

Le malattie autoinfiammatorie: aspetti patogenetici e clinici

Prima parte

Francesca Orlando¹, Germana Nardini²,
Daniele De Brasi¹

¹Dipartimento di Pediatria, AORN Santobono Pausilipon, Napoli

²Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II

Le malattie autoinfiammatorie sono un gruppo di condizioni rare, caratterizzate da episodi di infiammazione sterile causati da iperattivazione del sistema immunitario innato, in assenza di un ruolo patogenetico di autoanticorpi o linfociti T e B. Negli ultimi vent'anni, è stato descritto un numero crescente di malattie infiammatorie monogeniche e sono stati identificati i rispettivi geni responsabili. Le proteine codificate da questi geni sono coinvolte nelle vie regolatorie dell'infiammazione e sono per lo più espresse nelle cellule del sistema immunitario innato. Poiché i sintomi possono sovrapporsi nei pazienti affetti da questa categoria di malattie in rapida espansione, una diagnosi genetica accurata è di estrema importanza per iniziare un trattamento precoce mirato e prevenire complicanze clinicamente significative o potenzialmente letali. D'altra parte, il rilevamento di un sempre maggior numero di varianti genetiche a carico dei geni responsabili ha reso l'interpretazione dei risultati più complicata e spesso una diagnosi molecolare non viene raggiunta. Pertanto, il quadro clinico rappresenta ancora oggi, specie nei casi in cui i dati genetici sono insufficienti o risultano non conclusivi, la base per impostare una terapia potenzialmente adeguata. Tali trattamenti mirano al blocco delle citochine infiammatorie coinvolte e si sono dimostrati estremamente efficaci in molti pazienti.

Autoinflammatory diseases (AIDs) are a family of rare medical entities, characterized by sterile systemic inflammatory episodes caused by exaggerated activation of the innate immune system, for which the pathogenic role of autoantibodies, B or T cells is less relevant. During the past 20 years, a growing number of monogenic inflammatory diseases have been described and their respective responsible genes identified. Proteins encoded by these genes are involved in the regulatory pathways of inflammation and they are mostly expressed in cells of the innate immune system. Since symptoms can overlap within this rapidly expanding disease category, accurate genetic diagnosis is extremely important to start early targeted treatment and to prevent clinically significant or life-threatening complications. On the other hand, detection of more and more genetic variants makes interpretation of results more complicated, and often a genetic diagnosis is not achieved. Thus, the clinical picture represents the

starting point for establishing an effective therapy when genetic data are not sufficient or inconclusive. Biologic agents blocking cytokines action have proved to be dramatically effective in a lot of patients.

Introduzione

Le malattie autoinfiammatorie (Auto-Inflammatory Diseases, AIDs) sono un gruppo eterogeneo di disturbi del sistema immunitario innato, caratterizzato da infiammazione sterile in assenza di autoanticorpi o linfociti T autoreattivi [1]. Le malattie autoinfiammatorie sono state proposte come entità nosologica nel 1999 da Mc Dermott e Kastner per distinguere la Febbre Mediterranea Familiare (FMF) e la TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome) dalle malattie autoimmuni quali il lupus eritematoso sistemico [2]; da allora lo spettro di geni e pathway associati alle AIDs è in continua espansione. L'impatto delle AIDs in ambito pediatrico non è trascurabile: pur essendo malattie monogeniche rare, si manifestano con sintomi frequenti in età pediatrica quali febbre ricorrente ed eruzioni cutanee; rappresentano un modello di patologie in cui la conoscenza del pathway sottostante consente di identificare punti di attacco terapeutico; costituiscono uno spunto per lo studio di modelli di ereditarietà classica e non classica, quali le mutazioni somatiche, associati ad AIDs a esordio nell'età adulta, e casi con eredità digenica. Negli ultimi decenni il campo della diagnostica molecolare per le malattie autoinfiammatorie ha visto una crescita sostanziale. Grazie allo sviluppo di nuove tecnologie genomiche, alla Next Generation Sequencing (NGS), alla bioinformatica e allo studio del genoma umano, gli strumenti a disposizione dei ricercatori e dei clinici sono diventati molteplici. L'elenco dei geni associati alle malattie autoinfiammatorie è cresciuto rapidamente, e attualmente sono stati identificati circa 100 geni correlati a manifestazioni autoinfiammatorie [3]. A causa della sovrapposizione clinica dei sintomi tra le diverse AIDs l'approccio diagnostico è complesso e l'analisi simultanea dei diversi geni associati, attraverso la NGS, consente in molti casi un'accurata diagnosi genetica. Tuttavia, l'interpretazione dei test genetici non è esente da errori e misinterpretazioni e necessita di una vasta conoscenza dei possibili impatti delle varianti genetiche e del loro significato. Inoltre, quadri clinici tipici possono non condurre a un test genetico positivo, a causa della ancora non completa conoscenza della base genetica di queste patologie. Esistono, poi, condizioni autoinfiammatorie multifattoriali tra le quali la più comune è la sindrome PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis). Quello delle AIDs rappresenta comunque un ambito in divenire, e la cooperazione tra genetisti e reumatologi è essenziale per la corretta caratterizzazione dei pazienti con sospetta sindrome autoinfiammatoria.

Classificazione delle AIDs

Diverse sono le classificazioni proposte per le AIDs, alcune improntate sulla presentazione clinica, altre sui meccanismi patogenetici. La conoscenza dei pathway disfunzionali sottostanti le sindromi autoinfiammatorie consente l'identificazione della citochina proinfiammatoria alla base della clinica, che può fungere da bersaglio terapeutico anche nei pazienti senza diagnosi genetica. Pertanto, sebbene meno fruibile nella pratica clinica, la classificazione patogenetica consente un approccio più ampio [4-7].

- *Inflammasomopatie e malattie autoinfiammatorie mediate da inflammasoma*: secondarie alla disregolazione dell'inflammasoma. Gli inflammasomi sono complessi intracellulari multiproteici che promuovono la maturazione e la secrezione di citochine proinfiammatorie, come IL-1 e IL-18, in risposta a microrganismi patogeni e fattori di stress. Negli ultimi vent'anni, sei inflammasomi sono stati caratterizzati: NLRP1, NLRP3, NLRC4, MEFV/Pyrin, AIM2, CASP4. Tre delle più note febbri ricorrenti ereditarie seguono questo pathway: FMF, il deficit di

mevalonato chinasi (MKD) e le sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS). La maggior parte di queste condizioni risponde al trattamento con inibitori dell'IL-1.

- **Interferonopatie di tipo I:** secondarie a un'elevata secrezione di interferone (IFN) α/β . La risposta infiammatoria IFN-dipendente di tipo I è una via immunitaria innata altamente conservata contro le infezioni virali. L'elevata produzione di mRNA correlati all'IFN di tipo I, chiamata *signature* dell'IFN, è un biomarcatore comunemente usato in questi pazienti. Fanno parte di questo gruppo la sindrome di Aicardi-Goutières (AGS), la sindrome CANDLE (dermatosi cronica neutrofila atipica con lipodistrofia ed elevata temperatura), la vasculopatia associata al gene STING con esordio infantile (SAVI). La scoperta del meccanismo molecolare sottostante la secrezione di IFN α/β ha portato allo sviluppo di farmaci chiamati JAK/STAT inibitori.
- **Relopatie:** secondarie alla disregolazione del pathway di NFKB. NFKB è un fattore di trascrizione ubiquitario associato alla risposta infiammatoria che determina effetti molteplici su differenziazione cellulare, metabolismo, sintesi citochinica e morte cellulare. I disordini associati a tale disregolazione sono la sindrome di Blau e i difetti di ubiquitinazione (deficit di LUBAC, sindrome autoinfiammatoria legata a OTULIN, aploinsufficienza di A2O). Alcuni di questi disordini rispondono alla terapia con anti TNF- α .
- **Immuno-proteinopatie:** con questo termine si fa riferimento a quelle condizioni dovute alla reazione proinfiammatoria nota come *Unfolded Proteins Response* (UPR), secondaria a deposito intracellulare di proteine con alterata conformazione. Fanno parte di questo gruppo la TRAPS e la sindrome autoinfiammatoria legata a mutazioni del gene *TRNT1*, nota come SIFD (anemia sideroblastica con immunodeficit dei linfociti B, febbre periodica e ritardo dello sviluppo). Mentre nella prima si ha una buona risposta alla terapia con anti IL-1, nella seconda sono stati riportati diversi casi di efficacia della terapia con anti TNF- α .
- **Disordini legati ai recettori delle interleuchine:** fanno parte di questo gruppo tre AIDs caratterizzate da infiammazione dei cheratinociti con psoriasi pustolosa generalizzata: il deficit dell'antagonista del recettore dell'IL-1 (DIRA), il deficit dell'antagonista del recettore dell'IL-36 (DITRA) e la psoriasi mediata da CARD14 (CAMPS). Mentre i pazienti con DIRA rispondono al trattamento con inibitori dell'IL-1, nei pazienti con DITRA è riportata un'ottima risposta alla terapia con Ustekinumab, anticorpo monoclonale diretto contro IL-12 e IL-23.
- **Immuno-actinopatie:** secondarie ad alterata regolazione dell'assemblaggio del citoscheletro che determina un quadro caratterizzato da manifestazioni infiammatorie e immunodeficit. Fanno parte di questo gruppo la sindrome a esordio neonatale con citopenia, manifestazioni autoinfiammatorie rash ed emofagocitosi (NOCARH) legata a mutazioni del gene CDC42 e la sindrome infiammatoria con alterazioni delle piastrine ed eosinofilia (PLTEID) causata da mutazioni bialleliche del gene *ARPC1B*. È riportato l'utilizzo degli inibitori dell'IL-1 con parziale beneficio.
- **Altre:** miscelanea di condizioni con fenotipo eterogeneo e manifestazioni autoinfiammatorie, tra le quali menzioniamo il Deficit di Adenosina Deaminasi 2 (DADA2), caratterizzato da febbre ricorrente, alterazioni ematologiche e immunologiche, vasculite che può presentarsi con manifestazioni cutanee tipo panarterite nodosa e stroke. In questi pazienti è riportata l'efficacia della terapia con anti TNF- α .

Clinica delle AIDs

Lo spettro delle malattie autoinfiammatorie è eterogeneo, pertanto ci focalizzeremo sulle AIDs caratterizzate da febbre ricorrente, nelle quali il pediatra può più facilmente imbattersi.

Tabella 1. Diagnosi differenziale delle febbri ricorrenti ereditarie

Malattie infettive	- Infezioni respiratorie ricorrenti. - Infezioni delle vie urinarie. - Infezioni virali (EBV, PVB19, HSV1-2). - Infezioni batteriche (borrelia, brucella, salmonella, tubercolosi). - Malattie parassitarie (malaria, toxoplasma).
Difetti immunitari congeniti	- Immunodeficienze primitive. - Neutropenia ciclica.
Malattie autoimmuni e infiammatorie multifattoriali	- Malattia di Behcet. - Malattia di Crohn. - Lupus eritematoso sistemico. - Poliarterite nodosa. - Sindrome PFAPA.
Malattie neoplastiche	- Leucemia linfoblastica acuta. - Leucemia mieloide acuta. - Linfoma.

Di fronte a un paziente con febbre ricorrente, una volta escluse cause infettive, oncematologiche, autoimmuni e immunodeficienze [Tabella 1], è necessario considerare le sindromi autoinfiammatorie, monogeniche e multifattoriali [8]. Si tratta di condizioni caratterizzate da episodi febbrili ricorrenti, associati a elevazione degli indici di fase acuta e a un certo numero di manifestazioni infiammatorie sistemiche, intervallati da periodi di benessere [9]. Le forme monogeniche vengono complessivamente definite febbri ricorrenti ereditarie (HRF) [10], presentano una prevalenza estremamente variabile, anche a seconda della popolazione interessata, nonché della localizzazione geografica. Per esempio, la prevalenza della FMF è di circa 1/500-1/1.000 in alcune popolazioni del bacino mediterraneo orientale (armeni, turchi, ebrei sefarditi) [11]. Nei Paesi con bassa prevalenza di FMF, la sindrome PFAPA è la causa più frequente di febbre ricorrente in età pediatrica: sindrome autoinfiammatoria multifattoriale la cui incidenza reale non è nota. In uno studio norvegese del 2013 è stata riportata un'incidenza della sindrome PFAPA di 23 nuovi casi per 100.000 bambini (fino all'età di 5 anni) per anno [12]. Il cardine per l'orientamento diagnostico è un'accurata anamnesi. All'anamnesi familiare va indagata l'etnia e ricercata familiarità per febbre ricorrente, sordità neurosensoriale, insufficienza renale. La storia clinica del paziente deve essere molto dettagliata: età di esordio, prodromi, triggers, durata e frequenza degli episodi febbrili. Il diario della febbre rappresenta uno

Box 1. Tipologia e pattern di febbre (adattato da rif. 13)

Febbre persistente

Singolo episodio nel quale la durata della febbre si protrae più dell'atteso per la patologia identificata oppure nel quale la febbre, inizialmente elevata, diventa di basso grado o solo un problema percepito.

Febbre di origine sconosciuta

Singolo episodio della durata > 3 settimane durante le quali la temperatura corporea è > 38,3 °C nella maggior parte dei giorni e la cui origine non è determinata nonostante una settimana di accertamenti ospedalieri.

Febbre ricorrente/periodica

Episodi febbrili ripetuti, di durata variabile, che si verificano a intervalli regolari o irregolari, coinvolgenti diversi organi e apparati, separati da intervalli di apiressia, o tre o più episodi febbrili senza eziologia nota in un periodo di sei mesi, ad almeno una settimana di distanza l'uno dall'altro.

Tabella 2. Principali sindromi autoinfiammatorie monogeniche e multifattoriali

Malattia	Clinica	Gene	Trasmissione	Citochina target
Febbre mediterranea familiare (FMF)	<ul style="list-style-type: none"> - febbre (12-72 ore) - dolore addominale - artralgia/artrite acuta non erosiva - dolore toracico pleuritico - pericardite - orchite - rash erisipeloide - amiloidosi AA (13%) 	MEVF	AR/AD	IL-1
Deficit di Mevalonato chinasi/sindrome IperIgD e febbre periodica (MKD-HIDS)	<ul style="list-style-type: none"> - febbre (3-7 giorni) - dolore addominale - diarrea - vomito - linfadenopatia laterocervicale - artralgie - afte orali - rash maculopapulare - cefalea - uveite - epatosplenomegalia - amiloidosi AA (4%) - sindrome da attivazione macrofagica 	MVK	AR	IL-1
Sindrome periodica associata al recettore del TNF (TRAPS)	<ul style="list-style-type: none"> - febbre (7-20 giorni) - dolore addominale non peritonitico - rash - mialgia - edema periorbitario - dolore toracico pleuritico - cefalea - linfadenopatia - ecchimosi - dolore scrotale - congiuntivite - artralgia/artrite - amiloidosi AA (14%) 	TNFRSF1A	AD	IL-1
Orticaria familiare da freddo (FCAS)	<ul style="list-style-type: none"> - febbre (1-2 giorni) - rash orticarioide indotto da freddo - artralgia - congiuntivite 	NLRP3	AD	IL-1
Sindrome di Muckle-Wells (MWS)	<ul style="list-style-type: none"> - febbre (1-3 giorni) - rash orticarioide fisso - congiuntivite - sordità neurosensoriale - artralgie/artrite - amiloidosi AA (25%) 	NLRP3	AD	IL-1
Sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA)	<ul style="list-style-type: none"> - febbre continua - rash orticarioide fisso - congiuntivite, uveite, cecità - sordità neurosensoriale - artropatia deformante - meningite cronica asettica - ritardo mentale - amiloidosi AA 	NLRP3	AD	IL-1
Sindrome artrite piogenica, pioderma gangrenoso, acne (PAPA)	<ul style="list-style-type: none"> - febbre - artrite piogenica oligoarticolare sterile - acne severa - pioderma gangrenoso - idrosadenite suppurativa (PAPASH) 	PSTPIP1	AD	IL-1 TNF- α
Deficit dell'antagonista del recettore dell'IL-1 (DIRA)	<ul style="list-style-type: none"> - febbre - pustolosi cutanea/ittiosi neonatale - artrite - lesioni osteolitiche multiple - periostite 	IL1RN	AR	IL-1

Malattia	Clinica	Gene	Trasmissione	Citochina target
Deficit dell'antagonista del recettore dell'IL-36 (DITRA)	<ul style="list-style-type: none"> - febbre - pustolosi sterile - lingua a carta geografica - distrofia ungueale - glossite - oligoartrite 	IL36RN	AR	TNF- α IL-17/12/23
Sindrome di Majeed	<ul style="list-style-type: none"> - febbre - osteomielite cronica multifocale persistente - anemia diseritropoietica congenita - dermatosi infiammatoria (neutrofilica) - scarsa crescita 	LPIN-2	AR	IL-1
Sindrome di Blau	<ul style="list-style-type: none"> - febbre - panuveite granulomatosa - rash ittiosiforme - poliartrite simmetrica con tenosinovite - camptodattilia - infiltrazione granulomatosa vascolare, polmonare, pericardica, epatica, splenica 	NOD2/ CARD15	AD	TNF- α
Sindrome dermatosi cronica neutrofilica atipica con lipodistrofia e elevata temperatura (CANDLE)	<ul style="list-style-type: none"> - febbre - rash violaceo fisso a placche - artrite - dattilite - lipodistrofia - contratture articolari - panniculite - miosite - osteoperiostite ipertrofica secondaria - cheratite interstiziale 	PSMB8	AR	JAK
Sindrome febbre periodica, stomatite aftosa, faringite, adenite cervicale (PFAPA)	<ul style="list-style-type: none"> - febbre (3-5 giorni) - stomatite aftosa - linfadenite cervicale - faringite 	CARD8? STAT4? IL12A? CCR1-CCR3?	-	IL-1
Osteomielite cronica ricorrente multifocale/osteomielite cronica non batterica (CRMO/CNO)	<ul style="list-style-type: none"> - osteomielite multifocale ricorrente - rossore, gonfiore, calore cutaneo - nevralgia/parestesie - sinovite - sacroileite - acne - pustolosi palmoplantare 	CNS1 ? FBLIM1 ?	-	IL-1 IL-6
Artrite idiopatica giovanile sistemica (sJIA)	<ul style="list-style-type: none"> - febbre intermittente - rash color salmone - artrite - epatosplenomegalia - linfadenomegalia - polisierosite - sindrome di attivazione macrofagica 	IL-1? IL-6?	-	IL-1 IL-6 IL-18
Sindrome da febbre ricorrente indifferenziata (SURF)	<ul style="list-style-type: none"> - febbre (3-5 giorni) - astenia - dolore addominale - artralgia/mialgia - edema periorbitale-eritema corneale 	esclusione genetica HRF	-	IL-1

strumento valido per evidenziare le caratteristiche della febbre: intervallo tra gli episodi febbrili, picco di febbre, sintomi associati, risposta alla terapia. I principali segni e sintomi da ricercare sono: malessere, linfadenopatia, sierosite, aftosi orale, manifestazioni oculari (es. congiuntivite, uveite), gastrointestinali (es. dolore addominale, vomito, diarrea), dermatologiche (es. rash, lesioni piogeniche), muscoloscheletriche (es. artralgie, mialgie, artrite) e neurologiche (es. cefalea, sordità neurosensoriale) [13]. È inoltre importante valutare le condizioni cliniche del paziente tra gli episodi febbrili e la curva di crescita. Gli elementi

finora descritti consentiranno di orientare il sospetto diagnostico verso una specifica sindrome autoinfiammatoria [Tabella 2]. Tuttavia, nella presentazione clinica delle diverse condizioni i sintomi possono sovrapporsi considerevolmente. Inoltre, almeno il 40% dei pazienti con una probabile sindrome autoinfiammatoria non si adatta a nessuna delle condizioni note [14]. Da quanto sopra riportato si evince che nell'approccio diagnostico ai pazienti con febbre periodica o ricorrente è cruciale l'osservazione clinica nel tempo (6-9 mesi) per porre il sospetto di sindrome autoinfiammatoria, prestando attenzione alla dinamica

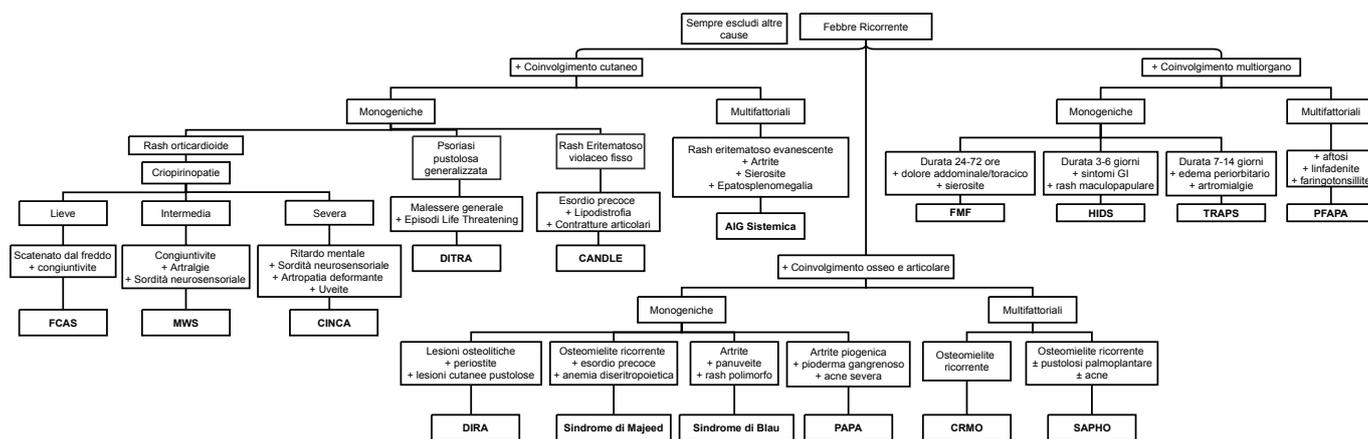


Figura 1. Algoritmo clinico per la diagnosi differenziale delle AIDs.

degli episodi, alle caratteristiche cliniche e all'eventuale evoluzione del quadro. Il supporto degli esami di laboratorio è utile sia per l'esclusione delle altre cause, sia per evidenziare, durante gli attacchi sintomatici, la marcata elevazione degli indici di flogosi, spesso associata a leucocitosi neutrofila, orientando erroneamente verso un'eziologia infettiva. Una serie di criteri classificativi e diagnostici sono stati sviluppati nel corso degli anni. Nel complesso, questi criteri mancano di accuratezza e non considerano i risultati delle analisi genetiche che attualmente rappresentano uno strumento essenziale per la diagnosi e la classificazione delle HRF. Gattorno et al. hanno pubblicato i criteri classificativi per le quattro "classiche" HRF e per la sindrome PFAPA che combinano variabili cliniche e genetiche, sebbene tali criteri non siano diagnostici, i criteri clinici classificativi possono guidare l'approccio ai test molecolari [10]. La diagnosi precoce consente di avviare un trattamento tempestivo ed evitare complicanze, quali l'amiloidosi. Sebbene nell'ultimo decennio il ritardo diagnostico si sia ridotto, il tempo medio tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi è di 1-2 anni [15]. Una flowchart per la diagnosi differenziale delle AIDs attraverso un orientamento clinico è riportata nella Figura 1.

Conclusioni

Le AIDs sono sempre più frequentemente riconosciute come causa di febbre ricorrente. Individualmente si tratta di condizioni rare; attraverso un'accurata storia clinica e un approfondito esame fisico ci si può spesso orientare verso una diagnosi specifica e avviare un percorso diagnostico appropriato che includa l'utilizzo di test genetici per la caratterizzazione genotipica. Le conoscenze sempre più approfondite dei pathway disfunzionali e degli aspetti genetici hanno consentito di individuare target terapeutici specifici e di mettere a punto trattamenti personalizzati, in grado di controllare o prevenire i sintomi di malattia. Tuttavia, nonostante le nuove tecnologie diagnostiche abbiano raggiunto livelli avanzati, resta una consistente fetta di pazienti senza una caratterizzazione genetica e talora clinica.

Box 2. Punti chiave e cosa abbiamo imparato

Le febbri ricorrenti ereditarie, pur essendo malattie monogeniche rare, si manifestano con sintomi frequenti in età pediatrica (febbre, rash, artromialgie, sintomi gastrointestinali). La conoscenza del pathway disfunzionale nelle AIDs consente l'identificazione delle citochine alla base della clinica, che possono fungere da bersaglio terapeutico. Nonostante le nuove tecnologie di diagnostica genetica abbiano raggiunto livelli avanzati, resta una consistente fetta di pazienti senza una diagnosi genetica. Il quadro clinico rappresenta ancora oggi, specie nei casi in cui i dati genetici sono insufficienti o risultano non conclusivi, la base per impostare una terapia potenzialmente efficace.

Bibliografia

1. Russo RA, Brogan PA. Monogenic autoinflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):1927-1939.
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):133-144.
3. Papa R, Doglio M, Lachmann HJ, et al. A web-based collection of genotype-phenotype associations in hereditary recurrent fevers from the Eurofever registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Oct 18;12(1):167.
4. Lin B, Goldbach-Mansky R. Pathogenic insights from genetic causes of autoinflammatory inflammasomopathies and interferonopathies. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Mar;149(3):819-832.
5. Papa R, Picco P, Gattorno M. The expanding pathways of autoinflammation: a lesson from the first 100 genes related to autoinflammatory manifestations. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;120:1-44.
6. Aksentijevich I, Schnappauf O. Molecular mechanisms of phenotypic variability in monogenic autoinflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Jul;17(7):405-425.
7. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol*. 2017 Jul 19;18(8):832-842.
8. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Apr;28(2):263-276.
9. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Aug;31(4):596-609.
10. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019 Aug;78(8):1025-1032.
11. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 2020 Nov 3;50(SI-2):1591-1610.
12. Hofer M. Why and How Should We Treat Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome? *Paediatr Drugs*. 2020 Jun;22(3):243-250.
13. Soon GS, Laxer RM. Approach to recurrent fever in childhood. *Can Fam Physician*. 2017 Oct;63(10):756-762.
14. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun*. 2020 May;109:102421.
15. Rigante D. A systematic approach to autoinflammatory syndromes: a spelling booklet for the beginner. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jun;13(6):571-597.