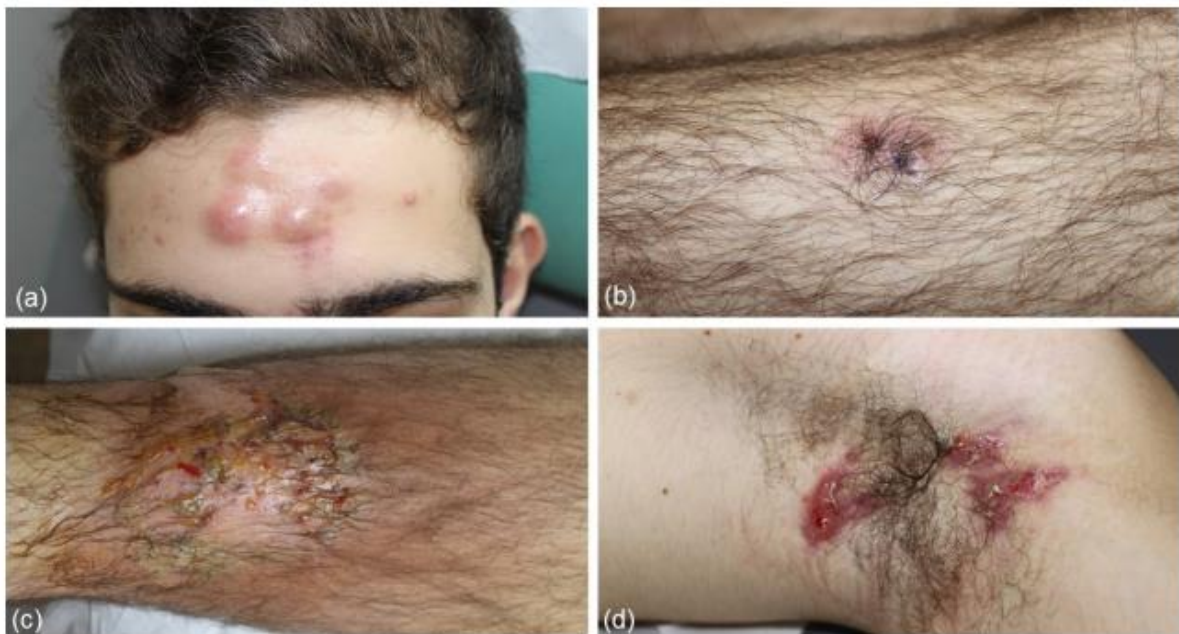


Figura 8. (a) Acné nodular de la frente; (b) y (c) Lesiones pustulosas y necróticas de las extremidades inferiores que evocan lesiones de dermatosis neutrofilica; (d) Modificación de lesiones de HS a pioderma gangrenoso.

Schwob E. y col. Pass: a rare syndrome within the autoinflammatory diseases that still lacks a genetic marker. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020.

Diagnóstico

Las manifestaciones dermatológicas, los hallazgos de laboratorio, la biopsia de piel, y los resultados del cultivo de piel son similares a los mencionados anteriormente en los otros síndromes.¹

En la biopsia se observa un infiltrado inflamatorio neutrofílico intersticial y perivascular con leucocitoclasia, a favor de la dermatosis neutrofílica.^{20,51}

Al igual que en el síndrome PAPA, la IL-1 circulante está elevada durante los brotes, apoyando la actividad autoinflamatoria sistémica impulsada por IL-1.¹

Los cambios inflamatorios en las articulaciones sacroilíacas y axiales en los estudios por imágenes junto con el factor reumatoide negativo en suero es consistente con el diagnóstico de espondiloartritis seronegativa (figura 9).^{1,20}

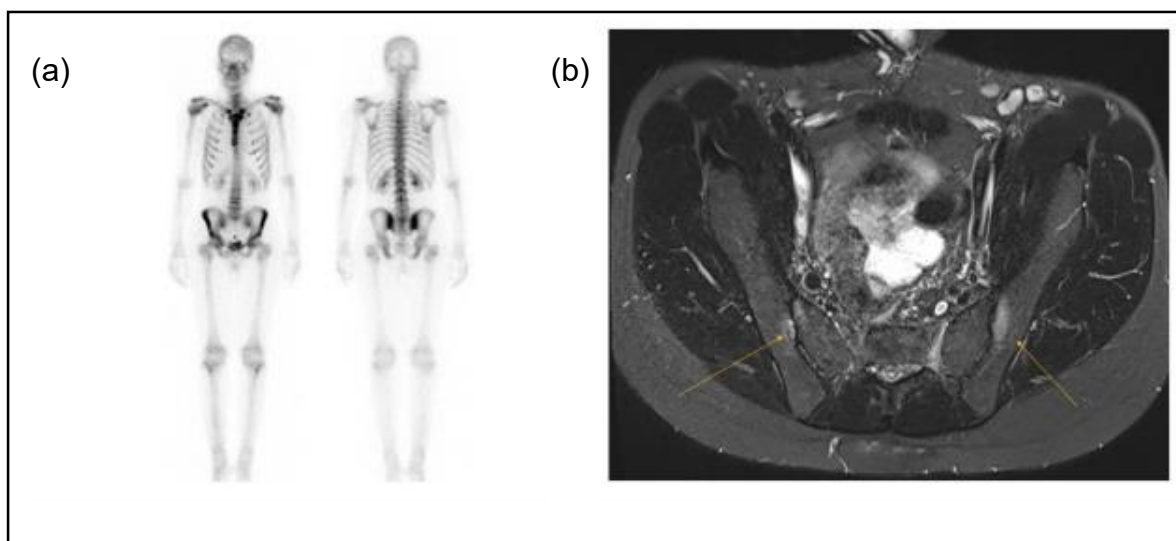


Figura 9. (a) Gammagrafía ósea con tecnecio 99m: hipercaptación en articulaciones sacroilíaca, manubrioesternal y esternoclavicular. (b) RMI sacroilíaca (sección axial, secuencia T1): se observa hiperintensidad bilateral de la articulación sacroilíaca.

Schwob E. y col. Pass: a rare syndrome within the autoinflammatory diseases that still lacks a genetic marker. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020.

Diagnóstico diferencial

Clínicamente, este síndrome es distinto del síndrome PAPA (artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné) y el síndrome PAPASH (artritis piógena, pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa) debido a la presencia de una afectación articular no piógena. También se excluye el síndrome PASH (pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa) ya que ésta no tiene afectación articular.²⁰

Tratamiento

Los distintos intentos terapéuticos, que incluyen sulfasalazina, antibióticos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides y medicamentos inmunosupresores, se han utilizado con resultados controvertidos.⁵⁰

El tratamiento no se encuentra estandarizado. Se basa en la supuesta fisiopatología de inflamación inducida por la IL-1.⁵¹ Las investigaciones realizadas han indicado que las terapias dirigidas contra IL-1 y TNF α son la opción de tratamiento más efectiva para lograr una remisión prolongada.⁵¹

Anakinra indujo una remisión rápida tanto de la piel como de los síntomas articulares.¹ El bloqueo de TNF con etanercept mejoró los síntomas reumatológicos, pero no pudo controlar la actividad inflamatoria de las lesiones de piel.^{1,50} Infliximab obtuvo el control de los síntomas reumatológicos y casi todos los síntomas cutáneos, ya que la HS respondió solo parcialmente.¹

SÍNDROME PSAPASH

El síndrome autoinflamatorio compuesto por la asociación de artritis psoriásica, pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa (PsAPASH) se describió en 2015, a partir del reporte de un caso de un hombre de 50 años, con características clínicas compatibles con éste síndrome.^{29,21} Posteriormente fue reportado un nuevo caso en una mujer de 22 años.²¹

Fisiopatología

Todavía no se ha identificado ninguna mutación genética asociada con PsAPASH.²¹ Debido a la probable patogénesis común que involucra inflamación inducida por IL-1, los experimentos hasta la fecha indican que las terapias dirigidas a IL-1 y TNF representan la solución de tratamiento más exitosa para la remisión prolongada y, por lo tanto, refuerzan el papel de una respuesta inmune innata desregulada en la patogénesis de la enfermedad.²¹

Características clínicas

A propósito de los dos casos publicados en la literatura:

Este síndrome fue descrito en un hombre de 50 años^{29,52} con hidradenitis supurativa resistente a múltiples terapias. Fue tratado sin éxito con dapsona, isotretinoína oral y varios ciclos de antibióticos (clindamicina-rifampicina, tetraciclina, cefalosporina). Tenía diagnóstico de hidradenitis supurativa desde los 43 años, sobrepeso y era tabaquista. Además, presentaba antecedentes de acné, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, hernia hiatal, depresión y artritis psoriásica (PsA). En el examen físico se observaron pústulas y comedones en cara y cuello; abscesos dolorosos estériles, y cicatrices hipertróficas en las axilas (HS - Hurley II). También presentaba lesiones

eritematoescamosas en cuero cabelludo, asociadas con inflamación articular severa y difusa que condujeron al diagnóstico clínico de artritis psoriásica (PsA). Además, presentaba dos lesiones ulcerativas en su pierna derecha, con borde socavado eritematoso oscuro, diagnosticado clínica e histológicamente como pioderma gangrenoso (figura 10).⁵²

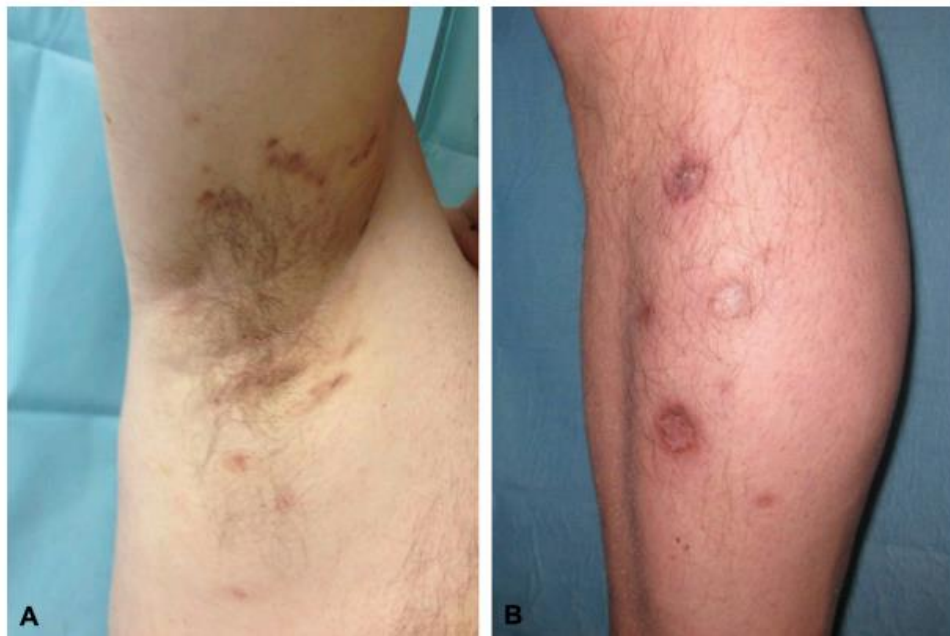


Figura 10. Imágenes clínicas del síndrome PsAPASH. (a) Hidradenitis suppurativa: cicatrices y múltiples lesiones dolorosas interconectadas localizadas en las axilas (Hurley etapa II). (b) Lesiones ulcerativas, localizadas en extremidades inferiores, diagnosticadas clínica e histológicamente como pioderma gangrenoso.

Saraceno, R. y col. PsAPASH: A new syndrome associated with hidradenitis suppurativa with response to tumor necrosis factor inhibition. J Am Acad Dermatol. 2015;72(1): e42-4.

Otro caso reportado fue una paciente de 22 años que comenzó con lesiones dolorosas en las axilas, afección de región inguinal y senos, 3 años después del inicio de los síntomas. Posteriormente agregó lesiones de acné en rostro, úlceras

en las extremidades inferiores, y lesiones escamosas en el cuero cabelludo. También presentó dolores articulares en manos, muñecas, rodillas y columna lumbar con rigidez matutina de 30 minutos.²¹ En el examen físico presentaba acné grado 2 en rostro; abscesos, fístulas y fibrosis en axilas e ingle, compatibles con hidradenitis supurativa, grado III de Hurley; placas eritematoescamosas sugestivas de psoriasis; nódulos dolorosos purulentos y úlceras con bordes violáceos en mama izquierda que sugerían pioderma gangrenoso; estas últimas confirmadas por biopsia. (figura 11).²¹

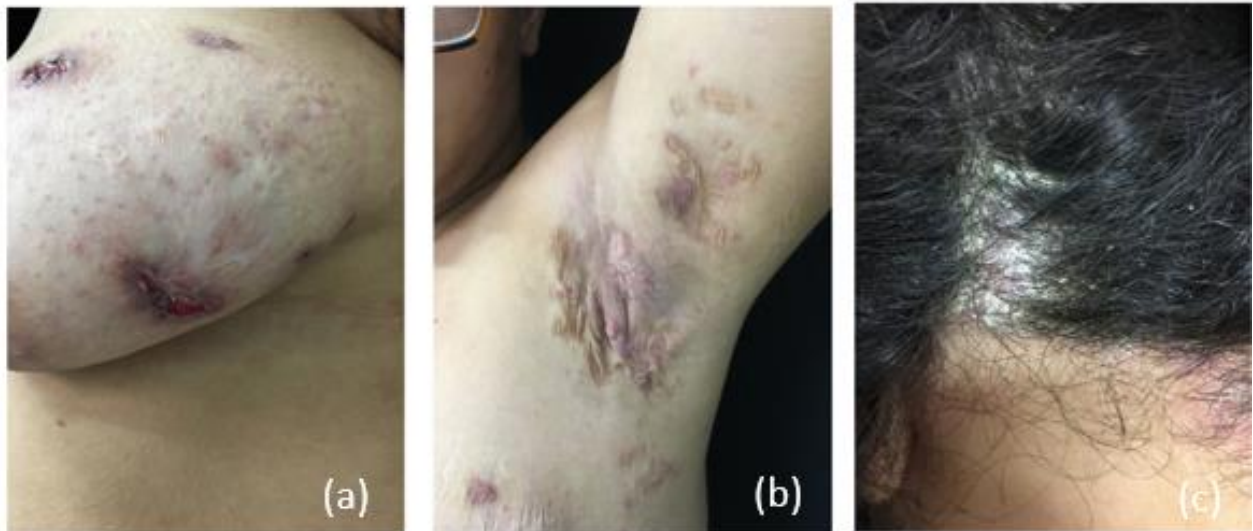


Figura 11. (a) Lesiones sugestivas de pioderma gangrenoso en mama izquierda: úlceras con bordes violáceos y socavados. (b) Lesiones sugestivas de hidradenitis supurativa en axila: nódulos, cicatrices y fibrosis. (c) Lesiones eritematoescamosas en cuero cabelludo sugestivas de psoriasis.

Gadelha, R. de L., y col. PsAPASH: a rare and recent autoinflammatory syndrome associated with hidradenitis suppurativa. An Bras Dermatol. 2020;95(2):203-206.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la clínica y anatomía patológica. Aún no se conoce ninguna mutación genética que pueda estar asociada a éste síndrome.^{21,52} Las pruebas de laboratorio son inespecíficas y los resultados sugieren inflamación.⁴⁶ Los estudios histológicos permiten encontrar resultados asociados con las patologías que forman parte del cuadro.²¹

Tratamiento

La hidradenitis supurativa asociada con éste síndrome autoinflamatorio a menudo es grave (Hurley II, III) y no responde a muchos de los tratamientos habituales.²¹ La eficacia y seguridad del adalimumab en el tratamiento de la PsA se ha demostrado en gran medida, mientras que se han informado pruebas limitadas de su uso off-label en el tratamiento de la hidradenitis supurativa, el pioderma gangrenoso o los trastornos concomitantes de la piel.⁵²

En los casos descritos, la hidradenitis supurativa asociada con PsA, acné y pioderma gangrenoso se trataron con éxito con adalimumab, presentando remisión de la enfermedad.^{1,21,52}

En el primer caso, adalimumab se administró a la dosis recomendada para la terapia de PsA, lo que condujo a la resolución de los síntomas clínicos de psoriasis y la remisión completa de la hidradenitis supurativa y el pioderma gangrenoso.^{21,52} Se inició a una dosis de 40 mg cada dos semanas. Se observó una mejoría marcada y rápida de las lesiones cutáneas de psoriasis y de la PsA, con remisión clínica concomitante de la hidradenitis supurativa y del pioderma gangrenoso después de 4 semanas de tratamiento. El efecto fue duradero durante las 36 semanas de tratamiento, y el adalimumab fue bien tolerado.⁵²

En el segundo caso, se administró adalimumab 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 (fase de inducción), seguido de 40 mg cada 7 días (fase de mantenimiento), presentado remisión de la enfermedad.²¹

El manejo del dolor, la pérdida de peso, la abstinencia del tabaco y el tratamiento de las sobreinfecciones también son recomendaciones importantes para estos pacientes.²¹

SÍNDROME PAC

Se denomina síndrome PAC a la tríada conformada por pioderma gangrenoso, acné y colitis ulcerosa (CU), en el cual también se identificó una mutación en el gen PSTPIP1.^{1,22}

Fisiopatología

El estudio de secuenciación directa del gen PSTPIP1, de un paciente con la asociación de estas patologías, reveló la existencia de una transversión heterocigota G> C en la posición de ADNc 1207. Esta predice que la mutación dará como resultado la sustitución de una glicina para un residuo de arginina en la posición de aminoácido 403 de la secuencia de proteínas.²²

Características clínicas

El caso reportado fue el de un hombre de 33 años, con antecedentes de colitis ulcerosa, que recibió tratamiento, en diferentes momentos, con corticoides orales, infliximab y ciclosporina, sin lograr el control de la enfermedad; por lo que se le realizó una colectomía total y se inició tratamiento con adalimumab. Dos años posteriores al inicio de la CU, presentó una erupción pustulosa en la cara, cuero cabelludo, espalda, glúteos y muslos, por lo que fue tratado con minociclina sin respuesta. Además, presentó dos úlceras, superficiales bien delimitadas, cubiertas por secreción amarilla, rodeadas por un halo púrpura, sobre su abdomen inferior y muslo derecho. Estas lesiones respondieron a tratamiento con prednisona 80 mg / día, pero recurrieron tan pronto se redujo la dosis a 40 mg / día. Cabe destacar que las lesiones acneiformes, que precedieron al tratamiento con corticoides, también mejoraron bajo tratamiento con prednisona (figura 12).²²



Figura 12. (a) Erupción pustulosa sobre el cuero cabelludo, (b, c) Erupción cutánea similar a acné en rostro y parte superior de la espalda, (d) Úlcera bien delimitada sobre su área púbica. ⁴⁸

Zeeli, T y col. Pyoderma gangrenosum, acne and ulcerative colitis in a patient with a novel mutation in the PSTPIP1 gene. Clin Exp Dermatol. 2015;40(4):367-72.

Diagnóstico

En diagnóstico se basa en la conjunción de las características clínicas, anatomía patológica y estudio genético.²²

El examen histológico de las biopsias de piel obtenidas de una pústula en la espalda y de una de las úlceras reveló foliculitis neutrofílica y un infiltrado dérmico neutrofílico difuso, consistente con PG. Los cultivos repetidos de

pústulas y úlceras eran estériles. Los exámenes de sangre de rutina y la serología para enfermedad reumática dio resultados normales.²²

Aunque la asociación de pioderma gangrenoso y colitis ulcerosa no es inusual,^{53,54} la presencia de acné severo y la falta de respuesta a corticosteroides e infliximab, sugieren el diagnóstico.²²

Tratamiento

Basado en estudios previos que demuestran que la presencia de mutaciones en PSTPIP1 predice una buena respuesta terapéutica al bloqueo de IL-1, se inició tratamiento con anakinra 100 mg diarios, administrados por vía subcutánea, con una mejora dramática en la condición del paciente. Después de 2 meses de tratamiento, asociado con dosis decrecientes de prednisona, la erupción pustulosa se resolvió y las lesiones de PG habían desaparecido. Aunque anakinra produjo una mejora parcial del acné facial, fue necesario agregar isotretinoína para lograr su desaparición completa. En el pasado se ha reportado que la isotretinoína podía exacerbar la enfermedad inflamatoria intestinal, pero datos más recientes han indicado que no existe correlación.²²

CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESTOS PACIENTES

El diagnóstico de sospecha debe realizarse en aquellos pacientes con episodios recurrentes de inflamación sistémica sin causa aparente, con las características clínicas antes mencionadas para cada uno de estos síndromes. Varias enfermedades inflamatorias multifactoriales presentan clínica similar a los síndromes descritos, pudiendo compartir manifestaciones clínicas y respuesta a los mismos fármacos, por lo que el examen físico y el conocimiento de este grupo de enfermedades permitirá establecer un adecuado diagnóstico diferencial. Los estudios de laboratorio en estas enfermedades son a menudo inespecíficos. Podemos encontrar reactantes de fase aguda elevados (VSG, PCR), leucocitosis, trombocitosis y/o neutrofilia. Las serologías para enfermedad reumática (Factor Reumatoideo, ANA, ANCA) son negativas. Otras determinaciones que nos pueden ayudar en el diagnóstico son la realización de biopsias ante la presencia de úlceras, confirmando el diagnóstico de pioderma gangrenoso, ante la observación de infiltración neutrofílica en el examen histológico; así como también ayudará a la exclusión de otras causas de úlceras cutáneas, como infección, vasculitis, entre otras. La ecografía de piel y partes blandas, así como el doppler color pueden excluir causas vasculares de ulceración y contribuye al diagnóstico de HS. Los cultivos bacterianos de las lesiones de HS son negativos o representativos de bacterias comensales. Ante la presencia clínica de artritis o artralgiás está indicada la realización de estudios por imágenes como radiografías, resonancia magnética o gammagrafía ósea con tecnecio 99, en ellos se pueden observar signos compatibles con proceso inflamatorio o de destrucción a nivel de la articulación comprometida. Además, se puede realizar aspirados de líquido sinovial de las articulaciones afectadas,

los cuales son estériles con predominio de neutrófilos. El diagnóstico definitivo, en los casos en los que la mutación genética ya ha sido descubierta, será determinado por el estudio genético.^{1,20,21,22,29,52}

CONCLUSIÓN

Los síndromes autoinflamatorios asociados a hidradenitis supurativa representan entidades poco comunes y muchas veces subdiagnosticadas. Es allí donde se pone en juego nuestro rol como dermatólogos; poder diferenciarlas de otras entidades y considerar sus presentaciones clínicas, no como patologías independientes entre sí, sino como un todo, y así arribar al diagnóstico definitivo. Si bien difieren de las enfermedades autoinmunes y alérgicas, mantienen lo complejo de dichas patologías, ya que además de la participación de la piel, generalmente presentan manifestaciones multisistémicas. Es por esto que forman parte de un espectro de enfermedades que resultan desafiantes, tanto en su abordaje diagnóstico como en su tratamiento.

Las similitudes de las presentaciones clínicas de éstos síndromes, con manifestaciones superpuestas, hace que me plantee el interrogante de si son enfermedades realmente distintas o si simplemente representan expresiones clínicas diferentes de la misma enfermedad, caracterizada por la expresión aberrante de IL-1. Las experiencias que existen hasta ahora indican que las terapias dirigidas a IL-1 y TNF representan la solución más exitosa de tratamiento para obtener una remisión prolongada, y deja entrever lo ineficaz que resultaría realizar el tratamiento de forma individualizada, de cada expresión clínica que hay en estos síndromes.

Muchas de las enfermedades autoinflamatorias tienen presentaciones a nivel cutáneo, por lo que la mayoría de estos pacientes son referidos a los médicos dermatólogos para la evaluación de estos hallazgos. Estar familiarizados con la existencia de este tipo de condiciones jerarquiza la especialidad y nos permite

brindar a nuestros pacientes un tratamiento específico logrando modificar positivamente su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vinkel C, Thomsen S.F. Autoinflammatory syndromes associated with hidradenitis suppurativa and/or acne. *Int J Dermatol.* 2017; 56 (8): 811-818.
2. Marzano A.V, Damiani G, Genovese G, Gattorno M. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36 Suppl 110 (1): 32-38.
3. Murthy A.S, Leslie K. Autoinflammatory Skin Disease: A Review of Concepts and Applications to General Dermatology. *Dermatology.* 2016; 232 (5): 534-540.
4. Cugno M, Borghi A, Marzano A.V. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017; 18 (4): 555-562.
5. Crowley E.L, O'Toole A, Gooderham M.J. Hidradenitis suppurativa with SAPHO syndrome maintained effectively with adalimumab, methotrexate, and intralesional corticosteroid injections. *SAGE Open Med Case Rep.* 2018; 1, (6): 1-3.
6. Ferreira Magalhães R, Rivitti-Machado M.C, Vieira Duarte G, Souto R, Holthausen Nunes D, Chaves M, Henrique Hirata S, Machado Coelho Ramos A. Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa, Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2019; 94 (2): 7-19.
7. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, Crowell K, Eisen D, Gottlieb A, Iltefat Hamzavi I, Hazen P, Jaleel T, Kimball A, Kirby J, Lowes M, Micheletti R, Miller A, Naik H, Orgill D, Poulin Y. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A

- publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 81 (1): 76-90.
8. Georgin-Lavialle S, Savey L, Grateau G. Autoinflammatory syndromes. *Presse Med.* 2018; e1-e2.
 9. Shwin K. W, Lee C. C. R, Goldbach-Mansky R. Dermatologic Manifestations of Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Dermatol Clin.* 2017; 35 (1): 21-38.
 10. Murthy A. S, Leslie K. Autoinflammatory Skin Disease: A Review of Concepts and Applications to General Dermatology. *Dermatology*, 2016; 232 (5): 534–540.
 11. Montaña Estrada L.F, Fortoul Van der Goes T, Rendón Huerta E. P. ¿Qué son los inflamomas? El NLRP3 como ejemplo. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.* 2016; 60 (1): 42-49
 12. Satoh T. K, Mellett M, Contassot E, French L. E. Are neutrophilic dermatoses autoinflammatory disorders? *Br J Dermatol.* 2018; 178 (3): 603-613.
 13. Navallas M, Inarejos Clemente E. J, Iglesias E, Rebollo-Polo M, Zaki F. M, Navarro O. M. Autoinflammatory diseases in childhood, part 1: monogenic syndromes. *Pediatr Radiol.* 2020; 50 (3): 415-430.
 14. Ferreira Magalhães R, Rivitti-Machado M.C, Vieira Duarte G, Souto R, Holthausen Nunes D, Chaves M, Henrique Hirata S, Machado Coelho Ramos A. Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa, Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2019; 94 (2): 7-19.

15. Martorella A, García-Martínez F.J, Jiménez-Gallo D, Pascual J.C, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, Vilarrasag E. Actualización en hidradenitis supurativa (I): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106 (9): 703-715.
16. Sociedad Argentina de Dermatología. Encuesta online realizada desde Marzo de 2017 a Noviembre 2018, cantidad de personas encuestadas: 715. Fecha de acceso 15 de Septiembre de 2019. Disponible en: <http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/05/Infografia.pdf>
17. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, Crowell K, Eisen D, Gottlieb A, Iltefat Hamzavi I, Hazen P, Jaleel T, Kimball A, Kirby J, Lowes M, Micheletti R, Miller A, Naik H, Orgill D, Poulin Y. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 81 (1): 76-90.
18. Bittar M, Bourren P, Estrada J, Fagré S, Fernández Bussy R. (h.), Greco C, Lavieri A, López Gamboa V, Maiolino M, Marini M, Papa M, Pelizzari M, Sehtman A, Vera Morandini M.F, Zimman S. Consenso nacional de hidradenitis supurativa. *Guía de tratamiento 2019. SAD.* 2019; 1 (1): 1-20.
19. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, Crowell K, Eisen D, Gottlieb A, Hamzavi I, Hazen P, Jaleel T, Kimball A, Kirby J, Lowes M, Micheletti R, Miller Naik H, Orgill D, Poulin Y. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa

- Foundations Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81 (1): 91-101.
20. Leuenberger M, Berner J, Di Lucca J, Fischer L, Kaparos N, Conrad C, Gilliet M. PASS Syndrome: An IL-1-Driven Autoinflammatory Disease. *Dermatology*, 2016; 232 (2): 254–258.
21. Gadelha R. de L, Paiva R. da S. R, Palitot E. B, Ferraz da Costa J. E. PsAPASH: a rare and recent autoinflammatory syndrome associated with hidradenitis suppurativa. *An Bras Dermatol*. 2020; 95 (2): 203-206.
22. Zeeli T, Padalon-Brauch G, Ellenbogen E, Gat A, Sarig O, Sprecher E. Pyoderma gangrenosum, acne and ulcerative colitis in a patient with a novel mutation in the PSTPIP1 gene. *Clin Exp Dermatol*. 2015; 40 (4): 367-372.
23. Martinez-Rios C, Jariwala M. P, Highmore K, Duffy K. W, Spiegel L, Laxer R. M, Stimec, J. Imaging findings of sterile pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne (PAPA) syndrome: differential diagnosis and review of the literature. *Pediatr Radiol*. 2019; 49 (1): 23-36.
24. Smith E, Allantaz F, Bennett L, Zhang D, Gao X, Wood G, Wise C. Clinical, Molecular, and Genetic Characteristics of PAPA Syndrome: A Review. *Current Genomics*, 2010; 11(7): 519–527.
25. Mistry P, Carmona-Rivera C, Ombrello A. K, Hoffmann P, Seto N. L, Jones A, Kaplan M. J. Dysregulated neutrophil responses and neutrophil extracellular trap formation and degradation in PAPA syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018; 0: 1–9.

26. Sood A. K, McShane D. B, Googe P. B, Wu E. Y. Successful Treatment of PAPA Syndrome with Dual Adalimumab and Tacrolimus Therapy. *J Clin Immunol.* 2019; 39 (8): 832-835.
27. Meiorina S. M, Espadaa G, Rosè C. Enfermedades autoinflamatorias en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2013; 111 (3): 237-243.
28. Sardana K, Bajaj S, & Bose S. K. Successful treatment of PAPA syndrome with minocycline, dapsone, deflazacort and methotrexate: a cost-effective therapy with a 2-year follow-up. *Clin Exp Dermatol* 2019; 44 (5): 577-579.
29. Cugno M, Borghi A, Marzano, A. V. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017; 18 (4): 555-562.
30. Ahn C, Negus D, Huang W. Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018; 14(3): 225-233.
31. Rodríguez-Zúñiga M, Heath M, Vianna Gontijo J, Ortega-Loayza A. Pyoderma gangrenosum: a review with special emphasis on Latin America literatura. *An Bras Dermatol.* 2019; 94 (6): 729–743.
32. Niv D, Ramirez J. A, Fivenson D. P. Pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PASH) syndrome with recurrent vasculitis. *JAAD Case Rep.* 2017; 3 (1): 70-73.
33. Marzano A. V, Borghi A, Meroni P. L, Cugno M. Pyoderma gangrenosum and its syndromic forms: evidence for a link with autoinflammation. *British Journal of Dermatology,* 2016; 175(5): 882–891.
34. Marzano A. V, Damiani G, Ceccherini I, Berti E, Gattorno M, Cugno M. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form

- (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *B J of Dermatol*, 2017; 176 (6): 1588–1598.
35. Sonbol H, Duchatelet S, Miskinyte S, Bonsang B, Hovnanian A, Misery L. PASH syndrome (pyoderma gangrenosum, acne and hidradenitis suppurativa): a disease with genetic heterogeneity. *B J of Dermatol*, 2017; 178 (1): e17–e18.
36. Calderón-Castrat X, Bancalari-Díaz D, Román-Curto C, Romo-Melgar A, Amorós-Cerdán D, Alcaraz-Mas L. A, Cañueto J. PSTPIP1 gene mutation in a pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis (PASH) syndrome. *Br J Dermatol*. 2016;175 (1): 194-198.
37. Diaz C. J, Malvey H. N. Síndrome PASH: éxito terapéutico con ciclosporina y prednisolona. *Piel*, 2018; 33(5), 286–289.
38. Kastelan M, Brajac I. Tumor necrosis factor antagonists in the treatment of pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis (PASH) síndrome. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2018; 26 (2): 173-178.
39. Staub J, Pfannschmidt N, Strohal R, Braun-Falco M, Lohse P, Goerdts S, Leverkus M. Successful treatment of PASH syndrome with infliximab, cyclosporine and dapsone. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29 (11): 2243-2247.
40. Murphy B, Morrison G, Podmore P. Successful use of adalimumab to treat pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis (PASH syndrome) following colectomy in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2015; 30 (8): 1139-1140.
41. Jennings L, Molloy O, Quinlan C, Kelly G, O’Kane M. Treatment of pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis (PASH) with

- weight-based anakinra dosing in a Hepatitis B carrier. *Int J Dermatol.* 2017; 56 (6): e128-e129.
42. Kok Y, Nicolopoulos J, Varigos G, Howard A, Dolianitis C. Tildrakizumab in the treatment of PASH syndrome: A potential novel therapeutic target. *Australas J Dermatol.* 2020 Apr 13. doi: 10.1111/ajd.13285.
43. Lamiaux M, Dabouz F, Wantz M, Lebas D, Lasek A, Courivaud D, Modiano P. Successful combined antibiotic therapy with oral clindamycin and oral rifampicin for pyoderma gangrenosum in patient with PASH syndrome. *JAAD Case Rep.* 2017; 4 (1): 17-21.
44. Maya-Rico A.M, Rodríguez-Molina L.M, Pérez-Madrid C. Síndromes autoinflamatorios en dermatología. *Dermatol Perú* 2019; 29 (1): 12-16.
45. Gönül M, Cevirgen Cemil B, Keseroglu H. O, Kaya Akis H. New Described Dermatological Disorders. *Biomed Res Int.* 2014; 1-4.
46. Faleri S, Feichtner K, Ruzicka T. Schwere Akne bei Autoinflammationskrankheiten. *Der Hautarzt.* 2016; 67(11): 897–901.
47. Marzano A, Trevisan V, Gattorno M, Ceccherini I, De Simone C, Crosti C. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. *Jama Dermatol.* 2013; 149 (6): 762-764.
48. Garzorz N, Papanagiotou V, Atenhan A, Andres C, Eyerich S, Eyerich K, Ring J, Brockow K. Pyoderma gangrenosum, acne, psoriasis, arthritis and suppurative hidradenitis (PAPASH)-syndrome: a new entity within the spectrum of autoinflammatory syndromes? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30 (1): 141-143.

49. Gottlieb J, Madrange M, Gardair C, Bidian E. S, Razier A. F, Wolkenstein, P, Hickman G, Chneider P. S, Audry C. B, Claudepierre P, Bertheau P, Richette P, Mahi A. S, Achelez H. B. PAPASH, PsAPASH and PASS autoinflammatory syndromes: phenotypic heterogeneity, common biological signature and response to immunosuppressive regimens. *Br J Dermatol.* 2019; 181 (4): 866-869.
50. Bruzzese V. Pyoderma Gangrenosum, Acne Conglobata, Suppurative Hidradenitis, and Axial Spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol.* 2012; 18 (8): 413-415.
51. Schwob E, Bessis D, Boursier G, Kottler D, Guillot B, Lerisson M, Girard C. Pass: a rare syndrome within the autoinflammatory diseases that still lacks a genetic marker. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. doi:10.1111/jdv.16385
52. Saraceno R, Babino G, Chiricozzi A, Zangrilli A, Chimenti S. PsAPASH: A new syndrome associated with hidradenitis suppurativa with response to tumor necrosis factor inhibition. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72 (1): e42-44.
53. Lama F, Berroeta D, Amaro P, Navarrete N. Actualización en tratamiento de Pioderma gangrenoso: Revisión de la literatura. *Rev. Chilena Dermatol.* 2012; 28 (3): 287 – 295.
54. Pellicer Z, Santiago J. M, Rodríguez A, Alonso V, Antón R, Bosca M.M. Manejo de los trastornos cutáneos relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal. *Ann Gastroenterol.* 2012; 25 (1): 21–26.