

# Enfermedades autoinflamatorias. Criterios de clasificación

Juan Ignacio Aróstegui Gorospe

Servicio de Inmunología. Hospital Clínic. Institut d'investigacions biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).  
Universitat de Barcelona. Barcelona.

Aróstegui Gorospe JI. Enfermedades autoinflamatorias. Criterios de clasificación. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:369-377.



## RESUMEN

La autoinflamación fue propuesta hace ya 20 años como un nuevo mecanismo inmunológico generador de enfermedad. Desde entonces, han sido descritas nuevas enfermedades autoinflamatorias monogénicas, descubiertas las vías fisiopatológicas implicadas y propuestos nuevos abordajes terapéuticos. A pesar de todos estos avances, la obtención del diagnóstico definitivo de estas enfermedades supone todo un reto en la práctica clínica diaria por motivos tales como la ausencia de criterios diagnósticos para cada enfermedad, las limitaciones existentes para la realización de estudios genéticos y la ausencia de pruebas funcionales o bioquímicas en los laboratorios de diagnóstico asistencial. En el presente documento se presentan los criterios diagnósticos e indicadores clínicos que han sido publicados en el pasado para las principales enfermedades autoinflamatorias monogénicas (fiebre mediterránea familiar, síndrome periódico asociado al receptor I del TNF, síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica, y síndromes periódicos asociados a criopirina), se comentan sus controversias y carencias, y se presentan los nuevos criterios clasificatorios para estas cuatro enfermedades fijados por la comunidad internacional en la reunión de consenso celebrada en marzo de 2017 en Génova.

**Palabras clave:** enfermedades autoinflamatorias monogénicas; criterios diagnósticos; criterios clasificatorios; indicadores diagnósticos; fiebre mediterránea familiar; síndrome periódico asociado al receptor I del TNF; síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica; síndromes periódicos asociados a criopirina.

## Autoinflammatory Diseases. Classification Criteria

### ABSTRACT

Autoinflammation was first proposed 20 years ago as a novel immune-mediated mechanism underlying certain recurrent inflammatory diseases. Since then, several additional monogenic autoinflammatory diseases have been identified, their pathophysiology elucidated and approaches to their treatment proposed. Despite these monumental advances in the field, reaching a definitive diagnosis in these diseases remains major challenge in everyday clinical practice for reasons such as the absence of established diagnostic criteria for each disease, current limitations in genetic testing and the unavailability of functional or chemical tests in the laboratories of health care facilities. In this document, we present the diagnostic criteria and clinical indicators that have been proposed in the past for the main monogenic autoinflammatory diseases (familial Mediterranean fever, TNF receptor-associated periodic syndrome, hyper-IgD with periodic fever syndrome, and cryopyrin-associated periodic syndromes), discuss their drawbacks and controversial aspects, and also present the new classification criteria for these 4 diseases established by the international community in the consensus meeting held in Genoa in March 2017.

**Key words:** monogenic autoinflammatory diseases; diagnostic criteria; classification criteria; diagnostic indicators; familial Mediterranean fever; TNF receptor-associated periodic syndrome; hyper-IgD with periodic fever syndrome; cryopyrin-associated periodic syndromes.

## 1. INTRODUCCIÓN

A finales del siglo XX, el grupo liderado por el Dr. Daniel L. Kastner estaba trabajando en la identificación de la base molecular de unas enfermedades caracterizadas por episodios febriles e inflamatorios recurrentes, de inicio en edad pediátrica, que presentaban una agregación familiar según patrones de herencia mendelianos clásicos y que no eran desencadenados por neoplasias, agentes infecciosos o enfermedades autoinmunes. Estos trabajos permitieron la identificación del defecto genético subyacente en los pacientes afectos de fiebre mediterránea familiar (FMF) y del síndrome periódico asociado al receptor I del TNF (TRAPS)<sup>1-3</sup>. Pero más allá de eso, sus hallazgos le llevaron a proponer el concepto de autoinflamación como un meca-

nismo generador de enfermedad nuevo, en el que está involucrado el sistema inmune y que era diferente a los conceptos fisiopatológicos ya entonces conocidos de autoinmunidad, alergia o inmunodeficiencia<sup>4</sup>.

En los 20 años transcurridos desde entonces, se han identificado muchas enfermedades autoinflamatorias monogénicas nuevas, hasta un número cercano a la cincuenta<sup>5</sup>. Todas ellas son debidas a mutaciones en genes relacionados de alguna manera con la inflamación y con la inmunidad innata. Asimismo, se ha observado que la inflamación estéril que caracteriza a todas estas enfermedades puede verse acompañada, en algunas de ellas, de fenómenos de autoinmunidad, inmunodeficiencia, vasculopatía o disregulación inmune. Todos estos ha-

liazgos han permitido la identificación de diferentes vías fisiopatológicas involucradas en la autoinflamación (por ejemplo, enfermedades mediadas por IL-1b, enfermedades mediadas por IL-18, enfermedades mediadas por interferones de tipo I, ubi quitinopatías,...), así como la administración de fármacos anti-inflamatorios biológicos diferentes en función de la vía afectada<sup>5,6</sup>. Toda esta diversidad clínica, asociada al hecho que son enfermedades minoritarias y de la práctica ausencia de criterios diagnósticos o clasificatorios, ha hecho muy complejo el proceso de diagnóstico diferencial. En el presente documento se exponen los intentos que han existido en el pasado en el terreno del diagnóstico y clasificación clínica de estas entidades, así como el estado actual del tema para aquellas entidades más prevalentes.

## 2. ANTECEDENTES: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS E INDICADORES CLÍNICOS. CONTROVERSIAS Y CARENCIAS

Desde un punto de vista de incidencia, el grupo de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas es muy heterogéneo. La gran mayoría de ellas, especialmente aquellas de más reciente descripción, se podrían clasificar como enfermedades ultra-raras debido a que han sido identificadas un número muy pequeño de familias o pacientes en todo el mundo. En consecuencia, no se conoce en detalle la diversidad clínica de cada una de estas enfermedades, y es comprensible que no existan criterios diagnósticos o clasificatorios para las mismas. Por ello, su diagnóstico supone todo un reto médico en el que habitualmente están involucradas múltiples especialidades médicas. Sin embargo, existe un número relativamente pequeño de enfermedades autoinflamatorias

monogénicas mejor conocido por motivos tales como presentar una mayor incidencia o ser las enfermedades identificadas clínicamente hace más tiempo. Este pequeño grupo engloba las siguientes entidades:

- Fiebre mediterránea familiar (FMF).
- Síndrome periódico asociado al receptor I del TNF (TRAPS).
- Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS).
- Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS).

Curiosamente, en la literatura médica podemos comprobar la existencia de criterios diagnósticos o indicadores clínicos para estas cuatro enfermedades. Los mejor conocidos entre todos ellos son los criterios diagnósticos propuestos para la FMF, por tratarse de la enfermedad de este grupo con mayor incidencia a nivel mundial y también por ser la más tempranamente identificada. Los primeros criterios diagnósticos publicados para la FMF son conocidos como criterios de Tel-Hashomer, por haber sido propuestos desde el hospital israelí Sheba Tel-Hashomer, que se recogen en la **Tabla 1**<sup>7</sup>. Se trata de 6 criterios médicos, agrupados como criterios mayores y menores, de tal forma que el diagnóstico de FMF se establecía cuando concurrían en un paciente dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores. Con posterioridad, se han publicado nuevos criterios diagnósticos para la FMF, que vienen a ser versiones mejoradas de los criterios de Tel-Hashomer, y que son conocidos como criterios de Livneh y criterios para FMF pediátrica respectivamente (**Tabla 1**)<sup>8,9</sup>.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos para la fiebre mediterránea familiar

| Criterios de Tel-Hashomer   | Criterios de Livneh   | Criterios para FMF pediátrica   |
|---|---|---|
| <b>Criterios mayores</b><br>1. Episodios recurrentes de fiebre acompañados de peritonitis, pleuritis o sinovitis<br>2. Amiloidosis de tipo AA sin enfermedad causante<br>3. Mejoría con el tratamiento con colchicina | <b>Criterios mayores</b><br>1-6. Ataques típicos que afecten uno o más de uno de los siguientes órganos:<br>1. Abdomen<br>2. Tórax<br>3. Articulaciones<br>4. Piel<br>5. Escroto<br>6. Músculo<br>7. Ataques típicos con solo fiebre  | 1. Fiebre (temperatura axilar >38 °C, 6-72 h de duración, ≥3 ataques)<br>2. Dolor abdominal (6-72 h duración, ≥3 ataques)<br>3. Dolor torácico (6-72 h duración, ≥3 ataques)<br>4. Artritis (6-72 h duración, ≥3 ataques, oligoartritis)<br>5. Historia familiar de FMF |
| <b>Criterios menores</b><br>1. Episodios recurrentes de fiebre<br>2. Eritema erisipeloide<br>3. Familiar de primer grado afecto de FMF  | <b>Criterios menores</b><br>1-6. Ataques incompletos que afecten alguno de los órganos anteriormente mencionados<br>7. Dolor en extremidades inferiores post-ejercicio<br>8. Respuesta al tratamiento con colchicina<br>9. Amiloidosis renal<br>10. Hermano/a de gemelo idéntico con FMF<br><b>Criterios de apoyo</b><br>1. Historia familiar de FMF<br>2. Origen étnico (judío sefardí, árabe, armenio, turco)<br>3. Consanguinidad parental<br>4. Laparotomía o apendicectomía blanca<br>5. Debut de la enfermedad ≤20 años<br>6. Proteinuria/hematuria episódica<br>7-10. Características de los ataques:<br>7. Grave, que requieren encamamiento<br>8. Remisión espontánea<br>9. Intervalos asintomáticos<br>10. Respuesta inflamatoria, con al menos resultado anormal en uno de los siguientes test: recuento de leucocitos, VSG, nivel de proteína SAA o fibrinógeno |   |
| El diagnóstico de FMF se establece cuando concurren en un paciente dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores  | El diagnóstico de FMF se establece en un paciente si concurren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uno o más criterios mayores</li> <li>• Dos o más criterios menores</li> <li>• Un criterio menor junto a 5 o más criterios de apoyo</li> <li>• Un criterio menor junto al menos a 4 de los 5 primeros criterios de apoyo</li> </ul>   | La presencia de un mínimo de dos de estos cinco criterios presenta una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de FMF   |

**FMF:** fiebre mediterránea familiar; **VSG:** velocidad de sedimentación globular.

Todos estos criterios diagnósticos fueron propuestos en un momento en el que la única enfermedad autoinflamatoria bien definida clínicamente era la FMF. Conforme se fueron identificando nuevas enfermedades, y muy especialmente los síndromes TRAPS, HIDS y CAPS entre los años 1999-2001, se pudo comprobar las enormes diferencias clínicas existentes con la FMF y la falta de eficacia de los criterios de la FMF para el diagnóstico de estas nuevas enfermedades. Esto hizo que diferentes grupos publicaran indicadores clínicos o criterios diagnósticos para los síndromes TRAPS (**Tabla 2**), HIDS (**Tabla 3**) y CAPS (**Tabla 4**)<sup>10-12</sup>. En muchas ocasiones, estos indicadores tenían por objeto intentar diferenciar cada una de estas entidades de la FMF, por ser la más ampliamente conocida, así como orientar al clínico sobre la indicación de realizar el análisis del gen responsable de cada enfermedad.

**Tabla 2.** Indicadores diagnósticos del síndrome periódico asociado al receptor I del TNF (TRAPS)

|   |
|---|
| 1. Episodios recurrentes de síntomas inflamatorios a lo largo de un periodo de tiempo superior a 6 meses. Habitualmente, los diferentes síntomas inflamatorios aparecen simultáneamente: <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. Fiebre</li> <li>1.2. Dolor abdominal</li> <li>1.3. Mialgias (migratorias)</li> <li>1.4. Exantema cutáneo (exantema macular eritematoso coincidente con las mialgias)</li> <li>1.5. Conjuntivitis/edema periorbital</li> <li>1.6. Dolor torácico</li> <li>1.7. Artralgia o sinovitis monoarticular</li> </ol> |
| 2. Episodios de duración media superior a 5 días  |
| 3. Sensible al tratamiento con glucocorticoides, pero no al tratamiento con colchicina  |
| 4. Familiares afectos (si bien podrían no estar presentes siempre)  |
| 5. Cualquier origen étnico puede estar afecto   |

**Tabla 3.** Indicadores clínicos del síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS)

|   |
|---|
| Episodios febriles recurrentes, de 3-7 días de duración y que persistan más de 6 meses, asociados a uno o más de uno de los siguientes puntos:  |
| 1. Hermano con síndrome de HIDS confirmado genéticamente  |
| 2. IgD sérica elevada (>100 UI/l)   |
| 3. El primer episodio febril aparece tras una vacunación en la infancia   |
| 4. Tres (o más de tres) de los siguientes síntomas DURANTE el episodio febril: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfadenopatías cervicales</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Vómitos o diarrea</li> <li>• Artralgia o artritis de articulaciones periféricas grandes</li> <li>• Ulceras aftosas</li> <li>• Lesiones cutáneas</li> </ul> |

**Tabla 4.** Criterios diagnósticos de síndrome periódico asociados a criopirina (CAPS)

|   |
|---|
| <b>Criterio mandatorio:</b> parámetros inflamatorios elevados (proteína C reactiva/proteína SAA) más ≥2 de 6 signos/síntomas típicos de CAPS: |
| 1. Exantema urticariforme   |
| 2. Episodios desencadenados por frío/estrés   |
| 3. Pérdida auditiva neurosensorial  |
| 4. Síntomas musculoesqueléticos (artralgias/artritis/mialgias)  |
| 5. Meningitis crónica aséptica  |
| 6. Anormalidades esqueléticas ( <i>bossing</i> frontal/sobrecrecimiento de epífisis)  |

Si bien cada uno de estos criterios o indicadores han sido de utilidad en la práctica clínica diaria durante muchos años, es preciso reconocer que presentan una serie de carencias o controversias, siendo los más importantes los siguientes:

- Estos indicadores o criterios presentan una baja sensibilidad y especificidad, en buena

medida como consecuencia de las enormes semejanzas clínicas existentes entre estas enfermedades. Como consecuencia, es posible que un paciente afecto de TRAPS pueda ser diagnosticado como afecto de FMF si se le aplican los criterios de Tel Hashomer.

- En ocasiones, entre los criterios o indicadores existentes, se incluyen manifestaciones ocasionales de la enfermedad (por ejemplo, amiloidosis secundaria, sordera neurosensorial...), que deberían ser tenidos en cuenta más como complicaciones de la enfermedad, que aparecen a largo plazo y en un pequeño porcentaje de pacientes, que como manifestaciones príncipes de la enfermedad.
- En los criterios o indicadores clínicos es habitual que no se incluyan parámetros temporales tales como la edad de debut de la enfermedad o la duración de los episodios inflamatorios agudos, cuando toda esta información es realmente relevante desde el punto del diagnóstico diferencial de todas estas enfermedades.
- A pesar de tratarse de enfermedades inflamatorias sistémicas, con claras alteraciones analíticas en el hemograma y en la bioquímica durante la fase de actividad de la enfermedad, en los criterios o indicadores existentes no se contemplan estas alteraciones como un criterio mandatorio de la enfermedad.
- Estas cuatro enfermedades autoinflammatorias (FMF, TRAPS, HIDS y CAPS) son enfermedades genéticas, consecuencia de defectos concretos en ciertos genes. Curiosamente, ninguno de los criterios o indicadores comentados anteriormente incluye datos genéticos entre sus criterios.

- Además, cuando entre los criterios o indicadores se comenta la posibilidad de que haya familiares afectados, no se especifica en ningún momento que la relación de parentesco con el paciente deba encajar con el patrón de herencia concreto de la enfermedad en cuestión.

### 3. CRITERIOS CLASIFICATORIOS DE GÉNOVA

Como consecuencia del aumento del número de enfermedades autoinflammatorias monogénicas, de la mayor aplicación de los estudios genéticos para su diagnóstico y de la obsolescencia de los criterios o indicadores publicados, por parte de la comunidad internacional se vio necesaria la elaboración de unos nuevos criterios para estas enfermedades. En concreto, bajo el auspicio del proyecto EUROFEVERS y con la financiación de una beca europea (proyecto INSAID), se planteó la elaboración de unos criterios clasificatorios para las cuatro enfermedades autoinflammatorias monogénicas principales (FMF, TRAPS, HIDS y CAPS) y de un síndrome de base no genética (síndrome PFAPA)<sup>13</sup>. El objetivo de este esfuerzo debería ser obtener herramientas que homogeneizarán los grupos de pacientes, especialmente de cara a futuros ensayos clínicos con nuevos fármacos. Para tal fin, se estableció un listado de médicos y genetistas de todo el mundo, con experiencia en el manejo de estas enfermedades, que a través de consultas vía web con un método Delphi, pudieran ir definiendo aquellos parámetros que deberían formar parte de estos nuevos criterios. Finalmente, en marzo de 2017 se realizó en Génova (Italia) una reunión de consenso para discutir y fijar los nuevos criterios, que se exponen en la **Tabla 5**, y cuyas principales conclusiones serían:

**Tabla 5.** Criterios clasificatorios de Génova para las principales enfermedades autoinflamatorias monogénicas

| Fiebre mediterránea familiar (FMF)  | Síndrome periódico asociado al receptor 1 de TNF (TRAPS)   | Deficiencias de mevalonato kinasa  | Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)   |
|---|--|--|--|
| Genotipo <i>MEFV</i> confirmatorio y al menos uno de los siguientes síntomas:   | Genotipo <i>TNFRSF1A</i> confirmatorio y al menos uno de los siguientes síntomas:  | Genotipo <i>MVK</i> confirmatorio y al menos uno de los siguientes síntomas:   | Genotipo <i>NLRP3</i> confirmatorio y al menos uno de los siguientes síntomas:   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración de los episodios 1-3 días</li> <li>• Artritis</li> <li>• Dolor torácico</li> <li>• Dolor abdominal</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración de los episodios ≥7 días</li> <li>• Mialgia</li> <li>• Exantema migratorio</li> <li>• Edema periorbital</li> <li>• Familiares afectos</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas gastrointestinales</li> <li>• Linfadenitis cervical</li> <li>• Estomatitis aftosa</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema urticariforme</li> <li>• Ojo rojo (conjuntivitis, epiescleritis, uveítis)</li> <li>• Sordera neurosensorial</li> </ul> |
| 0   | 0  |  | 0  |
| Genotipo <i>MEFV</i> no confirmatorio y al menos dos de los siguientes síntomas:  | Genotipo <i>TNFRSF1A</i> no confirmatorio y al menos dos de los siguientes síntomas:   |  | Genotipo <i>NLRP3</i> no confirmatorio y al menos dos de los siguientes síntomas:  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración de los episodios 1-3 días</li> <li>• Artritis</li> <li>• Dolor torácico</li> <li>• Dolor abdominal</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración de los episodios ≥7 días</li> <li>• Mialgia</li> <li>• Exantema migratorio</li> <li>• Edema periorbital</li> <li>• Familiares afectos</li> </ul> |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema urticariforme</li> <li>• Ojo rojo (conjuntivitis, epiescleritis, uveítis)</li> <li>• Sordera neurosensorial</li> </ul> |

1. Se establece un criterio mandatorio para todas estas enfermedades: la elevación de reactantes de fase aguda durante los periodos de actividad de la enfermedad. No obstante, quedan varias preguntas sin una respuesta clara a este respecto tales como: 1) ¿cuáles son los reactantes de fase aguda que deben ser tenidos en cuenta?; 2) no se establece si es suficiente con que la elevación ocurra en un episodio, pero no en los restantes o si, por el contrario, es obligado que se eleven en todos y cada uno de los episodios; 3) no se establecen los rangos de normalidad para cada reactante de fase aguda, y 4) tampoco se define qué se considera elevado en el contexto de estas enfermedades inflamatorias (¿es suficiente con que esté ligeramente elevado con respecto al límite superior de la normalidad o deben ser aumentos mucho más marcados?).
2. Para las cuatro enfermedades autoinflamatorias monogénicas, la clasificación de un paciente en una u otra enfermedad se establece mediante la asociación de un criterio genético con diversos criterios clínicos.
3. El criterio genético es mandatorio para cada enfermedad, hablándose en todo momento de genotipos confirmatorios o no confirmatorios, hecho que trasluce la necesidad que la enfermedad se herede con un patrón de herencia mendeliano determinado.
4. Con el objetivo que los clínicos puedan establecer fácilmente si un paciente es por-

tador de un genotipo compatible o no compatible, el grupo de genetistas involucrado en el proyecto ha clasificado la patogenicidad de todas las variantes existentes en los genes *MEFV*, *TNFRSF1A*, *MVK* y *NLRP3*<sup>14</sup>. Esta clasificación está disponible en la base de datos INFEVERS (<https://infevers.umaimontpellier.fr>)<sup>15</sup>.

5. Los criterios clínicos finalmente incluidos en los criterios clasificatorios de cada enfermedad han sido seleccionados, a través del método Delphi y en la reunión de consenso de Génova, entre múltiples signos y síntomas que aparecen en estas enfermedades.

#### 4. CONCLUSIONES

La ausencia de criterios diagnósticos para cada enfermedad autoinflamatoria monogénica y la tremenda similitud clínica entre ellas origina enormes dificultades en la práctica clínica diaria para alcanzar su diagnóstico definitivo. En el presente documento se han presentado los intentos que han tenido lugar en el pasado para establecer criterios o indicadores diagnósticos para las principales enfermedades del grupo, se han comentado sus carencias y controversias, y se describen en detalle las características de los nuevos criterios de clasificación propuestos por la comunidad internacional y fijados en la reunión de consenso de Génova de marzo de 2017.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90(4):797-807.

2. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17(1):25-31.
3. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, *et al*. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97(1):133-44.
4. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reload: a clinical perspective. *Cell*. 2010;140(6):784-90.
5. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18(8):832-42.
6. De Jesús AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:823-74.
7. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967;43(2):227-53.
8. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, *et al*. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879-85.
9. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, *et al*. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-8.
10. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM *et al*. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(5):349-68.



11. Van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW, *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.
12. 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;76(6):942-7.
13. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, *et al.* Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1025-32.
14. Van Gijn ME, Ceccherini I, Shinar Y, Carbo EC, Slofstra M, Arostegui JJ, *et al.* New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). *J Med Genet*. 2018;55(8):530-7.
15. Milhavel F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, *et al.* The infefers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat*. 2008;29(6):803-8.