

## 1. QUÉ ES SÍNDROME DE BLAU/SARCOIDOSIS JUVENIL

### 1.1 ¿En qué consiste?

El síndrome de Blau es una enfermedad genética heredada de forma autosómica dominante. Los pacientes sufren una triada clínica de erupción cutánea, artritis y uveítis (inflamación del iris en el ojo). Pueden verse afectados otros órganos y presentar fiebre intermitente. El síndrome de Blau es el término que se utiliza para las formas familiares de la enfermedad pero también pueden producirse formas esporádicas que se conocen como sarcoidosis de inicio precoz (SIP), con semejanza clínica.

### 1.2 ¿Es muy frecuente?

Su frecuencia se desconoce. Es una enfermedad muy rara que se inicia en la infancia, generalmente antes de los 5 años de edad y que empeora si no se trata. Desde su descubrimiento se diagnostica con más frecuencia, lo que permitirá un cálculo más exacto de la prevalencia e historia natural.

### 1.3 ¿Cuáles son las causas de la enfermedad?

El síndrome de Blau es una enfermedad genética. El gen responsable se llama NOD2 (sinónimo con CARD15), que codifica para una proteína con una función en la respuesta del sistema inmune. Si este gen es portador de una mutación, como ocurre en el síndrome de Blau, la proteína no funciona correctamente y los pacientes presentan inflamación crónica con formación de granulomas en varios tejidos y órganos del cuerpo. Los granulomas son grupos de células características asociadas con la inflamación que pueden alterar el normal funcionamiento de diversos tejidos y órganos.

### 1.4 ¿Es hereditaria?

Se hereda como una enfermedad autosómica dominante (lo que significa que no está ligada al sexo y que al menos un padre debe mostrar síntomas de la enfermedad). Este tipo de transmisión significa que, para tener el síndrome de Blau, una persona necesita solamente un gen mutado, ya sea del padre o de la madre. En la SIP, la forma esporádica de la enfermedad, la mutación surge en el paciente por sí mismo, por lo tanto, los dos padres son sanos. Si un paciente es portador del gen, sufrirá la enfermedad. Si un paciente tiene el síndrome de Blau, existe un 50 % de posibilidades de que su hijo o hija la padezca.

### 1.5 ¿Por qué mi hijo tiene esta enfermedad? ¿Puede prevenirse?

El niño tiene la enfermedad porque porta el gen que causa el síndrome de Blau. En la actualidad, la enfermedad no puede prevenirse, pero los síntomas pueden tratarse.

## **1.6 ¿Es infecciosa?**

No.

## **1.7 ¿Cuáles son los principales síntomas?**

Los principales síntomas de la enfermedad son la tríada clínica de dermatitis, artritis y uveítis. Los síntomas iniciales de la piel comprenden desde un exantema típico, con lesiones pequeñas y redondeadas de color variable, rosa pálido a bronceado, hasta un eritema intenso. Durante el transcurso de los años, la erupción aumenta y disminuye. La artritis es la manifestación más frecuente, iniciándose en la primera década de la vida. Al inicio, se observa inflamación articular con movilidad limitada. Con el tiempo, puede dar lugar a limitación del movimiento, deformidades y erosiones. La uveítis es la manifestación más peligrosa, ya que suele estar asociada con complicaciones como cataratas, aumento de la presión intraocular y puede producir una disminución de la visión o ceguera irreversible si no se trata. Además, la inflamación granulomatosa puede afectar a otros órganos, causando también síntomas específicos como una menor funcionalidad de los pulmones o riñones, aumento de la presión arterial o fiebre recurrente.

## **1.8 ¿La enfermedad es igual en todos los niños?**

La enfermedad no es igual en todos los niños. Además, el tipo y la intensidad de los síntomas pueden cambiar a medida que el niño crece. La enfermedad progresa si no se trata y en consecuencia los síntomas evolucionarán.

## **2. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

### **2.1 ¿Cómo se diagnostica?**

En general, se sigue el siguiente enfoque para el diagnóstico del síndrome de Blau: a) Sospecha clínica: debe considerarse el síndrome de Blau cuando un niño presenta una combinación de síntomas (articulación, piel, ojos) o la tríada típica habitual. Hay que realizar una investigación detallada en los antecedentes familiares, ya que esta enfermedad es muy rara y se hereda de forma autosómica dominante. b) Demostración de granulomas: para realizar el diagnóstico del síndrome de Blau/SIP, es esencial la presencia de granulomas típicos en el tejido afectado. Los granulomas pueden observarse en una biopsia de la lesión cutánea o de una articulación inflamada. Es necesario excluir otras causas de la inflamación granulomatosa (tuberculosis, deficiencia del sistema inmune u otras enfermedades inflamatorias como algunas vasculitis) mediante un correcto examen clínico, análisis de sangre e imágenes como radiografías o resonancias magnéticas. c) Análisis genético: en el último par de años, ha sido posible realizar un análisis genético de los pacientes para determinar la presencia de mutaciones responsables del desarrollo del síndrome de Blau/SIP.

## **2.2 ¿Cuál es la importancia de los análisis?**

a) Biopsia de piel: una biopsia de piel significa la extracción de un pequeño fragmento de tejido de la piel y es muy fácil de realizar. Si la piel muestra granulomas, el diagnóstico del síndrome de Blau se realiza tras la exclusión de otras enfermedades que están asociadas con formación de granulomas.

b) Análisis de sangre: los análisis de sangre son importantes para excluir otras enfermedades relacionadas con la inflamación granulomatosa (como las deficiencias inmune o la enfermedad de Crohn). También son importantes para ver la extensión de la inflamación y evaluar la afectación de otros órganos (como los riñones o el hígado).

c) Prueba genética: la única prueba que confirma de forma inequívoca el diagnóstico del síndrome de Blau es una prueba genética que muestra la presencia de una mutación en el gen NOD2.

## **2.3 ¿Puede tratarse o curarse?**

No puede curarse pero puede tratarse con fármacos que controlan la inflamación en las articulaciones, los ojos y los órganos afectados. El tratamiento farmacológico tiene como objetivo controlar los síntomas y detener la progresión de la enfermedad.

## **2.4 ¿Cuáles son los tratamientos?**

En la actualidad, no existen evidencias por lo que respecta al tratamiento óptimo para el síndrome de Blau/SIP. Las manifestaciones clínicas leves suelen tratarse con antiinflamatorios no esteroideos, mientras que las manifestaciones clínicas severas son manejadas con corticosteroides sistémicos. Los inmunosupresores como metotrexate o ciclosporina y la terapia biológica como los medicamentos anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF alfa) como infliximab, etanercept o adalimumab; o anti-Interleucina- 1 (anti IL-1) como anakinra, han reportado buena respuesta clínica, especialmente en pacientes con uveítis de difícil manejo o bien cuando existe afectación en órganos internos.

## **2.5 ¿Cuáles son los efectos secundarios del tratamiento farmacológico?**

Los efectos adversos más frecuentes que se observan con el metotrexate son las náuseas y el malestar abdominal el día que el paciente lo toma. Es necesario realizar análisis de sangre para supervisar la función hepática y el número de glóbulos blancos. Los corticosteroides están asociados con posibles efectos secundarios como aumento de peso, inflamación de la cara y cambios de humor. Si se recetan corticosteroides durante un periodo prolongado, pueden ocasionar inhibición del crecimiento, osteoporosis, hipertensión arterial y diabetes. Las drogas biológicas son fármacos recientes y pueden asociarse con un mayor riesgo de infección, activación de la tuberculosis y posible desarrollo de enfermedades neurológicas y otras enfermedades del sistema inmune. Se ha comentado un posible riesgo de desarrollo de neoplasias, aunque en la actualidad no existen datos estadísticos que demuestran un aumento del riesgo de neoplasias al tomar estos fármacos.

## **2.6 ¿Cuánto tiempo debería durar el tratamiento?**

En la actualidad, no se dispone de datos que apoyen la duración óptima del tratamiento. Es esencial controlar la inflamación para evitar el daño articular, la pérdida de visión o el daño a otros órganos.

## **2.7 ¿Existe algún tratamiento no convencional o complementario?**

No existen evidencias referentes a este tipo de tratamientos para el síndrome de Blau/SIP. 2.8 ¿Qué tipo de revisiones periódicas son necesarias? El reumatólogo pediatra debe ver a los niños de forma regular (al menos 3 veces al año) para supervisar el control de la enfermedad y ajustar el tratamiento médico. También es importante acudir a visitas regulares del oftalmólogo, con una frecuencia que depende de la intensidad y de la evolución de la inflamación ocular. Los niños que están en tratamiento deben someterse a análisis de sangre y orina al menos dos veces al año.

## **2.9 ¿Durante cuánto tiempo tendrá la enfermedad?**

Es una enfermedad que puede dar síntomas durante toda la vida. Sin embargo, la actividad de la enfermedad suele fluctuar a lo largo del tiempo.

## **2.10 ¿Cuál es el pronóstico a largo plazo (evolución prevista y desenlace) de la enfermedad?**

Se dispone de datos limitados referentes al pronóstico a largo plazo. Se ha seguido a algunos niños durante más de 20 años y han alcanzado un crecimiento casi normal, un desarrollo psicomotor normal y una buena calidad de vida con el tratamiento médico.

## **2.11 ¿Es posible curarse completamente?**

No, porque es una enfermedad genética. Sin embargo, un buen tratamiento y seguimiento médico proporcionará a la mayoría de los pacientes una buena calidad de vida. Existen diferencias en la gravedad y en la progresión de la enfermedad entre los pacientes con síndrome de Blau, de modo que, en la actualidad, es imposible predecir la evolución de la enfermedad para un paciente en concreto.

## **3. VIDA COTIDIANA**

### **3.1 ¿Cómo puede afectar la enfermedad a la vida cotidiana del niño y de su familia?**

El niño y su familia pueden experimentar diversos problemas antes de que se diagnostique la enfermedad. Una vez realizado el diagnóstico, el niño necesitará visitar a los médicos (un reumatólogo pediatra y un oftalmólogo) de forma regular para supervisar la actividad de la enfermedad y ajustar el tratamiento médico. Los niños con una afectación articular complicada pueden necesitar kinesiología.

### **3.2 ¿Qué ocurre con la escuela?**

La evolución crónica de la enfermedad puede interferir con la asistencia a la escuela y el rendimiento académico. Un buen control de la enfermedad es esencial para permitir la asistencia

a la escuela. La información acerca de la enfermedad en la escuela será útil, en especial para aconsejar sobre la actitud a tomar en caso de síntomas.

### **3.3 ¿Qué ocurre con los deportes?**

Se debe animar a los pacientes con síndrome de Blau para que practiquen deportes. De acuerdo al compromiso que presenten será la elección del deporte a practicar. 3.4 ¿Qué ocurre con la dieta? No existe ninguna dieta específica. Sin embargo, los niños que toman corticosteroides deben evitar el exceso de comida dulce y salada.

### **3.5 ¿Puede influir el clima en la evolución de la enfermedad?**

No.

### **3.6 ¿Puede vacunarse al niño?**

Cuando el niño se encuentre en tratamiento con corticosteroides, metotrexato o inhibidores del TNF- $\alpha$ , el niño puede vacunarse excepto con vacunas con microorganismos vivos atenuados.

### **3.7 ¿Qué ocurre con la vida sexual, el embarazo y la anticoncepción?**

Los pacientes con síndrome de Blau no presentan problemas de fertilidad como consecuencia de la enfermedad. Si están recibiendo tratamiento con metotrexato, deben emplearse métodos anticonceptivos adecuados, ya que el fármaco puede tener efectos secundarios sobre el feto. No existen datos de seguridad en referencia a los inhibidores del TNF- $\alpha$  y el embarazo, de modo que las pacientes que deseen quedarse embarazadas tienen que dejar de tomar estos medicamentos. Como regla general, es mejor planificar un embarazo y adaptar de antemano el tratamiento, proponiendo un seguimiento adaptado a la enfermedad.