

Diagnóstico y manejo de las enfermedades autoinflamatorias en Pediatría

M.ª Pilar Llobet Agulló⁽¹⁾, José Domingo Moure González⁽²⁾

⁽¹⁾Grupo de Trabajo en Inmunología Clínica de la SEICAP. Consulta de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital General de Granollers. Universitat Internacional de Catalunya. Granollers. Barcelona

⁽²⁾Grupo de Trabajo en Inmunología Clínica de la SEICAP. Unidad de Alergia y Neumología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña

Llobet Agulló MP, Moure González JD. Diagnóstico y manejo de las enfermedades autoinflamatorias en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;2:453-69.



RESUMEN

Las enfermedades autoinflamatorias (EAI) engloban un conjunto de enfermedades poco frecuentes caracterizadas por la presencia de episodios inflamatorios agudos y recurrentes. En los últimos 25 años se han identificado más de 30 defectos genéticos y moleculares responsables de estas enfermedades en diferentes genes relacionados con la respuesta inmune innata y la inflamación. Estos desórdenes están mediados por una continua sobreproducción y liberación de mediadores proinflamatorios, especialmente la interleucina-1-beta. Las enfermedades más frecuentes son la fiebre mediterránea familiar (FMF), el síndrome asociado al receptor del TNF (TRAPS), la deficiencia de mevalonatinasa/síndrome de hiper-IgD (MKD/HIDS) y los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS). Sus características clínicas son muy variables. Frecuentemente incluyen fiebre, erupciones cutáneas, compromiso de serosas y elevación de reactantes de fase aguda (RFA), pero debemos tener en cuenta una gran variabilidad que incluye vasculopatías, enteropatías y alteraciones neurológicas. Los autoanticuerpos están usualmente ausentes, pero pueden observarse en ciertos síndromes. El diagnóstico es clínico y se basa en las características fenotípicas. El diagnóstico genético es muy importante, pero debe ser realizado e interpretado correctamente. El tratamiento con agentes biológicos que bloquean citocinas proinflamatorias, particularmente IL-1, ha demostrado ser efectivo en muchos pacientes. Sin embargo, en otros casos no se descubren anomalías genéticas y el tratamiento es subóptimo, planteando la posibilidad de mutaciones patogénicas en otros genes o vías. A lo largo del presente protocolo se revisarán los principales aspectos clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos de las diferentes enfermedades autoinflamatorias hereditarias.

Palabras clave: inmunodeficiencia primaria; inflamación; enfermedades autoinflamatorias; fiebre periódica.

Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in children

ABSTRACT

Autoinflammatory diseases include different rare clinical entities characterized by recurrent acute inflammatory episodes secondary to a dysregulated inflammatory process. In the last 25 years, several genetic and molecular defects responsible for these diseases have been identified in different genes related to the innate immune response and inflammation. These disorders are mediated by continuous overproduction and release of pro-inflammatory mediators, notably IL-1 β . The most common autoinflammatory diseases are familial Mediterranean fever (FMF), TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), mevalonate kinase deficiency/hyperimmunoglobulin D syndrome (MKD/HIDS) and the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). Its clinical characteristics are very variable. Frequently they include fever, cutaneous rash, serosal involvement and elevated acute phase reactants, but we must take into account a wide clinical spectrum, which includes vasculopathies, enteropathies and neurological involvement. Autoantibodies are usually absent but may accompany certain syndromes. Diagnosis remains clinical and is based on the different phenotypic features. Genetic diagnosis is important but must be performed judiciously and interpreted correctly. Treatment with biologic agents that block proinflammatory cytokines, particularly IL-1, has proved to be dramatically effective in many patients. Still, in many cases of autoinflammation no genetic abnormalities are detected, and treatment remains suboptimal, raising the question of novel pathogenic mutations in other genes and/or pathways. Throughout this protocol, the main clinical, pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects of the different hereditary autoinflammatory diseases are reviewed.

Key words: primary immunodeficiency; inflammation; autoinflammatory diseases; periodic fever.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinflamatorias (EAI) forman un grupo de inmunodeficiencias primarias (IDP) que se caracterizan por crisis inflamatorias generalizadas y recurrentes o persistentes, en ausencia de etiología infecciosa, autoinmune y neoplásica^{1,2}.

En general, este grupo de IDP no presenta una predisposición aumentada a las infecciones ni a fenómenos de autoinmunidad, pero, como veremos, en algunas de ellas pueden formar parte de sus manifestaciones.

El concepto de enfermedad autoinflamatoria sistémica (EAIS) fue propuesto en 1999 por el doctor Kastner^{3,4} para agrupar unas enfermedades poco frecuentes con manifestaciones clínicas similares (episodios febriles e inflamatorios recurrentes) y se estableció la ausencia de autoanticuerpos a títulos elevados o células T específicas de antígenos propios para diferenciarlas de las enfermedades autoinmunes. Desde su definición, el número de enfermedades autoinflamatorias hereditarias ha ido aumentando progresivamente, debido a un mayor conocimiento del sistema inmune y a los avances en genética. Actualmente es evidente que los

procesos autoinflamatorios y autoinmunes se ven con frecuencia como complicaciones de las inmunodeficiencias primarias⁵.

Históricamente las EAI se referían solo a los síndromes de fiebre periódica como la fiebre mediterránea familiar (FMF) y al síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS). Posteriormente se incluyeron el síndrome de fiebre periódica con hiper IgD (HIDS) y los síndromes asociados a la criopirina (CAPS), las artritis granulomatosas pediátricas y otras enfermedades con manifestaciones cutáneas importantes como el déficit del antagonista del receptor de la IL-36 (DITRA) y el síndrome de pioderma gangrenoso y acné (PAPA). Más recientemente, en 2012-2014, se han incluido entidades que asocian hipogammaglobulinemia y autoinmunidad como el PLAID (PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation) y el déficit de ADA2 (DADA). En las últimas revisiones se incluyen otras entidades con predominio de manifestaciones neurológicas, como el síndrome de Aicardi-Goutiere y otras con afectación pulmonar, como la vasculopatía de comienzo infantil asociada a STING (SAVI) y el defecto de COPA, o afectación intestinal en forma de colitis como en déficit de ADAM17. En la última clasificación (ver apartado 4 del presente protocolo) se incluyen 37 entidades bien caracterizadas y deberemos estar alerta ante nuevas entidades que se vayan describiendo.

Por otra parte, existen otros desórdenes de etiología genética desconocida que podemos clasificar como enfermedades autoinflamatorias multifactoriales como son el síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (PFAPA)⁶, el síndrome de Crohn, la enfermedad de Still y el síndrome de Schnitzler,

aunque no se incluyen en la definición de EAI que nos ocupa.

2. ETIOPATOGENIA

Las EAI son enfermedades genéticas debidas fundamentalmente a una disfunción del sistema inflamatorio por desregulación del sistema inmune innato^{7,8}. Deberemos diferenciarlas de las enfermedades autoinmunes, en las que el sistema inmune adaptativo es el responsable del proceso inflamatorio.

Los desórdenes autoinflamatorios^{5,7,9} resultan de una desregulación de los mecanismos fisiológicos de respuesta frente a señales de peligro endógenas o exógenas, que llevan a respuestas inflamatorias anormalmente incrementadas y mediadas por células (neutrófilos, monocitos) y moléculas propias del sistema inmune innato como la interleucina 1-beta (IL-1 β), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (FNT). Diversas mutaciones que afectan a receptores de reconocimiento de patrones (RRP) intracitoplasmáticos (tales como los componentes del inflamasoma) y sus reguladores, originan una función incrementada de estos receptores o la pérdida de un regulador negativo. En todos los casos existe una actividad exagerada de las citocinas proinflamatorias. La alteración de los mecanismos involucrados en la respuesta a patógenos extracelulares causaría las enfermedades mediadas por IL-1 y por activación de NF- κ B, mientras que las anomalías de los mecanismos relacionados a la respuesta a patógenos intracelulares originarían las interferonopatías.

Estas enfermedades son hereditarias y presentan un típico patrón mendeliano, conse-

cuencia de mutaciones que afectan a genes codificantes para proteínas implicadas directamente con la inflamación y su regulación. Sin embargo, persisten entidades en las que aún no se han descrito mutaciones ni su etiopatogenia. Por otra parte, en ciertas enfermedades poligénicas (como la gota y la enfermedad de Still o artritis idiopática juvenil) se han documentado anomalías de la inmunidad innata similares a las observadas en las EAI monogénicas.

Actualmente podemos distinguir tres grandes grupos (Tabla 1):

- **Síndromes relacionados con el inflamósoma**, que son los más frecuentes. El inflamósoma es un complejo citosólico multiproteico que, una vez ensamblado, tiene por objetivo generar la forma activa de caspasa-1 y esta a su vez genera la forma activa de las citocinas inflamatorias IL-1 β , IL-18 e IL-33. Los síndromes relacionados con el inflamósoma incluyen la FMF, el síndrome de HIDS y los síndromes CAPS. En ellos, la interleucina-1 tiene un papel central y su bloqueo será crucial para el tratamiento.
- **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.
- **Síndromes no relacionados con el inflamósoma**. Aunque el inflamósoma representa el mayor avance en el conocimiento actual de la inmunidad innata y de las enfermeda-

des autoinflamatorias, actualmente se han descrito otros trastornos del sistema inmune innato, como alteraciones en el control de TNF (en TRAPS), IL-1 (DIRA, PLAID), IL-8 (DITRA), IL-6 (CANDLE), desórdenes en la activación del NF- κ B (síndrome de Blau y querubismo) y en la activación de los macrófagos (querubismo).

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En general son enfermedades de inicio en la infancia, pero en algunas ocasiones alcanzan la edad adulta debido al retraso diagnóstico^{10,11}.

Se caracterizan por episodios de inflamación sistémica y órgano-específica, con un amplio espectro de las características inflamatorias. Las enfermedades autoinflamatorias más frecuentes se asocian a fiebre periódica, aunque es posible padecer una enfermedad autoinflamatoria sin fiebre, en la que predominen otros síntomas como artritis, vasculitis, lesiones cutáneas tipo psoriasis etcétera.

En este apartado repasaremos las principales manifestaciones clínicas y complicaciones que podemos hallar en las EAI, con un breve resumen de las principales características y diferencias entre las mismas.

3.1. Manifestaciones clínicas principales y signos de sospecha

Debemos sospechar una posible patología autoinflamatoria si aparece alguno de los siguientes síntomas o signos:

- Fiebre recurrente o persistente, en el que se han descartado otras causas^{12, 13}. La causa

Tabla 1. Etiopatogenia de las enfermedades autoinflamatorias

Enfermedad	Gen	Herencia	Patogénesis
FMF	MEVF	AR/AD	Activación inflamosoma
HIDS	MVK	AR	Activación inflamosoma
FCAS 1 (CAPS)	NLRP3	AD	Activación inflamosoma
SMW (CAPS)	NLRP3	AD	Activación inflamosoma
NOMID (CAPS)	NLRP3	AD	Activación inflamosoma
PLAID/ APLAID	PLCG2	AD	Activación inflamosoma
FCAS2	NLRP12	AD	Activación inflamosoma
Déficit de NLRP1	NLRP1	AR	Activación inflamosoma
MAS-NLR4	NLR4	AD	Activación inflamosoma
Síndrome de Aicardi-Goutieres 1 (SAG1)	TREX1	AR/AD	Interferonopatía
SAG2	RNASEH2B	AR	Interferonopatía
SAG3	RNASEH2C	AR	Interferonopatía
SAG4	RNASEH2A	AR	Interferonopatía
SAG5	SAMHD1	AR	Interferonopatía
SAG6	ADAR1	AR	Interferonopatía
SAG7	IFIH1 (GOF)	AD	Interferonopatía
CANDLE	PSMB8	AD	Interferonopatía
Síndrome de Singleton-Merten	DDX58	AD	Interferonopatía
SAVI	TMEM173	AR	Interferonopatía
SPENCD	ACP5	AR	Interferonopatía
Desorden pigmentario reticular	POLA1	XL	Interferonopatía
Déficit de USP18	UPS18	AR	Interferonopatía
TRAPS	TNFRSF1	AD	Otros, no inflamosoma
Síndrome de PAPA	PSTPIPI	AD	Otros, no inflamosoma
Síndrome de Blau	NOD2	AD	Otros, no inflamosoma
Síndrome de Majeed	LPIN2	AR	Otros, no inflamosoma
DIRA	IL1RN	AR	Otros, no inflamosoma
DITRA	IL36RN	AR	Otros, no inflamosoma
CAMPS	CARD14	AD	Otros, no inflamosoma
DADA	CERC1	AR	Otros, no inflamosoma
Defecto COPA	COPA	AD	Otros, no inflamosoma
Querubismo	SH3BP2	AD	Otros, no inflamosoma
Déficit de ADAM17	ADAM17	AR	Otros, no inflamosoma
Déficit de AP1S3	AP1S3	AR	Otros, no inflamosoma
Otulipemia	OTULIN	AR	Otros, no inflamosoma

AD: autosómica dominante; **APLAID:** autoinflamación y PLAID; **AR:** autosómica recesiva; **CAMPS:** *CARD14 mediated psoriasis*; **CANDLE:** dermatitis crónica atípica neutrofílica con lipodistrofia; **CAPS:** síndromes asociados a la criopirina; **DADA:** déficit de ADA2; **DIRA:** deficiencia del receptor de la IL-1; **DITRA:** déficit del antagonista del receptor de la IL-36; **FCAS 1:** síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío 1; **FCAS 2:** síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío 2; **FMF:** Fiebre mediterránea familiar; **HIDS:** síndrome de fiebre periódica con hiper-IgD; **MAS-NLR4:** síndrome de activación macrofágica (SAM) asociado a NLR4; **NOMID:** enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal; **PAPA:** *pyogenic sterile arthritis, Pyoderma gangrenosum, acne*; **PLAID:** *PLCG2 associated antibody deficiency and immune dysregulation*; **SAG:** síndrome de Aicardi-Goutieres;; **SAVI:** vasculopatía de comienzo infantil asociada a STING; **SMW:** síndrome de Muckle-Wells; **SPENCD:** *spondyloenchondro-dysplasia with immune dysregulation*; **STING:** *associated vasculopathy, infantile-onset*; **TRAPS:** **síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral**; **XL:** ligada al cromosoma X.

- más frecuente de fiebre recurrente o periódica en niños pequeños son las infecciones banales, pero debemos tener en cuenta un amplio diagnóstico diferencial que desglosaremos más adelante (apartado 5.2). En este diagnóstico diferencial deberemos incluir la mayoría de las EAI.
- Manifestaciones cutáneas¹⁴. Pueden presentar diversos tipos de manifestaciones cutáneas. Algunas manifestaciones cutáneas son frecuentes como los exantemas (en diversas EAI), rash erisipeloides (en la FMF), las urticaria-like (en los CAPS)¹⁵ y las aftas orales (en los síndromes HIDS). Otras son menos frecuentes pero muy características son el pioderma estéril, las pústulas (en PAPA), granulomas, psoriasis pustulosa (en DITRA y en el déficit AP1S3) y acné grave (PAPA).
 - Manifestaciones articulares o musculares: artralgias y artritis (en múltiples EAI), artritis destructivas (PAPA) fascitis y mialgias migratorias (en TRAPS), osteomielitis multifocales (en el síndrome Majeed y en DIRA).
 - Manifestaciones digestivas: enfermedad de Crohn (en algunos síndromes de Blau).
 - Serositis: abdominal, pleural, pericárdica, etcétera (en múltiples EAI, como la FMF). El síntoma más común es el dolor abdominal. Otras son derrame pleural, pericárdico.
 - Adenopatías (frecuentes en HIDS, TRAPS y CANDLE).
 - Visceromegalias, fundamentalmente esplenomegalia (en HIDS) y hepatomegalia (en CANDLE).
 - Afectación ocular: conjuntivitis (en FCAS y MWS), edema periorbitario (en TRAPS), uveítis (en Síndrome Blau) y papiledema con pérdida de visión (en NOMID/CINCA).
 - Alteraciones neurológicas: hipoacusia neurosensorial (MWS en edad adulta, NOMID/CINCA), cefalea, convulsiones, meningitis aséptica (TRAPS, NOMID/CINCA), encefalopatía (en los SAG) e infartos cerebrales (en DADA).
- ### 3.2. Edad de inicio, frecuencia, duración, periodicidad y desencadenantes de las crisis
- Se pueden identificar parámetros temporales^{12,16} que serán útiles para la sospecha y para el diagnóstico diferencial. Ver **Tabla 2** con el resumen de datos.
- #### 3.2.1. Edad de inicio en la que aparecen estos episodios
- Es variable, aunque la mayoría debutan en la edad pediátrica: desde el periodo neonatal (en el síndrome CINCA-NOMID), hasta el escolar (en MWS, FMF) o adulto joven (FMF¹⁷). No obstante, también deberemos estar alerta ante la sospecha en adultos, puesto que podemos hallar casos no diagnosticados anteriormente y además pueden presentar complicaciones asociadas que nos facilitaran su reconocimiento.
- #### 3.2.2. Frecuencia, duración y periodicidad de las crisis
- Los síndromes hereditarios de fiebre periódica son el subgrupo mejor conocido de los síndromes autoinflamatorios y se caracterizan por episodios repetidos de fiebre de duración va-

Tabla 2. Características clínicas de las enfermedades inflamatorias más frecuentes

	Edad de inicio	Periodicidad	Duración	Desencadenante	Características
FMF	<20 años	Variable	1-3 días		Rash erisipelode Serositis
HIDS	<1 año	Variable	3-7 días	Vacunas Traumatismos	Aftas Adenopatías Dolor abdominal
TRAPS	<10 años	Variable	Semanas		Mialgias Edema periorbitario
FCAS1	Neonatal	Variable	1-2 días	Exposición al frío	Urticaria
SMW	Escolar	Variable	2-3 días/persistente		Urticaria Sordera
NOMID	Neonatal	Continua	Persistente		Urticaria Meningitis
Neutropenia cíclica	<1 año	18-24 días	3 días		Aftas
PFAPA	2-5 años	2-8 semanas	3-6 días		Aftas Faringitis Adenopatías

FCAS 1: síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío 1; **FMF:** Fiebre mediterránea familiar; **HIDS:** síndrome de fiebre periódica con hiper-IgD; **NOMID:** enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal; **FPAPA:** síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis; **SMW:** síndrome de Muckle-Wells; **TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral.**

riable: desde unos pocos días (1-3 días en la FMF) a 2-4 semanas (en el TRAPS), separados por intervalos libres o casi libres de síntomas.

La periodicidad es variable, es decir, no hay una frecuencia establecida como hallamos en la neutropenia cíclica (cuya cadencia nos llamará la atención cada 18-24 días) y del síndrome de PFAPA (cada 2-8 semanas).

3.2.3. Desencadenantes de las crisis

Debemos conocer que en algunos casos las manifestaciones clínicas pueden ser desencadenadas por algún precipitante, como, por ejemplo:

- Exposición a frío: en los CAPS y en el FCAS 2.

- Vacunaciones: en el HIDS.
- Otros precipitantes descritos: estrés, traumatismos, infecciones virales, etc. son más inespecíficos.

Por otra parte, los síntomas pueden ser continuos en algunas EAI, como en el NOMID/CINCA, y en muchas ocasiones no hallamos ningún desencadenante.

3.3. Complicaciones y secuelas

Las complicaciones más graves incluyen:

- Amiloidosis, que puede desarrollarse en entidades como la FMF, el TRAPS, el síndrome de

Muckle-Wells (MWS) y raramente en HIDS. Pueden dar lugar a fallos orgánicos, siendo el más frecuente la insuficiencia renal crónica.

- Artritis crónica destructiva en NOMID/CINCA y otras entidades como PAPA. Raramente en FMF.
- Afectación neurológica: secundaria a los infartos cerebrales, en el DADA, a la encefalopatía en el síndrome de Aicardi-Goutiere, meningitis aséptica y retraso mental en CINCA/NOMID,
- Sordera, en MWS y en NOMID/CINCA.
- Pérdida de visión en NOMID/CINCA y en el síndrome de Blau.

3.4. Criterios de derivación para estudio

Derivaremos para estudio cualquier combinación de síntomas y signos de sospecha; la más frecuente en niños es la fiebre recurrente. En cada centro deberemos conocer nuestros especialistas de referencia, que pueden ser pediatras, reumatólogos, inmunólogos, dermatólogos, etcétera. Muchas veces el trabajo multidisciplinar en equipo es que nos dará el diagnóstico y no debemos olvidar que la sospecha es el primer paso para diagnosticar.

4. ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS MÁS FRECUENTES

Exponemos una breve descripción¹⁶⁻²⁰ de las EAI más frecuentes o características:

4.1. Fiebre mediterránea familiar (FMF)

La FMF es la enfermedad autoinflamatoria hereditaria más frecuente^{17,18}. Se ha descrito en todo

el mundo, aunque afecta con una elevada incidencia a determinadas poblaciones como turcos, armenios, judíos y árabes. Si bien es considerada una enfermedad de herencia recesiva, se han descrito pacientes con mutaciones en un solo alelo.

La edad de inicio es mayoritariamente antes de los 20 años (antes de los 5 años el 50%) y las principales manifestaciones clínicas son: fiebre; serositis aséptica, siendo el peritoneo y la pleura las serosas más frecuentemente afectadas; manifestaciones músculo esqueléticas, como poliartralgias, polimialgias y menos frecuentemente artritis y manifestaciones cutáneas. La buena respuesta a la administración de colchicina es una clave diagnóstica. La amiloidosis es su principal complicación y puede ocurrir especialmente en aquellos pacientes que no se adhieren al tratamiento con colchicina, los que sufren de frecuentes ataques y aquellos que son portadores de variantes génicas determinadas.

4.2. Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)

Los CAPS engloban un espectro de gravedad que incluye tres enfermedades inicialmente descritas como independientes: 1) el síndrome CINCA (crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular), también conocido como NOMID (neonatal, multisistémico, inflamatorio), 2) el síndrome de Muckle-Wells (SMW) y 3) el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS).

La forma más leve dentro de los CAPS es el FCAS. Presenta un debut temprano, en muchas ocasiones en el nacimiento o antes de los 10 años de edad, y se caracteriza por la aparición de un exantema urticariforme tras la exposición generalizada al frío, que puede acompañarse de febrícula, dolor abdominal, conjuntivitis y artromialgias.

El SMW representa un grado de gravedad intermedio. Debuta durante la edad pediátrica y se caracteriza por la aparición de un exantema urticariforme, acompañado de fiebre recurrente, dolor abdominal, artromialgias o artritis. Hacia la tercera década de la vida pueden aparecer las complicaciones: amiloidosis secundaria (25% de los casos) y sordera neurosensorial progresiva (35%).

El síndrome NOMID/CINCA se presenta en el periodo neonatal y se caracteriza por la presencia de un exantema urticariforme, fiebre recurrente, con importante afectación articular (artritis recurrente o artropatías deformantes), afectación neurológica (meningitis crónica aséptica, atrofia cerebral, papiledema, convulsiones, pérdida visual y auditiva progresivas y retraso mental), talla baja y rasgos dismórficos. La amiloidosis puede desarrollarse en algunos de los pacientes.

En el año 2001 se descubrió la base molecular del síndrome FCAS y del de Muckle-Wells en 2002, e identificaron mutaciones en el mismo gen en pacientes con el síndrome NOMID/CINCA, estableciéndose en aquel momento el concepto de gradiente de gravedad.

4.3. Síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS)

La primera descripción de esta enfermedad data de 1982, en una familia con claro patrón hereditario dominante y episodios inflamatorios muy prolongados, de hasta varias semanas. Debuta por debajo de los 10 años y presenta episodios agudos prolongados (1-4 semanas) que recurren cada 3-5 meses. Las principales manifestaciones clínicas son: fiebre, mialgia migratoria debida a fascitis, inflamación pe-

riorbitaria, conjuntivitis, cefalea y dolor abdominal o torácico. Eventualmente también pueden manifestar dolor escrotal, erupción cutánea macular o serpiginosa, adenomegalias y artritis de grandes articulaciones. La amiloidosis secundaria es su principal complicación, y aparece con una prevalencia mayor que en la FMF (hasta en el 25% de los casos).

4.4. Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS)

Debuta en niños muy pequeños (antes de los 12 meses) y presenta episodios inflamatorios agudos de duración intermedia (4-7 días), que recurren periódicamente cada 5-6 semanas. Las crisis febriles se caracterizan por un comienzo abrupto, adenomegalias cervicales dolorosas y dolor abdominal con vómitos y diarrea. En ocasiones presentan cefaleas, irritabilidad, erupción cutánea eritematosa o urticariforme, hepatomegalia, esplenomegalia o estomatitis aftosa. Pueden ser precipitados por vacunaciones, traumatismos o estrés. El incremento policlonal de IgD e IgA y el incremento de la excreción urinaria de ácido mevalónico durante los episodios agudos pueden estar presentes, pero no son necesarios ni suficientes para su diagnóstico. La amiloidosis secundaria no es una complicación frecuente.

El síndrome HIDS presenta un patrón de herencia autosómico recesivo. En 1999 se identificaron las mutaciones causantes de la enfermedad en el gen *MVK*, que codifica para el enzima mevalonato kinasa. El mismo gen es el responsable de la aciduria mevalónica, una metabolopatía que presenta la forma más grave, mientras que el HIDS sería la forma más leve, provocada por una pérdida parcial de la actividad del enzima.

4.5. Artritis granulomatosas pediátricas

Este grupo engloba la sarcoidosis de inicio precoz (EOS) y el síndrome de Blau (SB), descritas como entidades clínicas independientes en los años 70-80. En el año 2005 quedó establecido que la base genética de ambas entidades era la misma, con un patrón autosómico dominante en el SB, mientras en la EOS son mutaciones *de novo* (casos esporádicos).

Desde un punto de vista clínico, presentan un debut temprano (antes de los 4 años); las primeras manifestaciones son un exantema cutáneo y una poliartrosis crónica simétrica, que afecta a grandes y pequeñas articulaciones y que se acompaña de una intensa tenosinovitis. Pueden aparecer posteriormente diferentes manifestaciones como: uveítis, generalmente grave, fiebre recurrente (50%) e infiltración granulomatosa no caseificante en diferentes órganos (riñón, hígado, corazón) y adenopatías.

4.6. EAI con lesiones piógenas

- **Síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA):** el síndrome PAPA es uno de las EAI más infrecuentes. Presenta un patrón hereditario autosómico dominante y sus principales son manifestaciones articulares y cutáneas. Debuta antes de los 5 años con las manifestaciones articulares (habitualmente monoartritis recurrente de grandes articulaciones, destructiva y con un líquido sinovial purulento y estéril). Posteriormente aparecen las manifestaciones cutáneas, las más importantes son el pioderma gangrenoso (generalmente posterior a pequeños traumatismos o inyecciones) y el acné quístico, que aparece generalmente a partir de la pubertad.

- **Deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 (DIRA):** comienzo muy temprano caracterizado por erupción psoriasiforme pustular y lesiones óseas inflamatorias multifocales.
- **Síndrome de Majeed:** es una EAI del hueso, considerada la forma monogénica de la osteomielitis crónica multifocal recurrente.

4.7. EAI con psoriasis

- **Deficiencia del antagonista del receptor de IL-36 (DITRA):** enfermedad autosómica recesiva con manifestaciones clínicas que incluyen crisis de psoriasis pustulosa, fiebre, distrofia ungueal, artritis y colangitis.
- **Psoriasis pustulosa mediada por CARD-14 (CAMPS).**

4.8. Otras EAI

- **Síndromes autoinflamatorios asociados a defectos del proteasoma (PRAAS):** diversos cuadros (como CANDLE) presentan miopatía, lipodistrofia, paniculitis, contracturas articulares, artritis y citopenias. Los pacientes pueden mostrar altos títulos de autoanticuerpos.
- **Deficiencia de anticuerpos y desregulación inmune asociada a PLCG2 o fosfolipasa CG2 (PLAID).**
- **Autoinflamación y PLAID (APLAID):** lesiones urticariformes inducidas por frío, manifestaciones autoinmunes, atopia e infecciones sinopulmonares relacionadas con una inmunodeficiencia humoral.
- **Deficiencia de adenosina deaminasa 2 (DADA2):** enfermedad recesiva de comienzo muy temprano debida a mutaciones en

CECR1, que se asemeja a la poliarteritis nodosa y se manifiesta frecuentemente con un accidente cerebrovascular y livedo.

- **Síndrome de activación macrofágica (SAM) asociado a NLRC4 (MAS-NLRC4)**: cuadros recurrentes de inflamación sistémica grave similar al SAM.
- **Vasculopatía de comienzo infantil asociada a STING (SAVI)**: caracterizada por vasculopatía grave que lleva a pérdida de tejido y enfermedad pulmonar intersticial crónica.

5. CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Las inmunodeficiencias primarias comprenden más de 350 enfermedades con más de 300 genes implicados en su patogenia. La International Union of Immunological Societies (IUIS) ha publicado en 2017 una clasificación fenotípica¹; las enfermedades autoinflamatorias aparecen en la tabla 7 de dicha publicación (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación fenotípica de las EAI¹

Inflamación recurrente Fiebre recurrente	Inflamación sistémica con rash urticarioforme	Otras
Fiebre mediterránea familiar	Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (CAPS)	Síndrome de CANDLE
Deficiencia de mevalonato kinasa (síndrome de hiper-IgD/HIDS)	Síndrome de Muckle-Wells (CAPS)	Defecto de COPA
Síndrome periódico asociado al receptor de TNF	Síndrome NOMID/CINCA	MAS-NLRC4
	PLAID y APLAID	
	Deficiencia de NLRP1	
	Haploinsuficiencia A20	
Inflamación estéril (piel/hueso/articulaciones)		Interferonopatías Tipo 1
Predominio en hueso/articulaciones	Predominio en piel	Síndrome de Aicardi-Goutieres
Síndrome PAPA	Síndrome de Blau	Espondiloencondrodisplasia con disregulación autoinmune
Síndrome de Majeed	CAMPS	Deficiencia de ADA2
DIRA	DITRA	SAVI
Querubismo	Deficiencia de ADAM17	Enfermedad pigmentaria reticulada ligada a X
	Mutación SLC9A3	Deficiencia de USP18
	Otulipenia	

APLAID: autoinflamación y PLAID; **CAMPS**: *CARD14 mediated psoriasis*; **CANDLE**: dermatitis crónica atípica neutrofílica con lipodistrofia; **CAPS**: síndromes asociados a la criopirina; **DIRA**: deficiencia del receptor de la IL-1; **DITRA**: déficit del antagonista del receptor de la IL-36; **HIDS**: síndrome de fiebre periódica con hiper-IgD; **MAS-NLRC4**: síndrome de activación macrofágica (SAM) asociado a NLRC4; **NOMID/CINCA**: enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal; **PAPA**: *pyogenic sterile arthritis, Pyoderma gangrenosum, acne*; **PLAID**: *PLCG2 associated antibody deficiency and immune dysregulation*; **SAVI**: vasculopatía de comienzo infantil asociada a STING; **STING**: *associated vasculopathy, infantile-onset*.

6. DIAGNÓSTICO

6.1 Claves para el diagnóstico

El diagnóstico de sospecha debe realizarse en aquellos pacientes con episodios recurrentes de inflamación sistémica sin causa aparente, con fiebre en la mayoría de los casos, aunque no en todos.

Varias enfermedades inflamatorias multifactoriales presentan clínica similar a las enfermedades monogénicas descritas y se cree que son principalmente de naturaleza autoinflamatoria, pudiendo compartir manifestaciones clínicas y respuesta a los mismos fármacos como la gota, la pseudogota o la artritis idiopática juvenil. El conocimiento de este grupo de enfermedades permitirá establecer un adecuado diagnóstico diferencial.

Los estudios de laboratorio en estas enfermedades son a menudo inespecíficos y el diagnóstico definitivo vendrá determinado por el estudio genético. Podemos encontrar reactivantes de

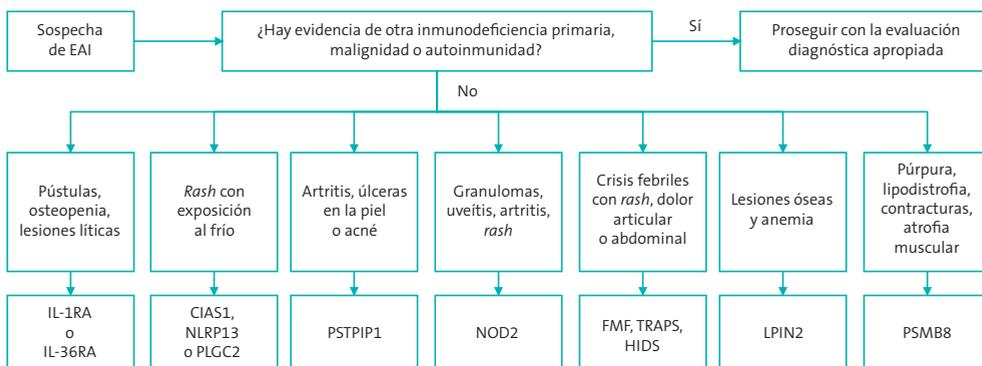
fase aguda elevados (VSG, PCR, ferritina...), en el hemograma podemos encontrar anemia, leucocitosis, trombocitosis y/o neutrofilia. Otras determinaciones que nos pueden ayudar en el diagnóstico son la valoración de la función renal, los niveles de IgD y amiloide A.

6.2. Diagnóstico diferencial

Ante la sospecha clínica de una EAI y para establecer un adecuado diagnóstico diferencial, deberemos descartar en primer lugar otras causas con manifestaciones clínicas similares como otras IDP, enfermedades infecciosas, autoinmunes o neoplásicas y posteriormente realizaremos el estudio genético dependiendo de las características clínicas principales²⁰ (Figura 1).

Debemos recordar que títulos bajos o moderados de autoanticuerpos pueden estar presentes de manera persistente o intermitente en alguna EAI, fundamentalmente en las EAI no relacionadas con el inflamosoma, por lo que su presencia no nos impedirá proseguir con el estudio cuando la sospecha exista.

Figura 1. Diagnóstico diferencial de las EAI²⁰



MF: Fiebre mediterránea familiar; **HIDS:** síndrome de fiebre periódica con hiper-IgD; **TRAPS:** síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral.

El diagnóstico de la FMF es básicamente clínico, ya que no tiene marcadores específicos y los hallazgos de laboratorio durante los episodios no difieran de los de otros procesos inflamatorios. Debe ser sospechada en aquellas personas con episodios recurrentes de fiebre acompañados de peritonitis, sinovitis o pleuritis, con eritema erisipela-like, episodios de abdomen agudo sin causa justificada y en aquellos grupos étnicos de riesgo. Los criterios diagnósticos más aceptados son los de Tel Hashomer²¹ (Tabla 4). Se establece un diagnóstico probable de fiebre mediterránea familiar si se cumple un criterio mayor y un criterio menor. Se considera un diagnóstico definitivo si se cumplen dos criterios mayores o bien un criterio mayor y dos menores. El diagnóstico diferencial incluye otros síndromes de fiebre periódica, la artritis idiopática juvenil y las vasculitis sistémicas que puedan afectar al abdomen como la poliarteritis nodosa, la vasculitis por IgA, la púrpura de Schönlein-Henoch o el síndrome de Behçet. Otras entidades que hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial son las enfermedades reumáticas sistémicas ya que comparten la clínica de fiebre, serositis y artritis como puede ser en el lupus eritematoso sistémico o en la artritis reumatoide. Ciertas infecciones y tumores malignos también pueden tener la fiebre como síntoma predominante.

En los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), el diagnóstico diferencial se debe establecer fundamentalmente con otros procesos autoinflamatorios²². La urticaria es una manifestación que raramente ocurre en otros síndromes autoinflamatorios, aunque no la presentan todos los pacientes. Pueden encontrarse antecedentes en la historia familiar, aunque existen casos esporádicos. El diagnóstico se confirma mediante test genético buscando las mutaciones para NLRP3. En el FCAS, el diagnóstico diferencial más importante es con la urticaria adquirida por frío, mucho más frecuente, pero sin afectación sistémica. En la urticaria adquirida por frío la prueba de provocación al frío que es positiva, sin embargo, en la FCAS este test es negativo.

En el diagnóstico diferencial del TRAPS, además de las otras causas de fiebre recurrente autoinflamatoria, se incluyen enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la artritis idiopática juvenil o la artritis reumatoide. Sin embargo, en el lupus pueden observarse anticuerpos antinucleares (ANA), hipocomplementemia, glomerulonefritis o citopenias que no se ven en el TRAPS.

En el diagnóstico diferencial del HIDS se incluyen, además de las causas de fiebre recurrente periódica^{13,16}, otras patologías que causan dolor

Tabla 4. Criterios diagnósticos de fiebre mediterránea familiar²¹

Criterios diagnósticos de Tel-Hashomer	
Criterios mayores	Criterios menores
Episodios recurrentes de fiebre con serositis (peritonitis, sinovitis o pleuritis)	Episodios recurrentes de fiebre
Amiloidosis A sin una enfermedad predisponente	Rash erisipela-like
Respuesta favorable al tratamiento con colchicina	FMF en un familiar de primer grado

FMF: fiebre mediterránea familiar.

abdominal recurrente como el angioedema hereditario o adquirido, así como la porfiria aguda intermitente. También debemos descartar aquellas causas que elevan la IgD, ya que el aumento en los valores por sí solo no es patognomónico de HIDS. En ausencia de datos clínicos sugerencias de HIDS, las causas que podrían elevar la IgD son el linfoma de Hodgkin, la sarcoidosis, la tuberculosis, la aspergilosis, la ataxia-telangiectasia o la infección por virus de la inmunodeficiencia humana adquirida²³.

Algunas EAI tienen el diagnóstico diferencial con el síndrome *periodic fever, adenopathy, pharyngitis and aphthous stomatitis* (PFAPA). El diagnóstico del síndrome PFAPA es clínico. En 1999 Thomas *et al.*⁶ revisaron los criterios diagnósticos originales de Marshall de 1989 (Tabla 5).

7. TRATAMIENTO

El tratamiento dependerá fundamentalmente del tipo de enfermedad y de la respuesta a la terapia de elección^{25,26}.

En la FMF, el tratamiento de elección es la colchicina vía oral. Estudios recientes han demostrado que hasta un 5-10% de los pacientes no responde a este tratamiento²⁷. En estos casos con mala respuesta se han ensayado otros tra-

tamientos como anti IL-1, anti-TNF, talidomida o azatioprina.

En los CAPS la mayoría de los tratamientos van dirigidos a contrarrestar el efecto de la IL-1. Dichos tratamientos previenen y alivian los síntomas y reducen sustancialmente los niveles de marcadores inflamatorios, incluido el amiloide A²⁸. Están indicados en cualquiera de las patologías del espectro CAPS, a cualquier edad. El inicio precoz del tratamiento previene el daño a largo plazo.

- Anakinra. Puede prevenir los episodios inducidos por frío y reducir los síntomas diarios. En aquellos pacientes que desarrollan amiloidosis secundaria reduce la proteinuria y estabiliza la creatinina sérica. En MWS puede llegar a controlar la inflamación sistémica, llegando a normalizar los niveles de amiloide A sérico. El efecto sobre la pérdida auditiva es incierto, pero se han descrito recuperaciones parciales en algunos pacientes. En NOMID/CINCA ha mostrado mejoría en algunos casos.
- Rilonacept. Puede reducir los síntomas en el paciente y los marcadores inflamatorios séricos incluidos la PCR y el amiloide A.
- Canakinumab. La respuesta clínica puede ser menor en aquellos pacientes con las formas más graves (NOMID).

Tabla 5. Criterios diagnósticos de PFAPA²⁴

Fiebre recurrente a una edad temprana (antes de los 5 años)
Síntomas constitucionales en ausencia de infección del tracto respiratorio superior con al menos uno de los siguientes: estomatitis aftosa, linfadenitis cervical o faringitis
Asintomático entre episodios
Crecimiento y desarrollo normal

En el TRAPS, el objetivo del tratamiento es controlar los síntomas, prevenir los ataques de fiebre recurrentes y reducir el riesgo de desarrollar amiloidosis. La normalización de los marcadores inflamatorios se relaciona con un mejor control y disminución del riesgo de desarrollar amiloidosis. Inicialmente se pueden usar los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), los cuales ayudan a controlar la fiebre, sin embargo, los ciclos con corticosteroides son necesarios para controlar otros síntomas. En aquellos pacientes que presenten crisis frecuentes o graves se indica el uso de tratamientos biológicos, ya que disminuye el riesgo de amiloidosis. Históricamente se ha venido usando tratamientos anti factor de necrosis antitumoral (TNF) como el etarnecept, sobre todo en aquellos pacientes con crisis frecuentes o graves con mutaciones en el gen TNF receptor-1 (TNFR1) asociadas con alto riesgo de desarrollar amiloidosis. Sin embargo, actualmente se vienen usando tratamientos con preferencia para bloquear la IL-1 debido al papel que este juega en el TRAPS. Los tratamientos anti-TNF se utilizan en algunos pacientes con TRAPS, por ejemplo, en aquellos que toleran mal otras terapias, si bien la respuesta puede ser parcial o nula en algunos casos²⁹, pudiendo disminuir a largo plazo.

Los objetivos en el tratamiento del HIDS incluyen el aliviar la sintomatología, evitar las cirugías innecesarias y el uso recurrente de antibióticos. Se han utilizado múltiples agentes farmacológicos para intentar aliviar los síntomas asociados a los episodios de fiebre. El tratamiento sintomático debe iniciarse ante los primeros signos y síntomas de la enfermedad, si bien no tratarlos también es una opción. Los tratamientos de primera línea incluyen los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) ya que acortan la duración de la fiebre y mitigan los síntomas asociados en algunos pacientes. El

uso de NSAID no tiene eficacia en los periodos intercrisis. Los pacientes refractarios a NSAID pueden ser tratados con corticoides. El uso de agentes biológicos está reservado para aquellos pacientes que no responden al tratamiento con NSAID o glucocorticoides, o a aquellos que responden a glucocorticoides pero que necesitan dosis altas o un uso frecuente. Se han utilizado con éxito anakinra, canakinumab, etarnecept o tocilizumab. El uso de agentes biológicos también puede estar indicado en aquellos pacientes que desarrollan amiloidosis. No han demostrado suficiente eficacia o se asocia a efectos adversos el tratamiento de estos pacientes con colchicina, ciclosporina, gammaglobulina intravenosa, estatinas, talidomida o el trasplante de precursores hematopoyéticos. Este último se puede valorar en formas graves con aciduria mevalónica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, *et al.* The 2017 IUIS Phenotypic Classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018 Jan 1;38(1):129-43.
2. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, *et al.* International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2017;38(1):96-128.
3. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M. Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999;97:133-44.

4. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010;140(6):784-90.
5. Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management. *J Clin Pathol*. 2017 Jan;70(1):1-8.
6. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):38.
7. Azizi G, Azarian SK, Nazeri S, Mosayebian A, Ghiasy S, Sadri G, *et al*. Monogenic auto-inflammatory syndromes: a review of the literature. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15(6):430-44.
8. Canna SW, Goldbach-Mansky R. New monogenic autoinflammatory diseases—a clinical overview. *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):387-94.
9. Satoh T, Otsuka A, Contassot E, French LE. The inflammasome and IL-1 β : implications for the treatment of inflammatory diseases. *Immunotherapy*. 2015;7(3):243-54.
10. Hausmann JS, Dedeoglu F. Autoinflammatory Diseases in Pediatrics. *J Dermatol Clin*. 2013;31 481-94.
11. Hernández-Rodríguez J, Ruiz-Ortiz E, Tome A, Espinosa G, González-Roca E, Mensa-Vilaro A, *et al*. Clinical and genetic characterization of the autoinflammatory diseases diagnosed in an adult reference center. *Autoimmun Rev*. 2016 Jan;15(1):9-15.
12. Broderick L. Recurrent fevers for the pediatric immunologist: it's not all immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 Jan;16(1):2.
13. Calvo Rey C, Soler-Palacín P, Merino Muñoz R, Saavedra Lozano J, Antón López J, Aróstegui JI, *et al*. Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(3):194.e1-194.e16.
14. Bolukbasi B, Krause K. Cutaneous manifestations of systemic autoinflammatory disorders. *Clin Dermatol*. 2015 Sep-Oct;33(5):520-6.
15. Antón J. Síndromes periódicos asociados a criopirina. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1: 211-7.
16. López Montesinos B. Síndromes hereditarios de fiebre recurrente. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:203-10.
17. Russo RAG, Katsicas MM. Enfermedades autoinflamatorias. *Medicina (Buenos Aires)*. 2016;76(3):166-72.
18. Padeh S, Livneh A, Pras E, Shinar Y, Lidar M, Feld O, *et al*. Familial Mediterranean fever in the first two years of life: a unique phenotype of disease in evolution. *J Pediatr*. 2010;156:985-9.
19. Sonmez HE, Batu ED, Ozen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res*. 2016 Mar 17;9:13-20.
20. Bonilla FA, Khan DA, Dallas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, *et al*. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186-205.
21. Bashardoust B. Familial Mediterranean fever: diagnosis, treatment and complications. *J Nephroarmacol*. 2015;4(1):5-8.

22. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H, *et al.* Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):942-7.
23. Padeh YC, Rubinstein A. Hyperimmunoglobulin D síndrome: clinical manifestations and diagnosis. En: UpToDate [en línea] [consultado el 26/07/2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/hyperimmunoglobulin-d-syndrome-clinical-manifestations-and-diagnosis>
24. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr.* 1999;135(1):15-21.
25. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, *et al.* Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1636-44.
26. Ostrov BE. Immunotherapeutic biologic agents in autoimmune and autoinflammatory diseases. *Immunol Invest.* 2015 Nov;44(8):777-802.
27. Ben-Chetrit E, Ozdogan H. Non-response to colchicine in FMF: definition, causes and suggested solutions. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:549-51.
28. Kuemmerle-Deschner JB. CAPS: pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol.* 2015 Jul;37(4):377-85.
29. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, *et al.* Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:678-85.

