



Déficit del antagonista en el receptor de la interleucina 36 (DITRA)

Interleukin-36 receptor antagonist deficiency (DITRA)

Yanet Romero Reinaldo¹ <https://orcid.org/0000-0001-9349-6831>

Santa Yarelis Gómez Conde² <https://orcid.org/0000-0003-2906-721X>

Laydenis María del Toro Ravelo <https://orcid.org/0000-0002-7634-9458>

Kerly González Gómez² <https://orcid.org/0000-0002-5436-4075>

Jenrry Alvarez Cruz¹ <https://orcid.org/0000-0003-4482-0126>

¹Hospital Militar Central "Dr. Luis Días Soto", Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García". La Habana, Cuba.

²Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez", Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Facultad de Ciencias Médicas "Finlay-Albarrán". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yane84739@gmail.com

Cómo citar este artículo

Romero Reinaldo Y, Gómez Conde S, del Toro Ravelo L, González Gómez K, Alvarez Cruz J. Déficit del antagonista en el receptor de la interleucina 36 (DITRA). Arch Hosp Univ "Gen Calixto García". 2022; 10(3):396-407. Disponible en: <https://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/996>

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades autoinflamatorias forman un grupo de inmunodeficiencias primarias que se caracterizan por crisis inflamatorias generalizadas y recurrentes, en ausencia de etiología infecciosa, autoinmune y neoplásica. El síndrome por déficit del antagonista en el receptor de la IL-36, es una enfermedad monogénica autosómica recesiva, debida a mutaciones con pérdida de función del gen IL-36 RN, que codifica para el antagonista del receptor de la interleucina 36.

Objetivo: Describir los elementos esenciales para el diagnóstico del síndrome por déficit del antagonista en el receptor de la interleucina 36.

Métodos: Se realizó una revisión de artículos publicados en las bases de datos PubMed, MEDLINE, SciELO, Scopus, Lilacs y BVS.

Enfermedades autoinflamatorias y su clasificación: Se distinguen tres grandes grupos; síndromes relacionados con el inflamosoma (son los más frecuentes), síndromes no relacionados con el inflamosoma y las interferonopatías.

Deficiencias del antagonista en el receptor de IL-36 (DITRA): Es una enfermedad monogénica autosómica recesiva, debida a mutaciones con pérdida de función del gen IL-36 RN, que codifica para el antagonista del receptor de la interleucina 36.

Manifestaciones clínicas del DITRA: Se caracteriza por manifestaciones de psoriasis pustulosa, fiebre, distrofia ungueal, artritis y colangitis.

Diagnóstico de las enfermedades autoinflamatorias: Debe estar guiado por el reconocimiento de signos clínicos, presencia de reactante de fase aguda, patrón de herencia, edad de comienzo, origen étnico y estudio genético.

Tratamiento de la DITRA: Es difícil. Los pacientes requieren el uso de terapia biológica. Otra modalidad terapéutica novedosa es la aféresis de absorción de granulocitos y monocitos.

Conclusiones: La deficiencia del antagonista en el receptor de la interleucina 36 es una enfermedad infrecuente y su diagnóstico es complejo. Fármacos monoclonales han sido exitosos en algunos pacientes y presentan un perfil de seguridad superior a los anti-TNF y los inhibidores de la IL-1.

Palabras clave: Respuesta inflamatoria innata; fiebre; artritis, interleucina; psoriasis.

ABSTRACT

Introduction: Autoinflammatory diseases form a group of primary immunodeficiencies characterized by generalized and recurrent inflammatory crises in the absence of infectious, autoimmune and neoplastic etiology.

Objective: To describe the essential elements for the diagnosis of interleukin-36 receptor antagonist deficiency syndrome.

Methods: A review was made of articles published in the databases PubMed, MEDLINE, SciELO, Scopus, Lilacs and BVS.

Autoinflammatory diseases and their classification: Three main groups are distinguished; inflammasome-related syndromes (the most frequent), non-inflammasome-related syndromes and interferonopathies.



IL-36 receptor antagonist deficiencies (DITRA): This is an autosomal recessive monogenic disease due to loss-of-function mutations in the IL-36 RN gene, which codes for the interleukin-36 receptor antagonist.

Clinical manifestations of DITRA: It is characterized by manifestations of pustular psoriasis, fever, nail dystrophy, arthritis and cholangitis.

Diagnosis of autoinflammatory diseases: It should be guided by the recognition of clinical signs, presence of acute phase reactant, inheritance pattern, age of onset, ethnicity and genetic study.

Treatment of DITRA: It is difficult. Patients require the use of biologic therapy. Another novel therapeutic modality is granulocyte and monocyte absorption apheresis.

Conclusions: Interleukin-36 receptor antagonist deficiency is a rare disease and its diagnosis is complex. Monoclonal drugs such as IL-12/23 and IL-17 inhibitors have been successful in some patients and have a superior safety profile to anti-TNF and IL-1 inhibitors.

Keywords: Innate inflammatory response; fever; arthritis; interleukin; psoriasis.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinflamatorias (EAI) forman un grupo de inmunodeficiencias primarias (IDP) que se caracterizan por crisis inflamatorias generalizadas, recurrentes y/o persistentes, en ausencia de etiología infecciosa, autoinmune y neoplásica.⁽¹⁾

El concepto de enfermedad autoinflamatoria sistémica (EAIS) fue propuesto en 1999 por el doctor Kastner para agrupar unas enfermedades poco frecuentes con manifestaciones clínicas similares (episodios febriles e inflamatorios recurrentes), debido a mutaciones en el sistema inmune innato y se estableció la ausencia de autoanticuerpos a títulos elevados o células T específicas de antígenos propios para diferenciarlas de las enfermedades autoinmunes.⁽²⁾

En los cerca de 20 años transcurridos desde entonces, se han identificado muchas enfermedades autoinflamatorias monogénicas nuevas, hasta un número cercano a la cincuenta. Todas ellas son debidas a mutaciones en genes relacionados de alguna manera con la inflamación y con la inmunidad innata.⁽³⁾

Asimismo, se ha observado que la inflamación estéril que caracteriza a todas estas enfermedades puede verse acompañada, en algunas de ellas, de fenómenos de autoinmunidad, inmunodeficiencia, vasculopatía o desregulación inmune.⁽⁴⁾

Todos estos hallazgos han permitido la identificación de diferentes vías fisiopatológicas involucradas en la auto inflamación, así como la administración de fármacos anti-inflamatorios biológicos diferentes en función de la vía afectada. Toda esta diversidad clínica, asociada al hecho que son enfermedades minoritarias y de la práctica ausencia de criterios diagnósticos o clasificatorios, ha hecho muy complejo el proceso de diagnóstico diferencial.⁽⁵⁾



El síndrome por déficit del antagonista en el receptor de la interleucina 36 (DITRA), es una enfermedad monogénica autosómica recesiva debida a mutaciones con pérdida de función del gen IL-36 RN, que codifica para el antagonista del receptor de la interleucina (IL) 36. Hasta la fecha se han descrito 16 mutaciones patogénicas, que pueden ser homocigotas o heterocigóticas. La IL-36 es miembro de la familia de la IL1.⁽⁶⁾

Al unirse a su receptor activa las vías del factor nuclear-kB y de la proteína cinasa activada por mitógeno, lo que ocasiona una señalización pro inflamatoria. En la DITRA se observa una reducción de la actividad inhibitoria del antagonista del receptor de la IL-36, que resulta en un aumento de la respuesta pro inflamatoria.⁽⁷⁾

Se trata de una enfermedad poco frecuente, pero de difícil diagnóstico. Su baja prevalencia conspira contra un diagnóstico certero y precoz. Es importante tanto para el médico general como para el pediatra y el dermatólogo su conocimiento, pues 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 contribuye a mejorar la salud del paciente pediátrico.

Esta investigación tiene como objetivo describir los elementos esenciales para el diagnóstico del síndrome por déficit del antagonista en el receptor de la IL-36 (DITRA).

MÉTODOS

Se realizó una revisión de artículos publicados en las bases de datos PubMed, MEDLINE, SciELO, Scopus, Lilacs y BVS, acerca de los elementos clínicos y complementarios para el diagnóstico del síndrome por déficit del antagonista en el receptor de la IL-36 (DITRA). Se emplearon los descriptores: "síndrome por déficit del antagonista del receptor de la IL-36", " DITRA " y "Diagnóstico", en idioma inglés y español, a través de operadores booleanos *AND* y *OR*.

La búsqueda de información se centró en artículos publicados en el periodo desde 2015 hasta diciembre del 2022. Los criterios de selección fueron: revisiones sistémicas, meta-análisis, ensayos clínicos, guías de práctica clínica y revisiones bibliográficas. Se excluyó todo artículo que no hubiese sido publicado en alguna revista con revisión por pares, no mostrara el texto completo o poseyera una metodología poco explicada.

Se revisaron un total de 111 artículos, seleccionados mediante la revisión del resumen. De las publicaciones más pertinentes con el objeto de estudio, se realizó una lectura del texto completo y se incluyeron 30 artículos.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS Y SU CLASIFICACIÓN



Las enfermedades autoinflamatorias son un nuevo grupo de enfermedades raras, caracterizadas por una reacción inflamatoria aumentada, mediada por la activación del sistema inmunitario innato, que conduce a síntomas inflamatorios devastadores en varios sistemas. Aunque comparten algunos rasgos con las enfermedades autoinmunitarias, muestran características únicas como la periodicidad, la falta de participación de la inmunidad adaptativa, la proclividad a ser hereditarias y la etiología monogénica en la mayoría de ellas, lo que brinda la posibilidad de identificar el gen causante.

Se pueden distinguir tres grandes grupos:⁽⁸⁾

- Síndromes relacionados con el inflamosoma, que son los más frecuentes. El inflamosoma es un complejo citosólico multiproteico que, una vez ensamblado, tiene por objetivo generar la forma activa de caspasa-1 y esta a su vez generar la forma activa de las citosinas inflamatorias IL-1 β , IL-18 e IL-33. Los síndromes relacionados con el inflamosoma incluyen la FMF, el síndrome de fiebre periódica con hiper-IgD (HIDS) y los síndromes asociados a la criopirina (CAPS). En ellos, la interleucina-1 tiene un papel central y su bloqueo será crucial para el tratamiento.⁽⁹⁾
- Interferonopatías. Las interferonopatías comprenden un grupo diferenciado en las últimas clasificaciones. Se trata de un grupo en expansión caracterizadas por la alteración del control homeostático de las respuestas mediadas por interferón (IFN), como el síndrome de Aicardi-Goutieres.⁽¹⁰⁾
- Síndromes no relacionados con el inflamosoma. Aunque el inflamosoma representa el mayor avance en el conocimiento actual de la inmunidad innata y de las enfermedades autoinflamatorias. Se han descrito otros trastornos del sistema inmune innato, como el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), deficiencia del receptor de la IL-1 (DIRA), IL-36 (DITRA), dermatitis crónica atípica neutrofílica con lipodistrofia (CANDLE), desórdenes en la activación del NF- κ B (síndrome de Blau y querubismo) y en la activación de los macrófagos (querubismo).⁽¹¹⁾

DEFICIENCIA DEL ANTAGONISTA EN EL RECEPTOR DE LA INTERLEUCINA 36 (DITRA)

Es una enfermedad autosómica recesiva con manifestaciones clínicas que incluyen crisis de psoriasis pustulosa, fiebre, distrofia ungueal, artritis y colangitis.⁽¹²⁾

La familia de las interleucinas, ejerce roles importantes en la inmunidad innata y tienen la capacidad de estimular la inmunidad adaptativa. ¿Según su función biológica, se les dio una designación individual en la cual los ligandos son IL-36a, IL-36 β e IL-36 γ ?, agonistas del receptor heterodimérico IL-36R, identificado en 1996 como una proteína de 561 aminoácidos. Por su parte, el antagonista de este receptor es IL-36Ra.^(13,14)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL DÉFICIT DEL ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE LA INTERLEUCINA 36



En 1910, *von Zumbusch* describió el primer caso de psoriasis pustulosa generalizada, que puede aparecer con historia de una psoriasis vulgar previa o sin ella y se caracteriza por una erupción generalizada, con pústulas estériles y edema, lengua geográfica y distrofia ungular, dolor en la piel, ardor, sudoración y prurito, fiebre repentina alta de 40 a 42 °C, malestar general, fatiga, anorexia, elevación de la proteína C reactiva (PCR), leucocitosis, y alteraciones circulatorias, respiratorias o septicemia, que pueden amenazar la vida. En un tercio de los pacientes se desarrolla artritis, sobre todo en las articulaciones interfalángicas distales, pero también en las sacroilíacas.⁽¹⁵⁾ (Fig.)



Fig. A. Lesiones decamativas en la cara anterior de la pierna.
B. Alopecia generalizada.

También se encuentra disminución del calcio sérico, como resultado de la hipoalbuminemia, disfunción hepática e hipovolemia que conduce a una azoemia prerrenal. Esta psoriasis es episódica, sus síntomas pueden requerir tratamiento prolongado o remitir de forma espontánea, y suelen recurrir después de la exposición a factores precipitantes. En los niños, el pronóstico es por lo general bueno, a pesar de la morbilidad asociada con los episodios agudos.

Más del 70 % de los pacientes desarrollan la enfermedad durante la niñez, aunque puede presentarse a cualquier edad. Los factores desencadenantes incluyen infección, embarazo, hipocalcemia asociada con hipotiroidismo y medicamentos.⁽¹⁶⁾

En 85 % de los pacientes, la psoriasis de placas típicas precede la aparición de la psoriasis pustulosa generalizada, pero no de los casos de síndrome DITRA. El 25 % de infantes con psoriasis pustulosa tienen historia familiar de psoriasis, lo que sugiere un fuerte componente genético. En adultos, esta enfermedad es mucho menos común que la psoriasis en placas y tiene una prevalencia estimada de 0,1 % en la población general.⁽¹⁷⁾

La psoriasis pustulosa y la psoriasis en placas tienen locus de propensión HLA muy distintos, lo que sugiere que son dos categorías de enfermedad genéticas diferentes.⁽¹⁸⁾

Los fenotipos de déficit del antagonista en el receptor de la interleucina 36 podrían incluir psoriasis pustulosa generalizada, psoriasis pustulosa palmoplantar (palmar plantar pustulosis, PPP), acrodermatitis continua de Hallopeau (*Acrodermatitis Continua of Hallopeau, ACH*) y una erupción por medicamentos similar a la psoriasis pustulosa generalizada, llamada pustulosis exantemática generalizada aguda (*Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP*). Estas mismas mutaciones en el gen IL36RN se detectaron en pacientes con dichos trastornos.⁽¹⁹⁾

No obstante, y al no existir diferencia fenotípica entre los que tienen y los que no poseen la mutación, el análisis genético de estos casos es importante para el establecimiento y la aplicación de tratamientos específicos dirigidos a la señalización de la interleucina 36.⁽²⁰⁾

DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

El diagnóstico clínico de las enfermedades autoinflamatorias debe estar guiado por el reconocimiento de signos clínicos, presencia de reactante de fase aguda (durante y entre las crisis), patrón de herencia, edad de comienzo y origen étnico. Existen sets de criterios diagnósticos para diferentes EAI y scores para definir la probabilidad de enfermedad monogénica. Si bien las determinaciones genéticas son de enorme valor en el estudio de las enfermedades autoinflamatorias, no siempre son factibles o de fácil interpretación, y solo confirman el diagnóstico en un porcentaje de los pacientes.⁽²¹⁾

Las técnicas utilizadas incluyen las secuenciaciones Sanger y las de nueva generación, y se han definido recomendaciones estandarizadas para la indicación, estrategia, interpretación y reporte de los estudios de manera tal de disminuir su variabilidad.⁽²²⁾

El diagnóstico clínico del síndrome por déficit del antagonista en el receptor de la interleucina 36 debiera ser sospechado en todo paciente que presente:⁽²²⁾

- Aparición de primer episodio inflamatorio agudo durante la edad pediátrica.
- Episodios recurrentes de síntomas inflamatorios, durante un período mínimo de seis meses.
- Episodios inflamatorios agudos de duración superior a siete días.
- Miembros familiares afectados.

El diagnóstico definitivo se establece con la identificación de mutación en los genes que codifican para el antagonista del receptor de interleucina 36, que producen una deficiencia de este.

Numerosos estudios señalan algunos factores como posibles desencadenantes de crisis. La hipocalcemia puede desencadenar crisis, puesto que la vitamina D desempeña un papel importante en la proliferación y diferenciación de la epidermis.⁽²³⁾ Se ha descrito la asociación entre medicamentos y la DITRA, tal es el caso de: ampicilina, amoxicilina, quinolonas, cloroquina, sulfonamidas, terbinafina y diltiazem.^(24,25)



Wang y otros,⁽²⁶⁾ en su estudio en pacientes chinos, demostró que las infecciones pueden producir exacerbaciones de la enfermedad.

TRATAMIENTO DE LA DITRA

El tratamiento de individuos con síndrome por déficit del antagonista en el receptor de la interleucina 36 es difícil, dado que no existen ensayos clínicos ni guías de manejo. La respuesta a largo plazo con la terapia convencional de la psoriasis pustulosa generalizada (PPG), como son los retinoides, la fototerapia, la ciclosporina y el metotrexato, es pobre, y los pacientes requieren -por lo general- el uso de terapia biológica.⁽²⁷⁾

Otra modalidad terapéutica novedosa es la aféresis de absorción de granulocitos y monocitos (AGM). Es un sistema de extracción, filtrado y absorción celular. Se utiliza un sistema extracorpóreo vena-vena.⁽²⁸⁾ El bloqueo directo de la interleucina 36 es otra diana terapéutica interesante en el manejo del síndrome por déficit del antagonista en el receptor de la interleucina 36.^(29,30)

CONCLUSIONES

El síndrome por déficit del antagonista en el receptor de la IL-36 es una enfermedad autosómica recesiva, con manifestaciones clínicas que incluyen: crisis de psoriasis pustulosa, fiebre, distrofia ungueal, artritis y colangitis. Este síndrome es una enfermedad infrecuente.

El diagnóstico debe estar guiado por el reconocimiento de signos clínicos, presencia de reactante de fase aguda, patrón de herencia, edad de comienzo, origen étnico y estudio genético.

Fármacos monoclonales como los inhibidores de la IL-12/23 y de la IL-17 han sido exitosos en algunos pacientes y presentan un perfil de seguridad superior a los anti-TNF y los inhibidores de la IL-1, agentes que son utilizados de forma tradicional en esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Hospach T, Glowatzki F, Blankenburg F, Conzelmann D, Stirnkorb C, Müllerschön CH, et al. Scoping review of biological treatment of deficiency of interleukin-36 receptor antagonist (DITRA) in children and adolescents. *Pediatr Rheumatol* [Internet]. 2019;37(2):[aprox. 18 p.] . Access: 28/05/2022. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0338-1>
2. Gómez García F, Sanz Cabanillas JL, VigueraGuerra I, Isla Tejera B, Vélez García Nieto A, Ruano J. Scoping Review on Use of Drugs Targeting Interleukin 1 Pathway in DIRA and DITRA. *Dermatol Ther*



(Heidelb) [Internet]. 2018;8(1):539-56. Access: 28/05/2022. Available from:

<https://doi.org/10.1007/s13555-018-0269-7>

3. Zea Vera AF, Estupiñan Lopez FE, Cifuentes Burbano J, Vargas MJ, Bonelo A. Interleukin-36 Receptor Antagonist Deficiency (DITRA) with a Novel IL36RN Homozygous Mutation c.200G>T (P.Cys67Phe) in a Young Colombian Woman. J Clin Immunol [Internet]. 2019;39(7):261-3. Access: 28/05/2022. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00622-7>

4. Bozonnat A, Assan F, LeGoff J, Bourrat E, Bachelez H. SARS-CoV-2 infection inducing severe flare up of Deficiency of Interleukin Thirty-six (IL-36) Receptor Antagonist (DITRA) resulting from a mutation invalidating the activating cleavage site of the IL-36 receptor antagonist. J Clin Immunol [Internet]. 2021;41(4):1511-4. Access: 28/05/2022. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01076-6>

5. Guo J, Wang B, Zhang ZY. Rapid response to secukinumab in a 5-year-old with deficiency of the interleukin-36 receptor antagonist (DITRA) with severe scalp and nail involvement. Pediatric Dermatology [Internet]. 2021;38(5):1258-63. Access: 28/05/2022. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pde.14737>

6. Bonekamp N, Caorsi R, Viglizzo GM, de Graaf M, Minoia F, Grossi A, et al. High-dose ustekinumab for severe childhood deficiency of interleukin-36 receptor antagonist (DITRA). Annals of the Rheumatic Disease [Internet]. 2018;77(8):[aprox. 12 p.]. Access: 28/05/2022. Available from: <https://ard.bmj.com/content/77/8/1241.abstract>

7. Diaz A. Deficiency of the Interleukin-36 Receptor Antagonist (DITRA) and Generalized Pustular Psoriasis. Auto-Inflammatory Syndromes [Internet]. 2019;15(3):85-94. Access: 28/05/2022. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-96929-9_7

8. Bal E, Ching Lim A, Shen M, Douangpanya J, Madrange M, Gazah R, et al. Mutation in IL36RN impairs the processing and regulatory function of the interleukin-36-receptor antagonist and is associated with DITRA syndrome. Experimental dermatology [Internet]. 2017;28(10):[aprox. 15 p.]. Access: 28/05/2022. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/exd.13387>

9. Morgado Carrasco D, Podlipnik S, Mascaró JM. Woronoff Ring in Deficiency of Interleukin-36 Receptor Antagonist (DITRA). Dermatol Pract Concept [Internet]. 2020;10(1):e2020008. Access: 28/05/2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6936645/#>

10. Espíndola ACVD, Casimiro FMS, Pesquero JB, Magalhães RF. Extensive Deep Venous Thrombosis in a Patient with Interleukin-36 Receptor Antagonist Deficiency (DITRA): A Case Report. Archives of Clinical and Medical Case Reports [Internet]. 2019;3(2):600-4. Access: 28/05/2022. Available from: <https://fortunepublish.com/articles/extensive-deep-venous-thrombosis-in-a-patient-with-interleukin36-receptor-antagonist-deficiency-ditra-a-case-report.html>



11. Babic V, Moawad S, Bursztejn AC, Schmutz JC. DITRA syndrome in a Vietnamese patient: efficacy of etanercept. *European Journal of Dermatology* [Internet]. 2018;28(2):243-4. Access: 28/05/2022. Available from: https://www.jle.com/fr/revues/ejd/e-docs/ditra_syndrome_in_a_vietnamese_patient_efficacy_of_etanercept_311301/article.phtml
12. Po Han H, Tsen Fang T. Successful treatment of refractory juvenile generalized pustular psoriasis with secukinumab monotherapy: A case report and review of published work. *The Journal of Dermatology* [Internet]. 2018;45(11):1353-6. Access: 28/05/2022. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1346-8138.14636>
13. Castaño A, Velázquez MM. Psoriasis pustulosa generalizada: de la inmunopatogénesis a la clínica. *Revistas Ocolderma*. 2017;25(2):130-42. Acceso: 28/05/2022]. Disponible en: <https://mail.revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/download/9/7/>
14. Salik D, Zoghaib S, Dangoisse C, Sass U, Kolivras A, Soblet J, Vilain C. New variant in deficiency of interleukin-36 receptor antagonist syndrome (DITRA). *Int J Dermatol* [Internet]. 2021;60(1):899-900. Access: 28/05/2022. Available from: <https://doi.org/10.1111/ijd.15522>
15. Yachen W; Zhenhua Z; Zigang X. Research progress of deficiency of interleukin-36 receptor antagonist and cutaneous sterile pustulosis. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics* [Internet]. 2021;(24):1598-600. Access: 28/05/2022. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-908021>
16. Watanabe S, Iwata Y, Fukushima H, Saito K, Tanaka Y, Hasegawa Y, et al. Neutrophil extracellular traps are induced in a psoriasis model of interleukin-36 receptor antagonist-deficient mice. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(3):20149. Access: 28/05/2022. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76864-y>
17. Buhl AL, Wenzel J. Interleukin-36 in infectious and inflammatory skin diseases. *Front. Immunol* [Internet]. 2019;10:1-11. Access: 28/05/2022. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01162>
18. Di Domizio J, Gilliet M. Psoriasis caught in the NET. *J. Invest. Dermatol* [Internet]. 2019;139(4):1426-9. Access: 28/05/2022. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=31230639
19. Fujii A, Ohnishi H, Seishima M. Generalized Pustular Psoriasis With IL-36 Receptor Antagonist Mutation Successfully Treated With Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis Accompanied by Reduced Serum IL-6 Level. *Therapeutics Apheresis* [Internet]. 2018;22(1):992-3. Access: 28/05/2022. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1744-9987.12596>



20. Bachelez H. Pustular psoriasis and related pustular skin diseases. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2018;173(3):614-8. Access: 28/05/2022. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.16232>
21. Sbidian E, Madrange M, Viguier M, Salmona M, Duchatelet S, Hovnanian A, et al. Respiratory virus infection triggers acute psoriasis flares across different clinical subtypes and genetic backgrounds. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2019;181(6):1204-1306. Access: 28/05/2022. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.18203>
22. Hashkes PJ, Barron KS, Laxer RM. Clinical Approach to the Diagnosis of Autoinflammatory Diseases. In: Hashkes P, Laxer R, Simon A. (eds) *Textbook of Autoinflammation*. London: Springer; 2019. p. 203–23. Access: 28/05/2022. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-98605-0_11
23. Mahil SK, Barker JN, Capon F. Pustular Forms of Psoriasis Related to Autoinflammation. In: Hashkes P, Laxer R, Simon, A. (eds) *Textbook of Autoinflammation*. London: Springer; 2019. p. 471–84. Access: 28/05/2022. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-98605-0_26
24. Gulmus S, Berard R, Demirkaya E. Rare Monogenic Causes of Periodic Fevers. In: Cimaz R. (eds) *Periodic and Non-Periodic Fevers. Rare Diseases of the Immune System*. London: Springer; 2020. p. 257–72. Access: 28/05/2022. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-19055-2_15
25. Viguier M, Allez M, Zagdanski AM, Bertheau P, Kerviler E, Rybojad M, et al. High frequency of cholestasis in generalized pustular psoriasis: Evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract. *Hepatology* [Internet]. 2004;40(4):452-8. Access: 28/05/2022. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20305>
26. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JNB, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - Results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*. 2007;157(6):989-96. Access: 28/05/2022. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08156.x>
27. De la Rosa Santana J, Calas Torres J. Enfermedades autoinflamatorias. Un reto para el pediatra. *Rev Estud HolCien* [Internet]. 2021;2(1):[aprox. 3 p.]. Acceso: 28/05/2022. Disponible en: <http://www.revholicien.sld.cu/index.php/holicien/article/view/69>
28. Wang Q, Zhang L, Liu W. Clinical features of von Zumbusch type of generalized pustular psoriasis in children: A retrospective study of 26 patients in southwestern China. *An Bras Dermatol*. 2017;92(1):319-22. Access: 28/05/2022. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175536>
29. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2020;109(5):[aprox. 13 p.]. Access: 28/05/2022. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841120300329>



30. Di W, Min S, Qingping Y. Cutaneous manifestations of auto inflammatory diseases. *Rheumatology and Immunology Research* [Internet]. 2021;2(4):34-56. Access: 28/05/2022. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.2478/rir-2021-0030/html>
31. Kumar Katakam B, Munisamy M, Rao TN, Chiramel MJ, Panda M, Gupta S, et al. Recommendations for Management of Childhood Psoriasis. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2021;12(1):S71-S85. Access: 28/05/2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8664175/#>

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Contribuciones de los autores

Yanet Romero Reinaldo: Conceptualización, metodología, supervisión, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Santa Yarelis Gómez Conde: Conceptualización, investigación, redacción-borrador original, administración del proyecto, supervisión.

Laydenis María del Toro Ravelo: Investigación, curación de datos, redacción-revisión y edición.

Kerly González Gómez: Metodología, curación de datos, redacción-revisión y edición.

Henry Álvarez Cruz: Recursos, software, validación, visualización.

Recibido: 11/10/2022.

Aprobado: 26/10/2022.

