

Enfermedades autoinflamatorias en pediatría

Autoinflammatory diseases in pediatrics

Dra. Silvia M. Meiorin^a, Dra. Graciela Espada^a y Dr. Carlos Rosè^b

RESUMEN

Los síndromes autoinflamatorios monogénicos están causados por mutaciones en los genes que codifican proteínas que tienen un papel fundamental en la regulación de la respuesta inflamatoria. Debido a su origen genético, suelen iniciarse en la niñez. Clínicamente se caracterizan por episodios recurrentes de inflamación sistémica (fiebre junto con diferentes manifestaciones clínicas, como exantema, serositis o artritis), asociados a la elevación de los reactantes de fase aguda. Durante los intervalos asintomáticos, se alcanza el bienestar clínico y la normalización de los parámetros inflamatorios. La amiloidosis representa una grave complicación a largo plazo. Se analizará la presentación clínica y las estrategias terapéuticas de estas enfermedades en pediatría.

Palabras clave: enfermedades autoinflamatorias hereditarias, fiebres periódicas hereditarias, inflamomas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.237>

Los síndromes autoinflamatorios incluyen enfermedades secundarias a mutaciones en genes codificantes de proteínas que cumplen un papel clave en la regulación de la respuesta inflamatoria. Debido a su naturaleza genética, la mayoría tienen un inicio temprano, en algunos casos dentro de las primeras horas de vida, mientras que muy rara vez comienzan en la edad adulta. Debido a su baja frecuencia y a su reciente identificación, es habitual el retraso en el diagnóstico.^{1,2}

Clínicamente, la mayoría de los pacientes presentan episodios recurrentes de inflamación sistémica, consistentes en fiebre, asociada a reactantes de fase aguda elevados y diversas manifestaciones clínicas, como serositis, artritis y exantema, separados por intervalos sin síntomas, con la recuperación del bienestar físico y la normalización de los parámetros de laboratorio.^{1,2}

Las características clínicas son similares a las de las infecciones o

las enfermedades autoinmunitarias; sin embargo, no hay evidencia de patógenos, autoanticuerpos o células T antígeno-específicas. El avance en la comprensión de las bases moleculares y celulares de la inmunidad innata permitió reconocer la distinción entre enfermedad autoinmunitaria y autoinflamatoria. Desde el punto de vista patogénico, ambas se caracterizan por la activación crónica del sistema inmunitario, que eventualmente conduce a la inflamación tisular en un huésped genéticamente predispuesto. Sin embargo, los efectores de daño son diferentes en los dos grupos de enfermedades: en las autoinflamatorias, el sistema inmunitario innato directamente causa inflamación, mientras que en las autoinmunitarias, el sistema innato activa al adaptativo que, a su vez, es el responsable de la inflamación.³⁻⁵

Inflamasoma

Los patógenos y las señales de peligro son reconocidos por receptores de patrones (TLR-NLR), los cuales activan diferentes cascadas de señalización que conducen a la respuesta inflamatoria. Uno de ellos, NALP3, es de particular interés porque forma el andamiaje central de una proteína compleja denominada inflamomasoma. El inflamomasoma es una plataforma molecular responsable de la activación de las citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18. La activación de la proteína NALP3 por diferentes agonistas despliega esta molécula y permite su ensamblaje con otros componentes del inflamomasoma (cardinal, ASC y procaspasa 1). Esta oligomerización del inflamomasoma induce la degradación de la procaspasa 1 a su forma activa, lo que

a. Servicio de Reumatología. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". Argentina

b. Nemours/Alfred I. duPont Hospital for Children. Delaware, Estados Unidos.

Correspondencia:

Dra. Silvia Mónica Meiorin: smeiorin@hotmail.com

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 21-1-2013

Aprobado: 1-2-2013

da lugar a la generación de IL-1 β activa desde su precursor inactivo pro-IL1 β . Esta citocina se libera del citoplasma y desencadena una respuesta inflamatoria, que incluye la producción de reactantes de fase aguda por el hígado, induce fiebre (a través del centro termorregulador en el hipotálamo), estimula la activación de linfocitos y neutrófilos, y también actúa sobre el hueso estimulando su resorción y el daño del cartílago. Cuando las proteínas reguladoras del inflammasoma se encuentran mutadas alteran el normal funcionamiento de este, lo que conduce a un estado anormal de hiperinflamación.⁶⁻⁸

Debido a la identificación de nuevos genes y proteínas disfuncionales, el espectro y el reconocimiento de los síndromes autoinflamatorios se hallan en constante expansión (Tabla 1).

Fiebres periódicas hereditarias

Fiebre mediterránea familiar

Es la más frecuente de las enfermedades autoinflamatorias, de herencia autosómica recesiva relacionada con mutaciones en el

gen MEFV (fiebre mediterránea), que codifica la proteína pirina, la cual tiene una función reguladora sobre el inflammasoma. La presencia de la proteína mutada favorecería el ensamblaje del inflammasoma y permitiría la liberación masiva de IL-1 β .⁸ Esta enfermedad tiene una típica distribución étnica y predomina en turcos, judíos no askenazíes, árabes y armenios, pero también se presenta en poblaciones del norte de África y del Mediterráneo oriental. Entre los dos primeros la frecuencia de portadores de mutaciones es muy alta y varía de 1:3 a 1:6.^{1,2}

En más del 60% de los casos, la enfermedad se inicia antes de los 5 años de edad y para los 20 años el 90% de los pacientes ya han presentado manifestaciones clínicas.⁹ Los episodios de fiebre son breves (1 a 3 días), casi siempre asociados a dolor peritoneal o pleural debido a la aparición de serositis. El 75% de los pacientes presentan oligoartritis asimétrica y no destructiva, mientras que un eritema de tipo erisipela sobre el tobillo o el dorso del pie es un hallazgo infrecuente, pero altamente sugestivo de la enfermedad. Puede observarse mialgia durante el episodio febril,

TABLA 1. Enfermedades autoinflamatorias. Clasificación, genes y modelo de transmisión

	Enfermedad	Gen (cromosoma)	Proteína	Transmisión
Fiebres periódicas	Fiebre mediterránea familiar	MEFV 16p13.3	Pirina	Autosómica recesiva
	Deficiencia de mevalonato-cinasa	MVK 12q24	Mevalonato-cinasa	Autosómica recesiva
	Síndrome periódico asociado al receptor de TNF	TNFRSF1A 12p13	Receptor TNF p55	Autosómica dominante
Criopirinopatías	Síndrome autoinflamatorio familiar por frío. Síndrome de Muckle-Wells.	CIAS1 1q44	Criopirina	Autosómica dominante
	Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal			
Trastornos granulomatosos	Síndrome de Blau	CARD15/NOD2 16q12	NOD2	Autosómica dominante
Trastornos piógenos	Síndrome PAPA	PSTPIP1 15q24-q25.1	PSTPIP1	Autosómica dominante
	Síndrome DIRA	IL1RN 2q	Antagonista del receptor de IL-1	Autosómica recesiva

PAPA: síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné.

DIRA: síndrome de deficiencia del antagonista.

y rara vez prolongarse con una duración de 6 semanas. Las manifestaciones neurológicas son infrecuentes en la niñez.^{1,2,9} Se ha comunicado una mayor frecuencia de vasculitis (púrpura de Schoenlein- Henoch, panarteritis nudosa y enfermedad de Behçet), como también nefropatía por IgA y glomerulonefritis proliferativa difusa.¹⁰ Durante los episodios febriles se observa neutrofilia y elevación de los reactantes de fase aguda.

La complicación a largo plazo más grave es la amiloidosis, cuya manifestación más común es la proteinuria, y eventualmente falla renal, que se observa después de un tiempo variable del curso de la enfermedad.

La mayoría de las mutaciones se localizan en el exón 10,¹¹ en particular las alteraciones moleculares fundadoras, como V726A, M694V, M694I y M608I. La presencia de la mutación M694V se ha asociado a una enfermedad más grave y, en particular, a la aparición de amiloidosis; sin embargo, esta asociación no está presente en todas las poblaciones.¹²

El tratamiento de elección es la colchicina,¹³ en dosis de 1 mg/día en los adultos, hasta un máximo de 2 mg/día en los que no responden. En los niños menores de 5 años, la dosis inicial es < 0,5 mg/día.

El uso de colchicina reduce en gran medida la incidencia de amiloidosis y previene la recurrencia de los ataques de la enfermedad. En la era precolchicina, la prevalencia de amiloidosis era de 60% a 80%.¹ En las dos terceras partes de los pacientes los episodios febriles remiten por completo, mientras que en un 20% a 30% hay una mejoría significativa, con reducción de su frecuencia y gravedad. Un pequeño porcentaje (5% a 10%) no responde a la medicación, debido principalmente a la baja adherencia al tratamiento. Los tratamientos biológicos, los bloqueantes de TNF- α y especialmente los inhibidores de IL-1 son una alternativa para los pacientes refractarios a la colchicina o con intolerancia a ella, y también en el caso de complicaciones (amiloidosis) o asociación con vasculitis.^{14,18}

Fiebre periódica asociada a deficiencia de mevalonato-cinasa

Se la reconoce también con el nombre de síndrome de hiper-IgD, puesto que ese hallazgo se asoció inicialmente al desarrollo de esta forma clínica. Predomina en las poblaciones del norte de Europa, principalmente Holanda y Francia. Es de herencia autosómica recesiva vinculada

a mutaciones en el gen que codifica la enzima mevalonato-cinasa, esencial en la vía de la síntesis del colesterol y de los isoprenoides, que participan en diferentes procesos celulares.^{1,2} Su actividad disminuida y, por ende, la deficiencia de los factores finales de esta vía, causaría un incremento en la secreción de IL-1 β .¹⁹ Esta enfermedad no constituye una inflamomopatía propiamente dicha, ya que la enzima mevalonato-cinasa no forma parte de esa estructura.

Suele iniciarse en el primer año de vida y muchas veces los episodios son desencadenados por las inmunizaciones. La fiebre comienza de manera abrupta, dura 4 a 6 días y se acompaña de irritabilidad, dolor abdominal, vómitos y diarrea. Es frecuente la aparición de linfadenopatías y esplenomegalia. Las manifestaciones mucocutáneas son comunes e incluyen máculas eritematosas, lesiones urticarianas y aftas bucales. Predominan las artralgiás sobre la artritis simétrica. Los brotes de la enfermedad recurren cada dos meses aproximadamente.²⁰⁻²¹ Los síntomas suelen aliviarse con el desarrollo, pero pueden progresar en la edad adulta. La amiloidosis como complicación se describió rara vez.^{22,23} Durante los ataques se observa neutrofilia y aumento de los parámetros inflamatorios. Los valores séricos elevados de IgD (>100 UI/mL), tanto de manera basal como durante los ataques, se consideraban en el pasado un marcador de la enfermedad.²⁰ También se comunica un aumento concomitante de IgA. Durante los episodios febriles hay un incremento de la excreción de ácido mevalónico en la orina.

La mutación más común en el gen MVK es la variante V377I, habitualmente asociada a un fenotipo leve.

Los ataques febriles suelen responder notablemente a la administración de un curso corto de corticosteroides (metilprednisona 1 mg/kg/día); sin embargo, dada la alta frecuencia de las crisis, algunos pacientes requieren tratamiento continuo. En estas circunstancias, el uso de fármacos biológicos (etanercept, inhibidores de IL-1) ha permitido controlar la recurrencia de los ataques en algunos informes anecdóticos.^{14,21,24,27} Otros tratamientos, como talidomida, colchicina y simvastatina, no mostraron eficacia.^{28,29}

Síndrome autoinflamatorio asociado al receptor de TNF (TRAPS)

Es un trastorno de herencia autosómica dominante causado por mutaciones en el receptor de TNF, codificado por el gen TNFRSF1A. Afecta

mayormente a personas del norte europeo, si bien se lo describió en casi todos los grupos étnicos.¹ La mitad de las mutaciones relacionadas con la enfermedad dan lugar a sustituciones de aminoácidos en los dominios ricos en cisteína del receptor TNF maduro, produciendo cambios en la estructura terciaria de este. Estas mutaciones muestran mayor penetrancia con un fenotipo y un curso más graves de la enfermedad. Por el contrario, las mutaciones como R92Q y P46L se asocian a menor penetrancia y a un curso más leve.^{1,30}

En condiciones normales, la activación del receptor TNF por TNF causa la activación de una proteasa que permite el desprendimiento del receptor de la superficie celular. Este proceso produce una disminución de la señalización celular del TNF, y el receptor desprendido puede unirse a TNF libre y limitar la respuesta inflamatoria. En los pacientes afectados por el síndrome, hay un defecto del desprendimiento del receptor que produce una continua señalización por TNF que deviene en una respuesta inflamatoria.^{30,31}

Otros mecanismos involucrados señalan que el receptor mutado es retenido en el retículo endoplásmico en vez de tener un tráfico normal hacia la superficie de la célula, donde podría activar señales estimuladoras o inducir estrés intracelular y tal vez la activación del inflammasoma. Todos ellos ocasionan el estado hiperinflamatorio característico de los pacientes con TRAPS.^{30,31}

Comienza en la edad pediátrica, con fiebre prolongada de 1 a 3 semanas, con intervalos sin síntomas de duración variable. Son frecuentes el dolor abdominal y torácico debido a la inflamación de las serosas y la erupción macular migratoria que aparece en el torso o las extremidades. Estas lesiones son dolorosas y calientes, y cuando afectan los miembros se asocian a mialgias debido al desarrollo de una fascitis monocítica subyacente. También pueden observarse placas o parches anulares. La afectación ocular se caracteriza por edema periorbitario y conjuntivitis. Las artralgias y la artritis comprometen las grandes articulaciones. Los ataques se asocian a un aumento de los parámetros inflamatorios, incluido el nivel de amiloide A sérico (SAA). La elevación persistente de SAA y PCR en los intervalos asintomáticos denota un curso subcrónico de la enfermedad. La amiloidosis renal representa la complicación más grave a largo plazo (prevalencia 14% a 25%).^{1,2}

Los episodios febriles responden satisfactoriamente al tratamiento con metilprednisona, pero la duración prolongada de los ataques y el curso crónico tornan a los pacientes dependientes de los esteroides. La toxicidad asociada limita su uso; en estos casos se ha comunicado la utilización de agentes biológicos, con diferentes respuestas.^{14,33,35} Mientras que el etanercept ha sido útil para prevenir los brotes de la enfermedad y para el tratamiento de la amiloidosis en algunos pacientes,³³ los anticuerpos monoclonales anti-TNF (adalimumab, infliximab) se han asociado a un agravamiento de la enfermedad.^{14,36} Para los pacientes en quienes la terapia anti-TNF no es eficaz para controlar la inflamación, otras alternativas, como los bloqueantes de IL-1, obtienen una excelente respuesta.^{14,37,38}

Criopirinopatías

Son trastornos autosómicos dominantes caracterizados por diferentes mutaciones en un solo gen CIAS1 (también conocido como NALP-3 o PYPAF1), que codifica una proteína llamada criopirina. Las criopirinopatías agrupan tres entidades: el síndrome autoinflamatorio familiar por frío o urticaria familiar por frío, el síndrome de Muckle-Wells y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID, de acuerdo a sus siglas en inglés), que representan un espectro clínico de menor a mayor gravedad respectivamente.

La criopirina es miembro de la subfamilia de proteínas citoplasmáticas NALP y constituye el andamiaje del denominado inflammasoma. Ante la presencia de determinados estímulos, se oligomeriza y se une a la proteína adaptadora ASC. Esta asociación activa directamente a la enzima caspasa 1, la cual convierte pro-IL-1 β en su forma madura IL-1 β . Así, el inflammasoma activado induce la liberación masiva de esta citocina proinflamatoria y lleva a un estado de hiperinflamación.^{1,2,8}

La urticaria familiar por frío es la forma más leve de criopirinopatía y se caracteriza por fiebre de corta duración y exantema urticariano, de menos de 24 horas de duración, inducido por la exposición al frío. Son comunes las artralgias, la conjuntivitis, y también la cefalea, las náuseas, la transpiración y el cansancio.³⁹

Los pacientes con el síndrome de Muckle-Wells tienen episodios recurrentes de fiebre y urticaria desde la infancia. El cuadro clínico es similar al de la urticaria familiar, pero no

estrictamente desencadenado por el frío. Durante el curso de la enfermedad puede aparecer sordera neurosensorial y artritis.³⁹

La enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal representa el fenotipo más grave; aparece en las primeras semanas de vida, con una erupción similar a la urticaria. Los niños afectados tienen una facies típica y semejante, caracterizada por prominencia frontal, nariz en silla de montar e hipoplasia mediofacial. Desarrollan artritis y sobrecrecimiento óseo, que predomina en las rodillas y las extremidades distales de las manos y los pies. Las manifestaciones del SNC incluyen meningitis aséptica, atrofia cerebral, aumento en la presión del LCR, sordera neurosensorial, papiledema crónico y pérdida de la visión.^{39,40} Tienen una elevación persistente de los reactantes de fase aguda, leucocitosis y anemia.

El papel clave de la criopirina en la liberación de la IL-1 β sugiere el criterio racional de implementar terapias anti-IL-1. Su administración (anakinra, canakinumab, rilonacept) muestra un efecto marcado sobre el control de las manifestaciones inflamatorias clínicas y de laboratorio. Si bien la eficacia es sostenida, para los fenotipos más graves se requieren reajustes en las dosis.^{14,41,44} En algunos casos se ha logrado mejorar, o al menos estabilizar, la progresión del daño en el SNC, ocular y auditivo.⁴⁵

Trastornos piógenos

Síndrome PAPA

PAPA es el acrónimo en inglés (*pyogenic arthritis pustulosis acne*) del síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné quístico. La oligoartritis suele comenzar en la niñez temprana y se caracteriza por episodios recurrentes inflamatorios que semejan una artritis séptica y provoca la acumulación de material neutrofílico piógeno en las articulaciones afectadas, que destruyen el cartílago y la sinovial. Los cultivos son estériles. Las manifestaciones dérmicas también son episódicas y recurrentes, se inician en la segunda década de la vida y se caracterizan por lesiones ulcerativas de la piel, principalmente en los miembros inferiores, similares al pioderma gangrenoso.^{1,2} Se han identificado hasta el momento tres mutaciones relacionadas con la enfermedad en el gen CD2BP1, el cual sintetiza a la proteína homónima.⁴⁶ Se propone que la proteína mutada muestra una mayor afinidad por unirse con la proteína pirina, lo que conduce a un aumento de la susceptibilidad a la inflamación. Las manifestaciones clínicas

suelen responder a los corticosteroides orales; sin embargo, para los pacientes resistentes a estos fármacos se ha observado mejoría con el tratamiento con anti-IL-1 y bloqueantes TNF.^{14,46,48} Es la enfermedad autoinflamatoria más difícil de controlar clínicamente.

Síndrome de deficiencia del antagonista del receptor de interleucina 1

Es un síndrome autosómico recesivo recién identificado, debido a la deficiencia del antagonista del receptor de IL-1, de inicio en el período neonatal con osteomielitis multifocal, periostitis y pustulosis. La elevación de los reactantes de fase aguda se observa desde el nacimiento. Los pacientes exhiben mutaciones homocigotas en el gen IL1RN. Como resultado de estas mutaciones, no se secreta el antagonista del receptor de IL-1, el cual suele inhibir la acción proinflamatoria de IL-1. Estos pacientes tienen una excelente respuesta al tratamiento sustitutivo con anakinra (antagonista recombinante del receptor IL-1).^{14,49,50}

Trastornos granulomatosos

Síndrome de Blau

La granulomatosis sistémica juvenil familiar o síndrome de Blau es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la formación de granulomas no caseificantes que afectan las articulaciones, la piel y el tracto uveal. El gen responsable, NOD2 (CARD15), codifica una proteína que contiene un dominio NACHT. NOD2 pertenece a la superfamilia de receptores de tipo NOD, que son receptores intracelulares de peptidoglucanos bacterianos. Luego de la estimulación, NOD2 puede inducir la activación de NF- κ B y la liberación de IL-1 β de manera dependiente de la caspasa-1.^{51,52} En los pacientes con síndrome de Blau, la mutación causaría una ganancia de la función de la proteína que determina un estado proinflamatorio sostenido. La enfermedad suele comenzar durante los primeros años de vida, con artritis poliarticular simétrica, de característica exuberante, de predominio en los tobillos y las pequeñas articulaciones de las manos. La erupción papular color canela y descamativa (ictiosiforme) se observa casi en el 90% de los pacientes. El compromiso ocular se caracteriza por uveítis intermedia o panuveítis, y un 50% sufren complicaciones como cataratas y glaucoma secundario. El tratamiento se basa en corticosteroides e inmunosupresores (metotrexato, ciclosporina A), con resultados variables. Hay

informes que sugieren un beneficio sustancial con la utilización de infliximab y fármacos anti-IL-1.^{14,53}

Análisis molecular

El descubrimiento de nuevos genes y la identificación de proteínas disfuncionales relacionadas con los síndromes autoinflamatorios estimularon el desarrollo de estudios genéticos que permitieron diagnósticos precoces y nuevas terapias (como los bloqueantes IL-1), eficaces para prevenir las complicaciones, incluida la amiloidosis renal.

Sin embargo, los genes identificados hasta el momento representan la punta del iceberg y solo un pequeño porcentaje de pacientes tienen una enfermedad autoinflamatoria genéticamente confirmada (11% a 25%). La indicación principal para realizar análisis genéticos es la presencia de un patrón clínico compatible con uno o más de los síndromes mencionados. No es inusual que ante la superposición de síntomas o de formas clínicas parciales o atípicas que impiden un diagnóstico clínico exacto, el estudio de los genes responsables de estas enfermedades pueda otorgar el diagnóstico. Se elaboraron diagramas de flujo para orientar o seleccionar los genes por estudiar,⁵⁴ pero los estudios no se recomiendan sin síntomas muy sugestivos, porque su interpretación puede no ser concluyente o hallar mutaciones con penetrancia incompleta que no suelen requerir tratamiento.

La evaluación diagnóstica mínima debería incluir variantes que sean claramente patogénicas de la enfermedad y que sean frecuentemente identificadas en los pacientes. En general se focalizan en las regiones calientes (conocidas como *hot spots*) de cada gen (por ejemplo, exón 2-4 para el gen TNFRSF1A en el caso de TRAPS o exón 3 para NLRP3 en las criopirinas).

Puesto que la interpretación genética es dificultosa, se definieron recomendaciones en el estudio e interpretación de las variantes genéticas para el diagnóstico genético de estas enfermedades con el objetivo de mejorar la calidad del análisis molecular y promover la armonización y estandarización de los informes de laboratorio.^{55,56}

Registros

La baja prevalencia de estas enfermedades, la variabilidad fenotípica y la fragmentación de la experiencia clínica con pocos centros en diferentes países constituyeron la principal limitación para el estudio de estas entidades.

Para contrarrestar este efecto, se crearon diversos estudios o registros internacionales (*Eurofever*, *Infevers*, *Blau Registry*) con el objetivo de ampliar el conocimiento de la presentación clínica, las complicaciones y el tratamiento, además de agilizar y mejorar el rápido reconocimiento de estas enfermedades en la comunidad médica, y también proveer información a los padres y los pacientes.^{57,59} ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Federici S, Caorsi R, Gattorno M. The autoinflammatory diseases. *Swiss Med Wkly* 2012; 19:142w13602.
2. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Caorsi R, et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol* 2008;28(Suppl 1):S73-83.
3. Doria A, Dayer JM, Punzi L. Autoinflammatory diseases: How to put the fire inside the body out?. *Autoimmun Rev* 2012;12(1):1-4.
4. Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, et al. Autoinflammation and autoimmunity: Bridging the divide. *Autoimmun Rev* 2012;12(1):22-30.
5. Mills KH, Dunne A. Immune modulation: IL-1, master mediator or initiator of inflammation. *Nat Med* 2009;15(12):1363-4.
6. Church LD, Cook GP, McDermott MF. Primer: inflammasomes and interleukin 1beta in inflammatory disorders. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(1):34-42.
7. Lachmann HJ, Quartier P, So A, Hawkins PN. The emerging role of interleukin-1 β in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2011;63(2):314-24.
8. Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Immunol* 2012;167(3):382-90.
9. Drenth J, van der Meer J. Hereditary Periodic Fever. *N Engl J Med* 2001;345(24):1748-57.
10. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean Fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(1):108-17.
11. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: New phenotypes. *Autoimmun Rev* 2012;12(1):31-7.
12. Lidar M, Yonath H, Shechter N, Sikron F, et al. Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patients. *Autoimmun Rev* 2012;12(1):72-6.
13. Goldfinger SE. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med* 1972;287(25):1302.
14. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2012 Jun 29.
15. Caorsi R, Federici S, Gattorno M. Biologic drugs in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev* 2012;12(1):81-6.
16. Gattorno M, Martini A. Treatment of autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(6):771-8.
17. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, Hentgen V, et al. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41(2):265-71.
18. Ozgocmen S, Akgul O. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2011;21(6):684-90.
19. Normand S, Massonnet B, Delwail A, Favot L, et al. Specific increase in caspase-1 activity and secretion of IL-1 family cytokines: a putative link between mevalonate kinase deficiency and inflammation. *Eur Cytokine Netw* 2009;20(3):101-7.
20. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(6):301-10.
21. Bader-Meunier B, Florquin B, Sibilia J, Acquaviva C, et al.

- Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. *Pediatrics* 2011;128(1):e152-9.
22. Obici L, Manno C, Muda AO, Picco P, et al. First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50(9):2966-9.
 23. Lachmann HJ, Goodman HJ, Andrews PA, Gallagher H, et al. AA amyloidosis complicating hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome: a report of two cases. *Arthritis Rheum* 2006;54(6):2010-4.
 24. Korppi M, Van Gijn ME, Antila K. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome in children. Review on therapy with biological drugs and case report. *Acta Paediatr* 2011;100(1):21-5.
 25. Topaloğlu R, Ayaz NA, Waterham HR, Yüce A, et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome; treatment with etanercept and follow-up. *Clin Rheumatol* 2008;27(10):1317-20.
 26. Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, Dean JA, et al. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2003;48(9):2645-51.
 27. Demirkaya E, Caglar MK, Waterham HR, Topaloğlu R, Ozen S. A patient with hyper-IgD syndrome responding to anti-TNF treatment. *Clin Rheumatol* 2007;26(10):1757-9.
 28. Simon A, Drewe E, van der Meer JW, Powell RJ, et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(5):476-83.
 29. Drenth JP, Vonk AG, Simon A, Powell R, van der Meer JW. Limited efficacy of thalidomide in the treatment of febrile attacks of the hyper-IgD and periodic fever syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298(3):1221-6.
 30. Cantarini L, Lucherini OM, Muscari I, Frediani B, et al. Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): State of the art and future perspectives. *Autoimmun Rev* 2012;12(1):38-43.
 31. Pettersson T, Kantonen J, Matikainen S, Repo H. Setting up TRAPS. *Ann Med* 2012;44(2):109-18.
 32. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(5):349-68.
 33. Drewe E, McDermott EM, Powell PT, Isaacs JD, Powell RJ. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(2):235-9.
 34. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, Singh H, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 2012;64(3):908-13.
 35. Drewe E, Huggins ML, Morgan AG, Cassidy MJ, Powell RJ. Treatment of renal amyloidosis with etanercept in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(11):1405-8.
 36. Jacobelli S, André M, Alexandra JF, Dodé C, Papo T. Failure of anti-TNF therapy in TNF Receptor 1-Associated Periodic Syndrome (TRAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(7):1211-2.
 37. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1516-20.
 38. Obici L, Meini A, Cattalini M, Chicca S, et al. Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(8):1511-2.
 39. Neven B, Prieur AM, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(9):481-9.
 40. Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13(2):123-31.
 41. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006;355(6):581-92.
 42. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Cartwright RC, et al. Long-term efficacy and safety profile of riloncept in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes: results of a 72-week open-label extension study. *Clin Ther* 2012;34(10):2091-103.
 43. Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther* 2011;13(6):R202.
 44. Koné-Paut I, Piram M. Targeting interleukin-1 β in CAPS (cryopyrin-associated periodic) syndromes: what did we learn? *Autoimmun Rev* 2012;12(1):77-80.
 45. Sibley CH, Plass N, Snow J, Wiggs EA, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum* 2012;64(7):2375-86.
 46. Demidowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, Aksentijevich I, et al. Brief report: genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). *Arthritis Rheum* 2012;64(6):2022-7.
 47. Lee H, Park SH, Kim SK, Choe JY, Park JS. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA syndrome) with E250K mutation in CD2BP1 gene treated with the tumor necrosis factor inhibitor adalimumab. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(3):452.
 48. Tofteland ND, Shaver TS. Clinical efficacy of etanercept for treatment of PAPA syndrome. *J Clin Rheumatol* 2010;16(5):244-5.
 49. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009;360(23):2426-37.
 50. Jesus AA, Osman M, Silva CA, Kim PW, et al. A novel mutation of IL1RN in the deficiency of interleukin-1 receptor antagonist syndrome: description of two unrelated cases from Brazil. *Arthritis Rheum* 2011;63(12):4007-17.
 51. Rose CD, Martin TM, Wouters CH. Blau syndrome revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(5):411-8.
 52. Sfriso P, Caso F, Tognon S, Galozzi P, et al. Blau syndrome, clinical and genetic aspects. *Autoimmun Rev* 2012;12(1):44-51.
 53. Aróstegui JJ, Arnal C, Merino R, Modesto C, et al. NOD2 gene-associated pediatric granulomatous arthritis: clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort. *Arthritis Rheum* 2007;56(11):3805-13.
 54. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, Pelagatti MA, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum* 2008;58(6):1823-32.
 55. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012;71(10):1599-605.
 56. Touitou I. New genetic interpretation of old diseases. *Autoimmun Rev* 2012;12(1):5-9.
 57. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1177-82.
 58. Sarrauste de Menthère C, Terrière S, Pugnère D, Ruiz M, et al. INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. *Nucleic Acids Res* 2002;31(1):282-5.
 59. Rosé CD, Wouters CH, Meiorin S, Doyle TM, et al. Pediatric granulomatous arthritis: an international registry. *Arthritis Rheum* 2006;54(10):3337-44.