

Le malattie autoinfiammatorie

Le febbri ricorrenti sono un gruppo di patologie su base monogenica, secondarie a mutazioni di geni che codificano per proteine coinvolte nella regolazione dell'immunità innata. Si tratta di condizioni caratterizzate da ricorrenti episodi febbrili, associati ad un variabile coinvolgimento d'organo, la cui diagnosi precoce è cruciale per avviare un'adeguata terapia e ridurre il rischio di complicanze a lungo termine.

Roberta Caorsi
UOC Reumatologia e malattia autoinfiammatorie, IRCCS G. Gaslini, Genova

ABSTRACT

Autoinflammatory diseases are a group of monogenic disorders secondary to mutations in genes encoding for proteins involved in regulating innate immunity. Advances in genetic studies have led to the identification of a large number of these conditions and of pathogenetic mechanisms, which are useful in identifying therapeutic targets not only for such conditions, but also for non-monogenic autoimmune or inflammatory disorders.

Autoinflammatory diseases can be classified according to the main clinical manifestations: recurrent fever, urticarial rash and inflammation, sterile inflammation of bone, joints and skin, panniculitis and lipodystrophy, and vasculopathy/vasculitis.

Recurrent fevers are conditions characterised by recurrent febrile episodes associated with variable organ involvement. If inadequately treated, such conditions may be associated with the onset of renal amyloidosis, usually in adulthood.

The autoinflammatory diseases characterised by fever and urticarial rash are cryopyrinopathies, diseases secondary to "gain of function" mutations in the NLRP3 gene, resulting in increased secretion of interleukin-1-beta. The phenotypic spectrum of these conditions varies from the mildest condition, characterised by

urticaria and fever, triggered by exposure to cold, to the most severe form with neonatal onset and multi-organ involvement.

The largest group of autoinflammatory disease is associated with inflammation of bone, skin and joints, secondary to mutations in genes involved in different innate immunity pathways and, therefore, with different pathogenetic mechanisms and clinical manifestations. Among these, pyogenic disorders, characterised by a sterile neutrophilic infiltrate that can involve skin, bone, and joints, represent the most numerous conditions. Interferonopathies are recently identified conditions associated with variable clinical pictures. Generally, patients with these conditions have variable involvement of joints, lungs, vessels, and subcutaneous tissue.

ABSTRACT

Le malattie autoinfiammatorie sono un gruppo di patologie su base monogenica, secondarie a mutazioni di geni che codificano per proteine coinvolte nella regolazione dell'immunità innata. I progressi degli studi genetici hanno portato all'identificazione di un numero elevato di tali condizioni, permettendo, inoltre, di identificare meccanismi patogenetici di malattia, utili per l'identificazione di target terapeutici non solo di

tali condizioni, ma anche di disturbi autoimmuni o infiammatori non monogenici.

Le malattie autoinfiammatorie si possono classificare in base alle principali manifestazioni cliniche: febbre ricorrente, *rash* orticarioide ed infiammazione, flogosi sterile di ossa, articolazioni e cute, panniculite e lipodistrofia, vasculopatia/vasculite.

Le febbri ricorrenti sono condizioni caratterizzate da ricorrenti episodi febbrili, associati ad un variabile coinvolgimento d'organo. Tali condizioni, se non adeguatamente trattate, possono associarsi alla comparsa di amiloidosi renale, generalmente nell'età adulta.

Le malattie autoinfiammatorie che si manifestano con febbre e *rash* sono le criopirinopatie, malattie secondarie a mutazioni "gain of function" del gene *NLRP3*, che determinano un'aumentata secrezione dell'interleuchina-1-beta. Lo spettro fenotipico di tali condizioni è variabile dalla condizione più lieve caratterizzata da orticaria e febbre, scatenate dall'esposizione al freddo, alla forma più severa ad esordio neonatale con coinvolgimento multiorgano.

Le condizioni associate a flogosi di ossa, cute ed articolazioni sono numerose, secondarie a mutazioni di geni coinvolti in diverse vie dell'immunità innata e, pertanto, con diversi meccanismi patogenetici e manifestazioni cliniche. Tra questi, i disturbi piogenici, caratterizzati da un infiltrato neutrofilico sterile che può coinvolgere cute, ossa ed articolazioni, rappresentano le condizioni più numerose.

Le interferonopatie sono condizioni identificate recentemente ed associate a variabili quadri clinici. Generalmente, i pazienti affetti da tali condizioni presentano un variabile coinvolgimento di articolazioni, polmone, vasi e tessuto sottocutaneo.

INTRODUZIONE

Le malattie autoinfiammatorie sono un gruppo di patologie su base monogenica, secondarie a mutazioni di geni che codificano per proteine coinvolte nella regolazione dell'immunità innata.

Grazie ai progressi degli studi di genetica molecolare avvenuti negli ultimi anni, il numero di tali condizioni ha presentato una crescita esponenziale. L'esordio clinico di tali condizioni è generalmente precoce, nell'età pediatrica, malgrado, in alcune di esse, l'espressività clinica della malattia sia variabile e l'esor-

dio possa avvenire in età adulta. Essendo patologie ad andamento cronico, numerose di esse, se non adeguatamente trattate, presentano un andamento progressivo e sono gravate complicanze a lungo termine.

I recenti progressi nell'identificazione dei meccanismi patogenetici di tali condizioni hanno permesso di realizzare farmaci in grado di ottenere un buon controllo di malattia; pertanto, la diagnosi precoce è cruciale per avviare prontamente un'adeguata terapia, riducendo il rischio di progressione di malattia e di complicanze a lungo termine.

Infine, la scoperta di tali condizioni ha permesso di comprendere meglio i meccanismi patogenetici delle più comuni condizioni autoimmuni e/o infiammatorie, non su base monogenica.

Le malattie autoinfiammatorie si possono classificare in base al principale meccanismo patogenetico oppure in base alle principali manifestazioni cliniche associate (Tabella 1).

In questa revisione verrà utilizzata la classificazione clinica di tali malattie e verranno descritte le condizioni più comuni o meglio caratterizzate.

FEBBRE RICORRENTE

Con il termine febbre periodica o ricorrente si intende una condizione caratterizzata dalla presenza di tre o più episodi febbrili di origine sconosciuta che si presentano in un periodo di sei mesi e che si verificano ad almeno una settimana di distanza l'uno dall'altro (1).

La diagnostica differenziale della febbre ricorrente è complessa, soprattutto in età pediatrica, in quanto tale condizione può essere sostenuta da svariate patologie di origine infettiva, reumatologica, immunologica, oncologica e genetica (Tabella 2) (2).

La **Febbre Mediterranea Familiare** (*Familial Mediterranean fever, FMF*) è la più comune febbre periodica monogenica, secondaria a mutazioni del gene *MEFV*, che codifica per una proteina denominata pirina o marenostrina, che regola la secrezione della citochina pro-infiammatoria interleuchina-1-beta (*IL-1 β*) (3).

Tale condizione, che generalmente presenta il suo esordio prima dei 10 anni di età, è caratterizzata da episodi febbrili a rapida insorgenza e di breve durata (24-72 ore), con frequenza molto variabile, che si associano a sintomatologia gastroenterica (dolore addomi-

Classificazione clinica delle malattie autoinfiammatorie

Presentazione clinica	Malattia	Gene	Modalità di trasmissione
Febbre ricorrente	Febbre Mediterranea Familiare (FMF)	MEFV	Autosomica recessiva/dominante
	Sindrome da deficit di mevalonato chinasi (MVK)	MVK	Autosomica recessiva
	Sindrome TRAPS	TNFRSF1A	Autosomica dominante
Rash orticarioide ed infiammazione sistemica	Criopirinopatie	NLRP3	Autosomica dominante
	Sindrome da orticaria familiare da freddo di tipo 2	NLRP12	Autosomica dominante
	Malattia associata a mutazione di NLRC4	NLRC4	Autosomica dominante
Infiammazione sterile di ossa, articolazioni e cute	Sindrome di Blau	NOD2/CARD15	Autosomica dominante
	Sindrome PAPA	PSTPIP1	Autosomica dominante
	Sindrome COPA	COPa	Autosomica dominante
	Sindrome di Majeed	LPIN2	Autosomica recessiva
	Sindrome DIRA	IL1RN	Autosomica recessiva
	Sindrome DITRA	IL36RN	Autosomica recessiva
	CAMPS	CARD14	Autosomica dominante
	Deficit di LACC1	LACC1	Autosomica recessiva
Panniculite e lipodistrofia	Sindrome CANDLE	PSMB8, PSMA3, PSMB4, PMSB10	Autosomica recessiva
	Sindrome ORAS	FAM105B	Autosomica dominante
Vasculopatia	Sindrome SAVI	TMEM173	Autosomica dominante
	Aploinsufficienza A20	TNFAIP3	Autosomica dominante
	Deficit da sindrome di ADA2 (DADA2)	ADA2	Autosomica recessiva

Tabella 1

Diagnostica differenziale della febbre ricorrente

Malattie infettive	Infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie Infezioni delle vie urinarie Virali (EBV, Parvovirus B19, HSV 1 e 2) Batteriche (infezioni occulte, Borrelia, Brucella, Yersina) Parassitarie (Malaria)
Difetti immunitari congeniti	Immunodeficienze primitive Neutropenia ciclica Forme disreattive (XLP) Sindromi autoimmuni linfoproliferative
Malattie neoplastiche	Leucemia linfoblastica acuta Leucemia mieloide acuta Linfoma (Febbre di Pel Epstein)
Malattie infiammatorie multifattoriali	sAIG, Malattia di Behçet, LES Malattia di Crohn
Malattie autoinfiammatorie monogeniche	Febbre Familiare Mediterranea Deficit parziale di mevalonato-chinasi (lper IgD) Sindrome TRAPS Sindrome di Muckle-Wells
Malattie autoinfiammatorie idiopatiche	Sindrome PFAPA <i>Undefined periodic fever</i>

Tabella 2

nale, vomito, diarrea), dolore toracico, manifestazioni articolari (artralgie, più raramente artrite), lesioni cutanee (che di solito si manifestano come un *rash* simil-erisipeloido) e splenomegalia (4). La terapia con colchicina si è dimostrata efficace nel prevenire gli episodi febbrili e l'insorgenza dell'amiloidosi renale, severa complicanza di tale condizione, se non adeguatamente trattata (5). Nei soggetti in cui tale farmaco non è efficace, la terapia di seconda linea con farmaci inibitori di interleuchina-1 (IL-1) si è dimostrata efficace (6).

La **Febbre periodica da difetto di mevalonato chinasi** (*Mevalonate Kinase Deficiency*, MKD), o **sindrome da Iper-IgD**, è una malattia autosomica recessiva secondaria a mutazioni del gene *MVK*, che codifica per un enzima, denominato mevalonato-chinasi, coinvolto nella biosintesi del colesterolo. I prodotti intermedi di tale catena hanno una funzione regolatoria dell'attività dell'inflammasoma pirinico. Sono note numerose mutazioni di questo gene, responsabili di una variabile riduzione dell'attività enzimatica (7). Tale condizione, ad esordio generalmente nel primo anno di vita, è caratterizzata da episodi febbrili a rapida insorgenza, di durata media di tre-sette giorni, che si associano a dolore addominale, vomito e/o diarrea, linfoadenomegalia laterocervicale, manifestazioni muco-cutanee (*rash* cutaneo eritematoso, più raramente stomatite aftosa) e, in circa la metà dei casi, epatosplenomegalia (8).

La deficienza completa dell'enzima si associa ad un quadro clinico più severo, denominato Mevalonico Aciduria, caratterizzato da ritardo mentale, ipostaturalità, ipotonia, atassia, miopatia e, analogamente ai pazienti affetti da MKD, accessi febbrili periodici (8).

Gli attacchi febbrili della MKD generalmente presentano una pronta risposta ad una singola somministrazione di steroide (prednisone 1 mg/kg o betametasona 0,1 mg/kg). Tuttavia, in presenza di frequenti attacchi febbrili, si è dimostrata efficace la terapia con inibitori di IL-1 (6).

La **sindrome TRAPS** (*Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome*) è una condizione autosomica dominante legata a mutazioni del gene *TNFRSF1A*, che codifica per il recettore di tipo 1A del *tumor necrosis factor* (TNF) (9). Tale condizione è caratterizzata da episodi febbrili di lunga durata (7-20 giorni), con febbre tendenzialmente ondulante, e ridotta frequenza (solitamente

due-quattro episodi all'anno). Gli attacchi febbrili sono generalmente accompagnati da manifestazioni cutanee (eritema maculare migrante, *rash* orticarioide o papulare), dolore addominale (secondario a sierosite), mialgie (talvolta è presente un franco quadro di fascite) e sintomi oculari (edema periorbitario, congiuntivite) (10).

La terapia corticosteroidica all'occorrenza è in grado di ridurre l'intensità e la durata degli episodi febbrili; tuttavia, molti soggetti sviluppano un fenotipo clinico severo con andamento cronico. I farmaci inibitori dell'IL-1 si sono dimostrati efficaci nel prevenire l'insorgenza degli attacchi (6,11).

Le febbri ricorrenti monogeniche si possono associare all'insorgenza di una complicanza a lungo termine, generalmente tardiva, che è l'amiloidosi renale. La cronicizzazione del quadro infiammatorio rappresenta il principale rischio di sviluppo di tale complicanza. Per tale motivo l'avvio di un'adeguata terapia di fondo è fondamentale per controllare il quadro infiammatorio, prevenendo pertanto l'insorgenza di tale complicanza (4,8,10).

RASH CUTANEO ORTICARIOIDE E FLOGOSI SISTEMICA

L'approccio clinico al paziente con manifestazioni cutanee orticarioidi ricorrenti associate ad infiammazione sistemica è complesso, in quanto tale quadro può essere secondario ad allergopatie, quadri infettivi, vasculiti e malattie genetiche (Tabella 3).

Il termine **criopirinopatie**, o **CAPS** (*Cryopyrin Associated Periodic Syndrome*), raggruppa tre condizioni, che rappresentano un diverso spettro di severità di malattia: *Familial Cold Auto-inflammatory Syndrome* (FCAS), sindrome di *Muckle-Wells* (MWS) e *Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular syndrome* (CINCA) (12, 13).

Tali condizioni sono secondarie a mutazioni del gene *NLRP3* (o *CIAS1*), il quale codifica per una proteina, denominata criopirina, che presenta un ruolo cruciale nella regolazione della secrezione di IL-1 β ; pazienti con mutazioni di tale gene presentano livelli plasmatici elevati di tale citochina con conseguente flogosi sistemica (12, 13).

La **FCAS** rappresenta il fenotipo clinico più lieve tra le tre condizioni. Tale condizione, che solitamente esordisce

Diagnostica differenziale delle manifestazioni cutanee orticarioidi

Malattie infettive	Virus respiratori, herpes (EBV, HSV), HBV, HCV, HIV Batteriche (<i>M. pneumoniae</i> , SBEGA, <i>H. pylori</i>) Parassitarie
Allergie	Alimenti, inalanti, farmaci, veleno di insetti Orticaria da contatto
Orticaria fisica	Caldo, freddo, acqua Vibrazione, pressione
Neoplasie	Leucemie Linfomi
Malattie sistemiche	Tiroidite Celiachia AIG sistemica, LES, Sjögren, vasculiti Malattia da siero
Malattie genetiche	Angioedema ereditario Deficit di C1Q inattivatore
Malattie autoinfiammatorie monogeniche	Febbre Familiare da freddo (FCAS) Sindrome di Muckle-Wells (MWS) Sindrome CINCA

Tabella 3

nei primi mesi di vita, è caratterizzata da episodi di flogosi sistemica di breve durata (< 24 ore), scatenati dall'esposizione al freddo e caratterizzati da febbre, rash orticarioide non pruriginoso, artromialgie e congiuntivite.

La **MWS** rappresenta il fenotipo clinico di gravità intermedia. È una condizione ad esordio variabile, solitamente nei primi mesi di vita, caratterizzata da febbre, rash cutaneo, congiuntivite, artromialgie e/o artrite. Tale condizione è gravata da complicanze a lungo termine, rappresentate dalla sordità neurosensoriale e dall'amiloidosi renale.

La **sindrome CINCA** rappresenta il fenotipo clinico più severo. Tale condizione presenta generalmente il suo esordio nei primi giorni di vita con un quadro di rash orticarioide non pruriginoso associato a febbre intermittente. I soggetti affetti presentano, inoltre, una *facies* tipica con bozze frontali prominenti, ipoplasia mandibolare e naso a sella. La cronica flogosi sistemica tipica di questa sindrome determina le manifestazioni acute di malattia (febbre, rash, congiuntivite, artralgie, artrite e cefalea); la persistenza di tale infiammazione determina l'insorgenza precoce di manifestazioni croniche quali ritardo mentale (secondario ad atrofia cerebrale), sordità neurosensoriale, papilledema, artropatia croni-

ca con erosioni ai capi articolari, deformazioni ossee (*overgrowth* patellare, dita a vetrino di orologio, slargamento delle metafisi ed epifisi delle ossa lunghe) ed amiloidosi renale.

L'uso di farmaci inibitori dell'IL-1 si è dimostrato molto efficace nel controllare i sintomi acuti della malattia e nel prevenire l'insorgenza delle complicanze a lungo termine (14, 15).

FLOGOSI STERILE DI OSSA, ARTICOLAZIONI E CUTE

Le malattie autoinfiammatorie caratterizzate da flogosi sterile di ossa, articolazioni e cute si possono presentare con diverse associazioni di sintomi, che talvolta compaiono in diverse fasi della vita.

La **sindrome di Blau** (granulomatosi sistemica giovanile) è una rara malattia autosomica dominante, secondaria a mutazioni a carico del gene *NOD2/CARD15* (16). Tale condizione, generalmente ad esordio precoce, è caratterizzata da un'infiammazione granulomatosa non caseosa a carico delle articolazioni, della cute e degli occhi. L'artrite è tipicamente simmetrica, poliarticolare, con interessamento prevalentemente sinoviale e scarso versamento intra-articolare. L'interessamento oculare si manifesta generalmente con uveite intermedia o panu-

veite. Inoltre, si evidenzia frequentemente un rash cutaneo che può essere di varia morfologia (eritemato-papulare, simil-orticarioide), anche se la manifestazione cutanea più tipica e frequente è rappresentata da un esantema ictiosiforme (17).

La **sindrome PAPA** (*Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne*) è una condizione autosomica dominante secondaria a mutazioni del gene *PSTPIP1*, anch'esso coinvolto nella regolazione della risposta infiammatoria (18,19).

Tale malattia coinvolge principalmente articolazioni e cute, anche se le manifestazioni associate possono essere svariate. L'artrite è piogenica, sterile e pauciarticolare (generalmente interessa due o tre articolazioni). Il quadro articolare è molto simile a quello dell'artrite settica con presenza di versamento intra-articolare purulento e frequente sviluppo di erosioni osteo-cartilaginee dei capi articolari (18,19). Le manifestazioni cutanee hanno spesso esordio più tardivo e sono caratterizzate da acne cistica, pioderma gangrenoso, ascessi piogenici sterili ed idrosadenite suppurativa. Tale condizione sembra essere variamente responsiva alla terapia steroidea per os; recentemente, inoltre, sono stati riportati alcuni casi di buon controllo del quadro clinico da parte di farmaci biologici, in particolare inibitori dell'IL-1 (18,19).

Come la sindrome PAPA, altre patologie autoinfiammatorie sono caratterizzate dalla presenza di un infiltrato infiammatorio neutrofilico sterile e sono pertanto denominate disordini piogenici.

La **sindrome DIRA** (*Deficiency of the Interleukin-1-Receptor Antagonist*) è una condizione autosomica recessiva secondaria alla mutazione del gene *IL1RN*, che codifica per l'antagonista del recettore dell'IL-1 (20). Tale condizione esordisce generalmente alla nascita ed è caratterizzata da osteomielite multifocale, periostite e pustolosi, che si associano ad un persistente aumento degli indici di flogosi, presente già dalla nascita (20).

Vista la patogenesi della malattia, la terapia con l'inibitore ricombinante dell'IL-1 (anakinra) risulta essere il trattamento di scelta, e si è infatti dimostrata efficace nel determinare un rapido miglioramento del quadro clinico (20).

La **sindrome di Majeed**, malattia autosomica recessiva secondaria a mutazioni del gene *LPIN2*, è caratterizzata

da osteomielite multifocale, anemia diseritropoietica e dermatite infiammatoria (21).

Il quadro osseo è caratterizzato da lesioni osteolitiche ad esordio precoce, che colpiscono generalmente le metafisi delle ossa lunghe. L'anemia diseritropoietica è caratterizzata da macrocitosi midollare e periferica, mentre il quadro cutaneo è caratterizzato da dermatite neutrofilica con lesioni a placche o da pustolosi cronica (21,22).

La **sindrome DITRA** (*Deficiency of Interleukin-36 Receptor Antagonist*) (23) e la **sindrome CAMPS** (*CARD14-Mediated Pustular Psoriasis*) (24) rappresentano due cause monogeniche di psoriasi pustolare. Tali condizioni si caratterizzano per un quadro infiammatorio prevalentemente cutaneo; la severità di tale quadro può essere tale da determinare la comparsa di flogosi sistemica, oltre ad aumentare in modo significativo il rischio di infezioni.

Infine, nell'ultimo decennio sono state identificate malattie autoinfiammatorie secondarie a mutazioni in geni coinvolti nella via dell'interferone di tipo 1, quali il gene *COPA* e il gene *TMEM-173*, responsabili rispettivamente della **sindrome COPA** e **SAVI** (*STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy*) (25,26); tali condizioni, note come interferonopatie, sono caratterizzate da diverse manifestazioni cliniche, più comunemente a carico delle articolazioni (sindrome COPA), del polmone (sindrome COPA e SAVI) e dei vasi (sindrome SAVI). Contrariamente alle malattie descritte in precedenza, tali condizioni generalmente non rispondono a farmaci inibitori dell'IL-1, mentre sono maggiormente responsive a farmaci che agiscono sulla via dell'interferone, quali gli inibitori della Janus chinasi (JAK).

Bibliografia

1. S. Brydges, B. Anthreya and D.L. Kastner. Periodic fever syndrome in children. Textbook of pediatric rheumatology. Chapter 34.
2. Chandy C John, Janet R Gilsdorf. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:1071-1077.
3. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17(1):25-31.
4. A Gedalia, A Adar, R Gorodischer. Familial

- Mediterranean fever in children. *J Rheumatol Suppl* 1992;35:1-9.
5. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287(25):1302.
 6. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1908-1919.
 7. S M Houten, W Kuis, M Duran et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999;22(2):175-7.
 8. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ et al. The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Nov;68(11):2795-2805.
 9. M F McDermott, I Aksentijevich,, J Galon, 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.
 10. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2160-7.
 11. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A et al. Persistent efficacy of Anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008. May;58(5): 1516-20.
 12. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells Syndrome. *Nat Genet* 2001 Nov;29(3):301-5
 13. Aksentijevich I, Putnam C, Remmerset E et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr;56(4):1273-85.
 14. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, et al. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):607-12.
 15. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011 Dec;70(12):2095-102.
 16. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001 Sep;29(1):19-20.
 17. Rose CD, Martin TM, Wouters CH. Blau syndrome revisited. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Sep;23(5):411-8.
 18. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1997 Jul;72(7):611-5.
 19. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002; Apr 15;11(8):961-9.
 20. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Eng J Med* 2009 Jun 4;360(23):2426-2437.
 21. Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK et al. Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet* 2005 Jul;42(7):551-7.
 22. Majeed HA, Al-Tarawna M, El-Shanti H, et al. The syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia. Report of a new family and a review. *Eur J Pediatr* 2001;160(12):705-10.
 23. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw B et al. Interleukin-36-Receptor Antagonist Deficiency and Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med*. 2011;365(7):620-8.
 24. Jordan CT, Cao L, Roberson ED et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *N Engl J Med*. 2011;365(7):620-8.
 25. Watkin LB, Jessen B, Wiszniewski W et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis. *Nat Genet*. 2015 Jun;47(6):654-60.
 26. Liu Y, Jesus AA, Marrero B et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Aug 7;371(6):507-518