

## Моногенни автоинфламаторни заболявания. Периодични фебрилни синдроми

Маргарита Ганева

Клиника по Ревматология, кардиология и хематология,  
СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, София  
Медицински университет – София

### Резюме

Периодичните фебрилни синдроми представляват повтарящи се епизоди на фебрилитет с продължителност от няколко дни до седмици и се наблюдават в ранна детска възраст. След изключването на инфекции и злокачествени заболявания като причина за фебрилитет, в съображение се включват ревматологични заболявания. Наследствените периодични фебрилни синдроми са група моногенни заболявания и първите, които биват характеризирани като автоинфламаторни. Те са свързани с нарушения в неспецифичния имунитет. Понятието автоинфламация се характеризира с възникване на привидно непровокирани епизоди на възпаление без наличие на автоантитела или антиген-специфични Т-лимфоцити (характерни за автоимунните заболявания). При тези състояния, настъпва антиген-независима хиперактивация на неспецифичния имунен отговор. Периодичните фебрилни синдроми или още известни като системни автоинфламаторни заболявания се характеризират с рецидивиращи епизоди на фебрилитет, лабораторни белези на системно възпаление и различни симптоми от страна на стави, кожа, бял гроб, серозни мембрани, гастроинтестинален тракт, централна нервна система и други. Имайки предвид широката клинична хетерогенност и невисоката честота на тези състояния, те често биват диагностицирани и лекувани късно.

**Ключови думи:** автоинфламация, периодичен фебрилитет, системно възпаление

## Monogenic autoinflammatory diseases. Periodic fever syndromes

Margarita Ganeva

Clinic of Rheumatology, Cardiology and Hematology,  
Pediatric Hospital “Prof. Ivan Mitev”, Sofia  
Medical University of Sofia

### Abstract

Recurrent febrile syndromes are recurrent episodes of fever lasting from several days to weeks and occurring in early childhood. Following the exclusion of infections and malignancies as a cause of fever, rheumatic diseases are included in the differential diagnosis. Hereditary recurrent febrile syndromes are a group of monogenic diseases and the first to be characterized as autoinflammatory. They are associated with disorders of innate immunity. The term autoinflammation is characterized by the appearance of seemingly unprovoked episodes of inflammation without the presence of autoantibodies or antigen-specific T lymphocytes (characteristic of autoimmune diseases). In these conditions, antigen-independent hyperactivation of the innate immune system develops. Recurrent febrile syndromes or also known as systemic autoinflammatory diseases are characterized by recurrent episodes of fever, laboratory signs of systemic inflammation and various symptoms involving joints, skin, lungs, serous membranes, gastrointestinal tract, central nervous system and others. Given the wide clinical heterogeneity and low incidence of these conditions, they are often diagnosed and treated late.

**Keywords:** autoinflammation, periodic fever, systemic inflammation

---

### Кореспонденция:

Д-р Маргарита Ганева, дм  
e-mail: [mganeva@medfac.mu-sofia.bg](mailto:mganeva@medfac.mu-sofia.bg)

### Correspondence:

Dr. Margarita Ganeva, PhD  
e-mail: [mganeva@medfac.mu-sofia.bg](mailto:mganeva@medfac.mu-sofia.bg)

## Въведение

Понятието периодични фебрилни синдроми включва необясними епизоди на фебрилитет с характерна честота и констелация от симптоми. Определят се като три или повече епизода на необясним фебрилитет, възникващи с интервал минимум 7 дни, в рамките на 6-месечен период [1]. Тези състояния може да се характеризират с изразена периодичност или да настъпват с различни интервали между епизодите. Специфични мутации се свързват с част от тях, докато при други етиологията остава неизвестна. За първи път биват описани като отделна група състояния преди повече от 20 години [2]. За разлика от аутоимунните заболявания, при които има наличие на циркуращи аутоантитела и участие на специфичния имунен отговор, при аутоинфламацията се наблюдава настъпване на непровокирано възпаление, причинено от ексцесивна продукция на проинфламаторни цитокини или нарушено потискане на възпалителния отговор при липса на автореактивни или антиген-специфични Т-лимфоцити.

## Обсъждане

След откритието на патогенни мутации в пирин кодиращия ген MEFV, свързани с развитие на фамилен средиземноморска треска [3], бяха открити и описани над 50 моногенни аутоинфламаторни заболявания [4]. След откритието, свързано с MEFV гена, последва описание на друго наследствено възпалително заболяване – тумор некрозис фактор рецептор асоцииран периодичен синдром (TNF Receptor Associated Periodic Syndrome – TRAPS), възникващо в резултат на мутация в TNFRSF1 гена. През 1999 г. Даниел Кастнер и сътрудници са първите, които обсъждат концепцията на аутоинфламаторните заболявания, възникващи по механизми различни от аутоимунните заболявания и различаващи се по липсата на антитела [5]. В по-голямата част от случаите аутоинфламаторните заболявания са резултат от loss-of-function (загуба на функция) мутации в гени, свързани с потискането на възпалението, и/или gain-of-function мутации в гени, свързани с активиране на процеса на възпаление.

Аутоинфламаторните заболявания могат да възникват във връзка с нарушение на различни нива – нарушение в медираната от инфламазома продукция на цитокини, вътреклетъчен стрес, нарушение в регулаторните механизми, нарушения в сигналния NF- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B) път, свръхпродукция на интерферон и активация на комплемента [6]. Много от известните аутоинфламаторни заболявания могат да бъдат класифицирани на базата на водещия механизъм на възпаление [7]. Според водещото нарушение могат да бъдат разделени на:

- Инфламазомопатии и други асоциирани с IL-1 състояния – активация на пирин (FMF – Фамилен средиземноморска треска, RAAND – Пирин асоциирана аутоинфламация с

неутрофилна дерматоза, HIDS – Хиперимуноглобулинемия Д с периодичен фебрилен синдром, PAPA – Пиогенен артрит с пиодерма гангренозума и акне); активация на криопирин (FCAS – Асоцииран със студ фамилна аутоинфламаторен синдром, MWS – Muscle–Wells синдром, NOMID/CINCA – Мултисимптомно възпалително заболяване с изява в неонатален период/ хроничен инфантилен неврологичен, кожен и ставен синдром, синдром на Majeed); активация на NLRP3 (FCAS, NOMID/CINCA); дефицит на рецепторен антагонист (DIRA – Дефицит на интерлевкин 1 рецепторен антагонист; DITRA – дефицит на интерлевкин-36 рецепторен антагонист);

- Тип I интерферонопатии – разпознаване на нуклеинови киселини (SAVI – STING-асоциирана васкулопатия с начало в кърмаческа възраст), нарушения в протеазома (CANDLE – Хронична атипична неутрофилна дерматоза с липодистрофия и повишена температура);
- Нарушения в NF- $\kappa$ B сигналния път (HA2O – Хаплогдефицит на A20, LUBAC дефицит) или липсваща TNF активност (синдром на Blau, TRAPS – Периодичен синдром асоцииран с тумор некрозис фактор, DADA2 – Дефицит на аденозин деаминаза 2);
- Нарушение в транспорта на ендоплазмен ретикулум на Голджи – COPA синдром.

Типът на унаследяване, засегнатият ген, патогенетичният механизъм и най-честата клинична изява са схематизирани на Таблица 1.

## Инфламазомопатии и други заболявания, свързани със семейството цитокини на IL-1

Инфламазомите са семейство комплекси протеини, които активират каспаза 1 (известна и като IL-1 конвертиращ ензим), която води до протеолиза и активация на IL-1 $\beta$  и IL-18. Каспаза-1 също активира гасдермин D, който в последствие формира пори на мембраната, през които се освобождават в екстрацелуларното пространство цитокините. Инфламазомата се формира, когато ключов ядрен протеин променя своята конформация в отговор на сигнал за опасност от цитоплазмата. Редица инфламазоми са добре установени според техния ядрен протеин – пирин, криопирин (NLRP3/NALP3), NLRP4, NLRP1 и AIM2. Инфламазомопатиите възникват вследствие мутации в тези гени или гени, кодиращи директни или индиректни регулатори на инфламазомата [8]. Различията в клиничното протичане между инфламазомопатиите отразяват природата и тежестта на генетичния дефект, както и клетъчното разпределение на отделните инфламазоми и техните субстрати. Пирин и криопирин, както и техният субстрат про-IL-1 $\beta$ , са експресирани широко в клетките на неспецифичния имунитет. Повишената активност на тези инфламазоми се изразява с широко разпространена

**Таблица 1. Автоинфламаторни заболявания – тип на унаследяване, засегнат ген, патогенетичен механизъм и най-честа клинична изява**

	FMF	TRAPS	HIDS	NLRP3- асоциирани автоинфламаторни заболявания			PAPA	DADA2	HA20	CANDLE	SAVI
				FCAS	MWS	NOMID / CINCA					
<b>Унаследяване</b>	AP	AD	AP	AD	AD	AD или de novo	AD	AP	AD	AP	AD или de novo
<b>Ген</b>	MEFV	TNFRSF1A	MVK	NLRP3	NLRP3	NLRP3	PSTPIP1/CD2BP	ADA2	TNFAIP3	PSMB8	TMEM173
<b>Патогенетичен механизъм</b>	Активиране на пириновата инфлазазома; ↑IL1β			Активиране на NLRP3-инфлазазома; ↑IL1β	Активиране на NLRP3-инфлазазома; ↑IL1β	Активиране на NLRP3-инфлазазома; ↑IL1β	Активиране на пириновата инфлазазома; ↑IL1β	Липса на антиинфламаторни M2 макрофаги			
<b>Продължителност на фебрилните епизоди</b>	1-3 дни	Често > 7 дни	3-7 дни	Обикновено < 24 часа	2-3 дни	Почти постоянно с епизоди на екзацербация	Вариабилно	Вариабилно	Вариабилно	Вариабилно	Вариабилно
<b>Кожнолигавични симптоми</b>	Еризипелоподобен еритем	Мигриращ обрив с подлежаща миалгия	Немигриращ макулопапулозен обрив, васкулит	Стугово-индуциран уртикариален обрив	Уртикариален обрив	Уртикариален обрив	Акне; пиодерма гангренозум	Ливево, васкулитен обрив, Рейно	Рецидивиращи орални и/или генитални афти	Ливидни нодули или плаки, липодистрофия	Индуцирани от студа промени по акрални повърхности, улцерации, загуба на тъкан
<b>Отличителни белези</b>	Моноартрит, перитонит, еризипелоподобен обрив	Мигриращи миалгия и еритем, периорбитален едем	Шийна аденопатия и афтозни улцерации	Стугово-индуциран уртикариален обрив	Сенсоневронална загуба на слуха	Асептичен менингит и артропатия	Кистично акне, пиодерма гангренозум и пиогенен стерил артрит	Исхемичен лакунарен инсулт		Миозит, липодистрофия, лимфаденопатия	Интерстициална белогорбна болест

*Легенда: FMF – Familial Mediterranean fever; TRAPS – Tumor necrosis associated periodic syndrome; HIDS – Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome; NLRP3 – nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3; FCAS – Familial cold auto-inflammatory syndrome; NOMID / CINCA – Neonatal-onset multisystem inflammatory disease/ chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome; PAPA – Pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne; DADA2 – Deficiency of adenosine deaminase 2; HA20 – Haploinsufficiency of A20; CANDLE – Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature; SAVI – STING-associated vasculopathy with onset in infancy; STING – stimulator of interferon genes; AP – автосомно рецесивно; AD – автосомно доминантно.*

имунопатология, медирана предимно чрез IL-1β. От груга страна, NLRP3 инфлазазома е експресирана в лигавицата на чревния тракт, където субстратът на инфлазазома е предимно pro-IL-18, допринасящ за развитието на тежък колит.

### Пиринови инфлазазомапатии

**Фамилна средиземноморска треска (FMF)** – най-честото моногенно автоинфламаторно заболяване. Високата честота се свързва с високата честота на носителство на мутации в MEFV гена сред определени популации от Среда-

земноморския регион. Фамилната средиземноморска треска възниква в резултат на мутации в MEFV гена [3,9], кодиращ белтъка пирин. Той се експресира предимно в клетките на неспецифичния имунитет – гранулоцити, моноцити, гендритни клетки, фибробласти на синовия и на серози [10]. Фамилната средиземноморска треска се разглежда като автозомно рецесивно заболяване, тъй като повечето засегнати индивиди са носители на две мутации. В същото време може би е по-добре да се разглежда като автозомно доминантно заболяване с непълна пенетрантност (на базата на фамилии с доказано автозомно доминантно унаследяване и наличие само на една мутация в около 30% от засегнатите) [11]. Първите клинични симптоми на заболяването обикновено се наблюдават в детска или юношеска възраст, като при 90% от пациентите изявата е до 20-годишна възраст. Пристъпите на фамилна средиземноморска треска са с продължителност 12-72 часа и се състоят във възпаление, засягащо перитонеум, плевра, стави и/или кожа. Между пристъпите пациентите се чувстват добре. В детска възраст фебрилитетът може да е единствената изява на пристъп на заболяването. При проследяване се появяват и другите симптоми. Точният механизъм, който отключва пристъпите, все още не е известен, като често менструация или стрес биват съобщавани като провокиращи фактори. Абдоминалната симптоматика често съпровожда фебрилитета и варира от лек дискомфорт до изразена болка и клиника на остър хирургичен корем. Плевралната болка обикновено е унилатерална. Ставните оплаквания са честы и понякога са първите прояви на заболяването [12]. По-често се наблюдава артралгия в сравнение с артрит. Мускулната болка е класически симптом и се наблюдава при около 20% от пациентите [13]. Обикновено мускулната болка възниква в долните крайници след физическо натоварване (най-често вечер), персистира от няколко часа до 2-3 дни и отшумява с почивка. Протрахираната асоциирана с фебрилитет миалгия е рядко срещана, но е тежка проява и налага терапия с кортикостероиди. Кожните прояви се наблюдават по-рядко от ставните и серозните, най-често се изявяват като еризипелоподобен обрив по дорзалната повърхност на стъпалото, глезена или подбедриците [14]. По време на пристъпния период лабораторните маркери на възпаление (С-реактивен протеин, серумен амилоид А) се покачват. Често се наблюдават и левкоцитоза и ускорена степен на утаяване на еритроцитите. Персистиращите повишени нива на маркерите на възпаление по време на (а понякога и между) епизодите водят до развитието на системна амилоидоза – най-сериозното усложнение на фамилната средиземноморска треска. Амилоидът се отлага в стомашно-чревен тракт, слезка, бъбреци, надбъбреци, щитовидна жлеза и белия гроб [15]. Диагнозата се поставя на базата на типичната клинична картина (три или повече фебрилни епизода с продъл-

жителност от 12 до 72 часа, придружени с коремна или гръдна болка, ставни или кожни прояви) и генетично изследване. До този момент са известни над 380 варианта в MEFV гена (<https://infervers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=1>), но само около 10% от тях са описани като патогенни. Лечението на фамилната средиземноморска треска е свързано с ежедневен прием на колхицин – високоефективен в превенцията на пристъпи и развитието на амилоидоза. Препоръчаната доза при възрастни е 1.2 – 1.8 мг дневно. Започва се с възможно най-ниската доза и се покачва постепенно, което предотвратява развитието на най-честата нежелана реакция – диария. Някои пациенти развиват лактозна непоносимост при терапията с колхицин и безлактозната диета би помогнала за намаляване на стомашно-чревната симптоматика. При пациенти, които са резистентни на терапията с колхицин или развиват нежелани лекарствени реакции към колхицин, медикамент на избор е IL-1-инхибитор. При своевременно поставена диагноза и терапия, прогнозата на фамилната средиземноморска треска е отлична.

**Мевалонаткиназият дефицит**, известен и като хиперимуноглобулин Д синдром, бива класифициран като пирринова инфлазозоматия поради факта, че патогенетичният механизъм е свързан с нарушена регулация на регулаторния фактор на пирин – RhoA [16]. Унаследява се по автозомно рецесивен механизъм и е резултат от loss-of-function мутации в MVK гена. Първата изява обикновено е в ранна детска възраст с поява на пристъпи с продължителност от 5-7 дни. В хода на пристъпите се наблюдават фебрилитет, коремна болка, повръщане, обрив и повишение на маркерите на възпаление. Серумните нива на IgA и IgD са обикновено повишени, както и концентрацията на мевалонат в урината.

**Пиогенен артрит с пиодерма гангренозум и акне (PAPA)** е автозомно доминантно заболяване, резултат от мутация в PTSP1P1 гена, кодиращ протеин, който свързва и вероятно активира пирин [17]. PAPA обикновено се изявява в детството със стерил артрит и системно възпаление, докато кожните симптоми обикновено настъпват в юношеството или по-късно. Пациентите обикновено имат добър терапевтичен отговор към IL-1 и TNF инхибитори [18].

#### **Криопиринови (NLRP3) инфлазозоматии**

Криопирин асоциираните периодични синдроми включват група заболявания с различна тежест – фамилен студов автотинфламаторен синдром, синдром на Muscle-Wells и мултисистемно възпалително заболяване с неонатално начало. Повечето пациенти имат хетерозиготна мутация в зародишните линии или соматична gain-of-function мутация в NLRP3 гена. Характерна е корелацията генотип-фенотип като определени мутации са свързани с определена клинична картина и тежест на заболяването. Пациенти с подобни клинични симптоми, но без мутации в NLRP3 може да имат или трудни за

доказване мутации поради соматичен мозаицизъм или мутации в гени свързани със сходни функции NLRP12, NLRC4 и F12. При повечето пациенти с криопирин асоциирани периодични синдроми, симптомите започват през първата година от живота. Най-често наблюдаваните симптоми са уртикариалоподобен обрив, фебрилитет, артралгия, миалгия, главоболие и конюнктивит, обикновено в рамките на системно възпаление, доказано с неутрофилия и повишени маркери на възпаление. В най-тежките случаи, развитието на хроничен асептичен менингит води до когнитивен дефицит и загуба на слух. Белезите, които могат да отграничат отделните заболявания са студова чувствителност при фамилен студов автоинфламаторен синдром (FCAS), развитие на амилоидоза при синдрома на Muscle-Wells и засягане на ЦНС и костите при мултисистемно възпалително заболяване с неонатално начало (NOMID). Приложението на IL-1 блокада е стандартната терапия и повечето пациенти отговарят добре [19].

### **Интерферонопатии**

Интерфероните представляват семейство цитокини, участващи в имунния отговор. Известни са три семейства – тип I интерферон (включва IFN $\alpha$ , IFN $\beta$  и други членове, участващи в антивирусната защита и сигнален път чрез рецептора за тип I интерферон и неговите сигнални кинази – JAK1 и TYK2), тип II интерферони (включващ IFN $\gamma$ , цитокин участващ в много процеси на специфичния и неспецифичния имунитет и осъществяващ сигналния път чрез тип II рецептор за интерферон и киназите JAK1 и JAK2), тип III интерферони (известни като IFN $\lambda$ , по-малко познати, изпълняват действието си чрез рецептор, споделящ кинази с рецептора за интерферон I). Към днешна дата автоинфламаторните заболявания свързани с интерферонопатии отразяват нарушена активация на сигналните пътища на тип I IFN. Интерферонопатиите отразяват състояния, в които оста тип I интерферон е прекомерно активирана [20]. Клиничната картина при пациентите включва фебрилитет (тип I интерфероните са мощен ендогенен пироген), обрив и системно възпаление, често едновременно с кожен васкулит и калцификуми в базалните ганглии.

**STING-асоцираната васкулопатия на кърмаческата възраст (SAVI)** е синдром, състоящ се от васкулитен обрив, артрит и интерстициална белодробна болест, свързани с gain-of-function мутация в TMEM137 гена, който кодира стимулатора на интерфероновите гени (STING) [21]. Терапията с JAK инхибитори може да е ефективна но влиянието им върху сигналния път на интерферон е вариabilно, свързано с непълнен терапевтичен и клиничен отговор [5].

**Периодичен синдром асоцииран с тумор некрозис фактор (TRAPS)** е автозомно доминантно заболяване, свързано с мутации в TNFRSF1A ген, кодиращ тумор некрозис фактор рецептор 1 (TNFR1) [22]. Обикновено първоначалната му изява е

в детството с епизоди с продължителност от 2 до 4 седмици и проявяващи се с фебрилитет, коремна и мускулна болки, главоболие, конюнктивит. Отличителни белези са наличието на болезнен обрив, предимно по торса и периорбитален оток. Продължителното повишение на маркерите на възпаление се свързва с повишен риск за развитие на системна амилоидоза. Терапията с етанерсепт (разтворим TNFR1) може да има успех при част от пациентите, но понякога парадоксално анти-TNF медикаментите могат да влошат заболяването. Блокирането на IL-1 се смята за по-ефективна терапия и е възприето като златен стандарт, което показва и възможната роля на инфламазома в патофизиологията на заболяването [19].

**Дефицит на аденозин деаминаза 2 (DADA)** е свързан с билелни мутации в ADA2 гена и белези на системен васкулит, ранна поява на инсулт, цитопении и имуноен дефицит [22-23]. Васкулитът, наблюдаван при DADA2 може да наподобява васкулитът на средните съдове при полиартеритис ногоза. Известно е, че при пациентите с DADA2 основният активатор на възпалението е TNF, тъй като TNF-инхибиторите са изключително ефективни в терапията на васкулита и превенцията на инсулти [24]. Мутациите, които са свързани с наличие на остатъчна аденозин деаминаза 2 активност се асоциират с клиника на инсулт и симптоми на възпаление, повлияващи се от терапията с инхибитори на TNF. Мутациите, които водят до липсваща ADA2 активност се изявяват като изразен имуноен дефицит и хематологични промени, често неотговарящи на терапия с инхибитор на TNF. При тези пациенти е уместно обсъждане и на костно-мозъчна трансплантация [25].

**Хаплоинсуфициентност на A20** – генът TNFAIP3 кодира протеин A20, представляващ ензим, който функционира като негативен регулатор на NF $\kappa$ B. Хаплоинсуфициентността на A20 се свързва с рецидивиращи орални и генитални улцерации, наподобяващи тези при болестта на Бехчет [26]. Заболяването е с епизоди на рецидиви, последвани от такива на ремисия. Фенотипно може да се изрази и като аутоимунитет с ранно начало и имуноен дефицит, включително изява подобна на аутоимунния лимфопрлиферативен синдром [27].

### **Заклучение**

Групата на автоинфламаторните заболявания включва редица заболявания, а с напредване в развитието на генетиката, изясняването на патогенетичния механизъм, стоящ зад тези заболявания, става по-лесно. Непрекъснато се увеличава и броят на описваните мутации. Възможността за развитие на усложнения и наличието на лечение на голяма част от тях посредством потискане на активирания сигнален път налагат познанието и навременната им диагностика.

## Библиографија

1. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Nov;21(11):1071-7.
2. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, 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 Apr 2; 97(1):133-44.
3. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997 Sep;17(1):25-31.
4. Georgin-Lavialle S, Ducharme-Benard S, Sarrahy G, et al. Systemic autoinflammatory diseases: Clinical state of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 Aug;34(4):101529.
5. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, 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 Apr 2; 97(1):133-44.
6. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Aug; 31(4):596-609.
7. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, et al. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol*. 2017 Jul 19;18(8):832-842.
8. Hoffman HM, Broderick L. The role of the inflammasome in patients with autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:3-14.
9. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 90 (4):797-807 1997.
10. Diaz A, Hu C, Kastner DL, et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2004 Nov;50(11):3679-89.
11. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum* 2009; 60:1851-61.
12. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, et al. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1416-9. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, et al. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1994 Sep;21(9):1708-9.
13. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, et al. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*. 2000 May;42(5 Pt 1):791-5.
14. Sohar E, Gafni J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967 Aug;43(2):227-53.
15. Park YH, Wood G, Kastner DL, et al. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol* 2016; 17:914-21.
16. Marzano AV, Borghi A, Meroni PL, et al. Pyoderma gangrenosum and its syndromic forms: evidence for a link with autoinflammation. *Br J Dermatol* 2016; 175:882-91.
17. Brenner M, Ruzicka T, Plewig G, et al. Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br J Dermatol* 2009; 161:1199-201.
18. Booshehri LM, Hoffman HM. CAPS and NLRP3. *J Clin Immunol* 2019; 39:277-86.
19. Uggenti C, Lepelley A, Crow YJ. Self-Awareness: Nucleic Acid-Driven Inflammation and the Type I Interferonopathies. *Annu Rev Immunol*. 2019 Apr 26; 37:247-67.
20. 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):507-18.
21. Volpi S, Insalaco A, Caorsi R et al. Efficacy and Adverse Events During Janus Kinase Inhibitor Treatment of SAVI Syndrome. *J Clin Immunol*. 2019 Jul; 39(5):476-85.
22. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2.
23. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK et al. N Engl J Med. 2014 Mar 6; 370(10):911-20.; Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med*. 2014 Mar 6; 370(10):921-31.
24. Ombrello AK, Qin J, Hoffmann PM, et al. Treatment Strategies for Deficiency of Adenosine Deaminase 2. *N Engl J Med*. 2019 Apr 18; 380(16):1582-1584.
25. Lee PY, Kellner ES, Huang Y, et al. Genotype and functional correlates of disease phenotype in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jun; 145(6):1664-1672.e10.
26. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, et al. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet*. 2016 Jan; 48(1):67-73.
27. Takagi M, Ogata S, Ueno H, et al. Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun; 139(6):1914-1922.