



# Síndromes autoinflamatorios en dermatología

*Autoinflammatory syndromes in Dermatology*

**Ana María Maya-Rico<sup>1</sup>, Lina María Rodríguez-Molina<sup>2</sup>, Camila Pérez-Madrid<sup>1</sup>**

## RESUMEN

Los síndromes autoinflamatorios representan un grupo heterogéneo de entidades que se caracterizan por episodios recurrentes de inflamación estéril neutrofílica, debido a una activación anormal de la inmunidad innata secundaria a una alteración en el funcionamiento del inflammosoma. Lo anterior, lleva a que pueda existir tanto un compromiso cutáneo como extracutáneo, con aparición de síntomas osteoarticulares e incluso gastrointestinales. Esta revisión se enfoca en aquellos síndromes que tienen la presencia de acné, pioderma gangrenoso e hidradenitis supurativa y sus características principales para el reconocimiento oportuno por parte del servicio de dermatología.

**PALABRAS CLAVE:** autoinflamación, hidradenitis supurativa, acné, piodermia gangrenoso.

*Dermatol Peru* 2019; 29 (1): 12-16

## ABSTRACT

The autoinflammatory syndromes represent a heterogeneous group of entities that are characterized by recurrent episodes of sterile neutrophilic inflammation, due to an abnormal activation of innate immunity secondary to an alteration in the functioning of the inflammosome. This leads to both cutaneous and extracutaneous involvement, with the appearance of osteoarticular and even gastrointestinal symptoms. This review focuses on those syndromes that have the presence of acne, pyoderma gangrenosum and hidradenitis supurativa and their main characteristics for timely recognition by the dermatology service.

**KEY WORDS:** autoinflammation, hidradenitis suppurative, acne, pyoderma gangrenosum.

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes autoinflamatorios en dermatología representan entidades poco comunes y muchas veces subdiagnosticadas. Existen múltiples síndromes descritos en la literatura; dentro de estos, los más comunes son los que tienen en cuenta la presencia de acné, pioderma gangrenoso e hidradenitis supurativa. (Tabla 1).

El término autoinflamatorio fué utilizado inicialmente por los doctores *Daniel Kastner* y *John O'shea* en 1999 para describir los síndromes de fiebres periódicas, las cuales correspondían a enfermedades heredadas de forma autosómica dominante debido a mutaciones en el sistema inmune innato, específicamente en el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ); sin embargo, existen enfermedades adquiridas como la diabetes mellitus tipo 2 y la gota, que se consideran parte de este espectro y se han llamado desórdenes piogénicos debido a la participación de ciertas citocinas específicas que regulan la respuesta de neutrófilos.<sup>1</sup>

El primer síndrome descrito en la literatura fue el SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) en 1987, al cual han seguido los demás con cada vez más terminología, llegando hasta el año 2012 cuando por primera vez se hizo mención a los síndromes PASH, PASH y PASS.<sup>1</sup>

1. Servicio de Dermatología, Universidad CES; Medellín, Colombia.

2. Servicio de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana; Medellín, Colombia.

**Tabla 1.** Características clínicas de los síndromes autoinflamatorios y relación con mutación en el gen PSTPIPI.

Síndromes	Artritis	PG	Acné	HS	Espondiloartritis	PsA	EII	Mutación PSTPIPI
SAPHO								
PAPA								
PAPASH								
PASH								
PsAPASH								
PASS								
PAC								

En gris oscuro: las manifestaciones características de cada síndrome. En gris claro: las manifestaciones que se pueden asociar con menos frecuencia.

PG: *pieloderma gangrenoso*, HS: *hidradenitis supurativa*, PsA: *artritis psoriásica*, EII: *enfermedad inflamatoria intestinal*.

## PATOGENIA

Los síndromes autoinflamatorios se derivan de diferentes mutaciones monogénicas o poligénicas, y, a excepción del síndrome PASH y PASS, comparten la mutación en el gen *PSTPIPI*<sup>2</sup>, la cual lleva a que se presenten alteraciones en el sistema inmune innato, principalmente a nivel del inflamósoma, con desregulación en la producción de interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina 17 (IL-17) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), generando una respuesta neutrofílica intensa<sup>3</sup>. El *inflamósoma* es un complejo multiproteico que, en ausencia de enfermedad, responde ante agentes exógenos (estímulos bacterianos) y endógenos (neoplasias), mediante la activación de la caspasa-1, la cual promueve la secreción de citocinas pro-inflamatorias, entre ellas la IL-1 $\beta$ , logrando así la piroptosis: un tipo de muerte celular programada<sup>3</sup>. En presencia de cualquier mutación a este nivel, se genera un defecto en su inhibición y la posterior sobreproducción de interleucinas pro-inflamatorias. La IL-1 $\beta$  es una potente inductora de fiebre, inflamación, angiogénesis y remodelación tisular<sup>3</sup>, principal agente fisiopatológico de estos síndromes autoinflamatorios.

## SÍNDROME SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis)

### Generalidades

El síndrome SAPHO se ha llamado también a lo largo de la historia como artrosteitis con pustulosis, artropatía asociada al acné, hiperostosis esternoclavicular y osteomielitis multifocal recurrente crónica, este último reconociéndose principalmente como una variante en el ámbito pediátrico<sup>4</sup>. En algunos textos se ha descrito con una prevalencia mayor en mujeres con una relación de 2:1.<sup>5,6</sup>

## Manifestaciones clínicas

Aproximadamente el 70% de los pacientes van a manifestar un dolor torácico anterior, el cual es característico, con edema y signos inflamatorios a nivel del esternón. El compromiso articular en los adultos, a diferencia de los niños, es de predominio axial, en otras ocasiones con inflamación también a nivel de la articulación sacroilíaca en un 24%, columna vertebral en un 33% (discitis, calcificaciones, sindesmofitos) y sínfisis del pubis en un 7%. El dolor puede ser episódico, recurrente, focal o multifocal, por lo que la presentación es variable y el diagnóstico tardío. La inflamación ósea lleva a un daño osteoarticular severo que puede manifestarse como anquilosis, osteopenia o erosiones<sup>7</sup>; y la hiperostosis es reflejo de una osteogénesis excesiva a nivel de la médula ósea.

Los pacientes también pueden presentar fiebre baja, y hasta en un 36% de los casos presencia de artritis periférica sobretudo en la edad pediátrica.<sup>7</sup>

En ausencia de manifestaciones cutáneas, debe diferenciarse principalmente de una espondilitis anquilosante, sin embargo el SAPHO es generalmente HLA-B27 negativo, sin historia de dactilitis, uveítis o artritis de las interfalángicas proximales.<sup>7</sup>

## Manifestaciones dermatológicas

Estas se van a presentar en el 55 al 80% de los pacientes, no necesariamente a la par de las manifestaciones articulares<sup>8</sup>; con el 70% de los síntomas en piel presentándose hasta 2 años antes de cualquier otra sintomatología.

Dentro de las manifestaciones dermatológicas más frecuentes están la pustulosis palmoplantar en un 60%, acné severo tipo conglobata o fulminans en un 25%, y la

hidradenitis supurativa<sup>9,10</sup>. En menor porcentaje se puede presentar síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, síndrome de Sneddon-Wilkinson y psoriasis vulgar.<sup>2,6</sup>

### Condiciones asociadas

En ocasiones este síndrome se ha asociado a enfermedad inflamatoria intestinal, síndromes mielodisplásicos<sup>11</sup> e incluso enfermedad de Parkinson.<sup>12</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, sin embargo existen algunas ayudas diagnósticas que ayudan a sospecharlo como la gammagrafía ósea, en la que se evidencia el signo de la cabeza de toro, el cual corresponde a los cambios erosivos a nivel esternoclavicular<sup>7</sup>. Se han descrito además unos criterios diagnósticos para facilitar el reconocimiento de esta entidad. Tabla 2.<sup>7</sup>

## SÍNDROME PAPA (artritis piógena, acné, pioderma gangrenoso)

### Generalidades

Es una enfermedad autosómica dominante, reportada por primera vez en 1997. Se caracteriza por una triada clásica de: *monoartritis aséptica*, principalmente de los codos, las rodillas y los tobillos; acné y *pioderma gangrenoso*.<sup>14,15</sup>

### Manifestaciones clínicas

Los primeros episodios de artritis usualmente ocurren en la infancia, y pueden ser el primer signo de enfermedad<sup>8</sup>. Se presentan con una inflamación neutrofilica intensa de la sinovia; generalmente precipitados por trauma. Cuando la

enfermedad persiste sin tratamiento, las erosiones pueden causar destrucción articular. Se desconoce por qué en adultos jóvenes los síntomas articulares tienden a disminuir y los cutáneos se hacen más predominantes.<sup>11,14</sup>

Su presentación característica también incluye abscesos esplénicos profundos, fiebre, dolor abdominal y leucocitosis.<sup>11</sup>

### Manifestaciones dermatológicas

El compromiso cutáneo es variable, se presenta hasta en 20% de los pacientes con abscesos cutáneos y dermatosis neutrofilicas, principalmente pioderma gangrenoso y síndrome de Sweet<sup>16</sup>. Es frecuente encontrar fenómeno de patergia, con formación de pústulas, seguidas por ulceración. El pioderma gangrenoso puede ocurrir en la vida temprana, pero casi siempre se desarrolla en la pubertad acompañado por formas severas de acné noduloquístico; ambas condiciones con persistencia en la vida adulta.<sup>17</sup>

### Condiciones asociadas

Se ha visto asociación del síndrome PAPA con enfermedad inflamatoria intestinal hasta en 66% de los pacientes, en particular con enfermedad de Crohn.

Se ha descrito también la asociación con otras enfermedades como proteinuria, diabetes mellitus, hipogammaglobulinemia, hepatitis idiopática y uveítis. Sin embargo, ninguna de estas enfermedades se presenta en forma uniforme, por lo que puede representar únicamente una coincidencia.<sup>11</sup>

### Laboratorio

El líquido sinovial aparece como un líquido estéril de color amarillo, opaco, seropurulento o purulento.<sup>8</sup>

Los síndromes que serán mencionados a continuación se encuentran dentro del espectro del síndrome PAPA, con algunas variaciones en la presentación clínica.

## SÍNDROME PAPASH (artritis piógena, acné, pioderma gangrenoso, hidradenitis supurativa)

Descrito por primera vez en el año 2013. A la triada del síndrome PAPA se le adiciona la presencia de hidradenitis supurativa. Se manifiesta con artritis no axial oligoarticular o monoarticular no erosiva, de predominio en codos, rodillas, hombros y manos<sup>16</sup>. Hay un caso reportado como síndrome PAPASH, en el que adicional a las condiciones descritas, la paciente presentaba psoriasis del cuero cabelludo.<sup>18</sup>

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos propuestos por Kahn para el diagnóstico del síndrome SAPHO, modificados en el 2003 (From Kahn; American College of Rheumatology 67th Annual scientific Meeting, October 2013).

#### Criterios de inclusión

- ▲ Compromiso ósteoarticular asociado a pustulosis palmoplantar y psoriasis vulgar
- ▲ Compromiso ósteoarticular asociado con acné severo
- ▲ Hiperostosis/osteítis aislada estéril (a excepción de documentación de P. acnés ya que se considera un desencadenante de la enfermedad (13).
- ▲ Osteomielitis multifocal crónica recurrente (niños)

#### Criterios de exclusión

- ▲ Osteitis infecciosa
- ▲ Condiciones tumorales del hueso
- ▲ Lesiones consensadas no inflamatorias del hueso

## SÍNDROME PASH (pioderma gangrenoso, acné, hidradenitis supurativa)

### Generalidades

Entidad descrita recientemente, en el año 2012. Es de naturaleza autoinflamatoria y poligénica, caracterizada por pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa, en ausencia de artritis periférica.<sup>17</sup>

### Manifestaciones dermatológicas

Los individuos afectados por PASH descritos en la literatura son adultos jóvenes, con un inicio temprano de las características del síndrome, especialmente el acné.<sup>14</sup>

Las lesiones cutáneas descritas tienen tres patrones: úlceras y nódulos ulcerados, ocasionalmente con el aspecto vegetante del pioderma gangrenoso; lesiones pápulo-pustulares, abscesos y fistulas con senos de drenaje y cicatrices, consistentes con hidradenitis supurativa y acné leve a grave, incluyendo acné fulminans.<sup>14</sup>

El pioderma gangrenoso comparte con estos síndromes el perfil inflamatorio caracterizado por episodios recurrentes de inflamación estéril rica en neutrófilos, sin títulos elevados de autoanticuerpos circulantes ni células T autorreactivas.<sup>2</sup>

## SÍNDROME PSAPASH (artritis psoriásica, acné, pioderma gangrenoso, hidradenitis supurativa)

Descrito en el año 2015 como un nuevo síndrome autoinflamatorio en un paciente de 50 años con historia de acné, hidradenitis supurativa y pioderma gangrenoso, a quien se le hace diagnóstico de psoriasis del cuero cabelludo y artritis psoriásica; con respuesta exitosa al tratamiento con adalimumab.<sup>19</sup>

## SÍNDROME PASS (pioderma gangrenoso, acné conglobata, hidradenitis supurativa, espondiloartritis axial)

Fue sugerido como un nuevo síndrome autoinflamatorio en el año 2012, con el reporte de caso de un paciente que presentaba simultáneamente pioderma gangrenoso, acné conglobata, hidradenitis supurativa y espondiloartritis axial.<sup>14</sup>

## SÍNDROME PAC (pioderma gangrenoso, acné, colitis ulcerativa)

Ha sido descrito dentro de los síndromes autoinflamatorios asociados con acné, descrito en el 2015 en un paciente con una nueva mutación en el gen *PSTPIP1* con manifestaciones clínicas de pioderma gangrenoso, acné y colitis ulcerativa.<sup>2</sup>

## TRATAMIENTO

Los síndromes autoinflamatorios mencionados anteriormente comparten fisiopatología, por lo que van a compartir también las diferentes alternativas terapéuticas; las cuales en su mayoría se han utilizado de forma empírica debido a la baja prevalencia de estas entidades.<sup>20</sup>

En general, los medicamentos dirigidos contra la IL-1 (anakinra, canakinumab)<sup>21,22</sup> y contra el TNF- $\alpha$  (etanercept, adalimumab e infliximab) usualmente son exitosos en el manejo de las diferentes manifestaciones de los diferentes síndromes, sobre todo cuando existe un compromiso articular axial.<sup>23,24</sup>

Los síntomas articulares periféricos responden al tratamiento con AINES, colchicina, DMARDS como el metotrexate y la sulfasalazina, bisfosfonatos y esteroides, sin embargo, debe tenerse en cuenta que éstos últimos pueden empeorar el acné, de estar presente. El derrame articular, de existir, puede ser manejado con drenaje y/o infiltraciones intraarticulares con esteroides.<sup>14,23</sup>

Respecto a las manifestaciones dermatológicas, los retinoides sistémicos son útiles en el manejo de las formas más severas de acné<sup>14</sup>. sin embargo, en ocasiones puede ser difícil ya que los regímenes inmunosupresores clásicos con esteroides sistémicos, azatioprina, dapsona y isotretinoína, pueden fallar en controlar adecuadamente la enfermedad, por lo que se ha reportado que las lesiones cutáneas mejoran también con antagonistas del TNF- $\alpha$  (infliximab y adalimumab) y anakinra, incluso en ocasiones combinado con ciclosporina<sup>14</sup> o utilizando otras combinaciones como deflazacort, minociclina, dapsona y metotrexate<sup>25</sup>. Adicionalmente, la expresión de IL-17 en la piel afectada en el pioderma gangrenoso aislado o sindrómico, ha sugerido la posibilidad de usar antagonistas de esta interleucina (secukinumab e ixekizumab) en el tratamiento de estos pacientes<sup>8</sup>. después de haber agotado el uso de los anti-TNF, considerados medicamentos de primera línea.<sup>20</sup>

## CONCLUSIÓN

Los síndromes autoinflamatorios representan un grupo de entidades que se caracterizan por episodios recurrentes de inflamación estéril neutrofílica, con compromiso tanto cutáneo como extracutáneo. Es importante para el dermatólogo su conocimiento ya que las manifestaciones más llamativas se presentan en la piel y pueden ser la clave para el diagnóstico sindrómico de enfermedades articulares y gastrointestinales, y su remisión a otras subespecialidades de manera oportuna.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Braun-Falco M, Kovnerysty O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)-a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2012;66(3):409–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.12.025>
- 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). *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1588–98.
- De Sá DC, Festa Neto C. Inflammasomes and dermatology. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):566–78.
- Huhn CK, Schauer F, Schempp CM, Venhoff N, Finzel S. Skin inflammation associated with arthritis, synovitis and enthesitis. Part I: psoriatic arthritis, SAPHO syndrome, Still's disease, Behçet's disease. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2019;17(1):43–64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ddg.13742>
- Dessinioti C, Katsambas A, Antoniou C. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clin Dermatol* [Internet]. 2014;32(3):397–408. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.11.006>
- Vekic DA, Woods J, Lin P, Cains GD. SAPHO syndrome associated with hidradenitis suppurativa and pyoderma gangrenosum successfully treated with adalimumab and methotrexate: A case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2018;57(1):10–8.
- Cianci F, Zoli A, Gremese E, Ferraccioli G. Clinical heterogeneity of SAPHO syndrome: challenging diagnose and treatment. *Clin Rheumatol*. 2017;36(9):2151–8.
- Cugno M, Gualtierotti R, Meroni PL, Marzano AV. Inflammatory Joint Disorders and Neutrophilic Dermatoses: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(2):269–81.
- Crowley EL, O'Toole A, Gooderham MJ. Hidradenitis suppurativa with SAPHO syndrome maintained effectively with adalimumab, methotrexate, and intralesional corticosteroid injections. *SAGE Open Med Case Reports* [Internet]. 2018;6:2050313X1877872. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2050313X18778723>
- García-Valdés L, Flores-Ochoa JF, Vega-Memije ME, Arenas R. Hidrosadenitis suppurativa. Parte I. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 2017;15(3):176–83.
- Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong JB, Melnik BC, Yamasaki O, Dessinioti C, et al. Acne-associated syndromes: Models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011;25(6):637–46.
- Ando T, Araki A, Terao S, Katsuno M. Parkinson's disease associated with SAPHO syndrome: A case report. *Clin Neurol*. 2018;58(5):332–4.
- Będzak HP, Brzosko M. Clinical symptoms, imaging, and treatment of SAPHO syndrome: a single-center study of 52 cases. *POLISH Arch Intern Med*. 2018;128(6):1–4.
- Cugno M, Borghi A, Marzano A V. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):555–62.
- Martinez-Rios C, Jariwala MP, Highmore K, Duffy KW, Spiegel L, Laxer RM, et al. Imaging findings of sterile pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne (PAPA) syndrome: differential diagnosis and review of the literature. *Pediatr Radiol*. 2018;
- Gönül M, Cevirgen Cemil B, Keseroglu HO, Kaya Akis H. New Described Dermatological Disorders. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
- Marzano AV, Damiani G, Genovese G, Gattorno M, Damiani G, Genovese G, et al. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. 2018;
- To L, Editor THE. Pyoderma gangrenosum , acne , psoriasis , arthritis and suppurative hidradenitis ( PAPASH ) -syndrome : a new entity within the spectrum of autoinflammatory syndromes ? 2014;(c):1–3.
- 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* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2019 Jan 13];72(1):e42-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25497954>
- Daoussis D, Konstantopoulou G, Kraniotis P, Sakkas L, Lioussis SN. Biologics in SAPHO syndrome: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.04.003>
- Galimberti RL, Vacas AS, Bollea Garlatti ML, Torre AC. The role of interleukin-1 $\beta$  in pyoderma gangrenosum. *JAAD Case Reports*. 2016;2(5):366–8.
- Fenini G, Contassot E, French LE. Potential of IL-1, IL-18 and inflammasome inhibition for the treatment of inflammatory skin diseases. *Front Pharmacol*. 2017;8(MAY):1–20.
- Garcovich S, De Simone C, Berti E, Marzano AV. Drug management of neutrophilic dermatoses. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2017;10(10):1119–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2017.1356719>
- Ursani MA, Appleyard J, Whiteru O. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis (PA-PASH) syndrome: An atypical presentation of a rare syndrome. *Am J Case Rep*. 2016;17:587–91.
- Sardana K, Bajaj S, Bose SK. Successful treatment of PAPA syndrome with minocycline, dapsone, deflazacort and methotrexate: a cost-effective therapy with a 2-year follow-up. *Clin Exp Dermatol*. 2018;1–3.

Correspondencia: Ana María Maya-Rico, MD.  
E-mail: [anita\\_maya\\_r@hotmail.com](mailto:anita_maya_r@hotmail.com)

Conflictos de interés: Ninguno  
Financiamiento: ninguno

Recibido: 19-02-19  
Aceptado: 12-03-19