

# Síndromes autoinflamatorios sistémicos

## Systemic autoinflammatory syndromes

*María Cecilia Poli Harlowe<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Unidad de Inmunología y Reumatología, Hospital de niños Dr. Roberto del Río. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Programa de Inmunogenética e Inmunología Traslacional, Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

### RESUMEN

Los síndromes autoinflamatorios sistémicos se caracterizan por inflamación sistémica o de órganos, recurrente sin causa infecciosa o neoplásica evidente. Su presentación clínica es heterogénea y puede caracterizarse por episodios de fiebre recurrente, inflamación sistémica severa con activación macrofágica, inflamación ósea o cutánea persistente. El estudio de los síndromes autoinflamatorios comenzó con la descripción de los síndromes de fiebre periódica donde destaca el descubrimiento de la fiebre mediterránea familiar. Desde entonces se han descrito más de 40 causas monogénicas de SAID que afectan a moléculas específicas de la respuesta inflamatoria resultando en activación constitutiva de estas moléculas o fallas en los mecanismos regulatorios. Los SAID pueden clasificarse desde el punto de vista clínico o según las vías inflamatorias que se encuentren desreguladas, aunque ambos intentos de clasificación pueden resultar complejos debido a la heterogeneidad de los síntomas y a que muchas veces hay más de una vía inflamatoria desregulada en un mismo individuo. Los avances en la comprensión de mecanismos inflamatorios en SAID han contribuido a la identificación de importantes blancos terapéuticos que no sólo son relevantes en SAID sino también en otras enfermedades con un importante componente inflamatorio. El objetivo de este artículo es discutir los avances recientes en el entendimiento de las enfermedades autoinflamatorias desde el punto de vista genético y de los mecanismos subyacentes. Se abordarán las principales vías inflamatorias involucradas en diferentes fenotipos clínicos de SAID y las terapias específicas para cada uno de estos defectos.

#### Palabras clave:

Síndromes autoinflamatorios, desregulación inmune, inflamación crónica, terapias dirigidas.

### ABSTRACT

Systemic autoinflammatory disorders (SAID) are characterized by chronic systemic or tissue inflammation, in the absence of infection or neoplasia. Their clinical presentation is heterogeneous and can be characterized by episodes of recurrent fever, severe systemic inflammation with macrophage activation, persistent bone or skin inflammation, among others. The study of autoinflammatory syndromes began with the description of periodic fever syndromes and the discovery of familial Mediterranean fever. Since then, more than 40 monogenic causes of SAID have been described. They can disturb different molecules that participate in the inflammatory response, resulting in constitutive activation of these molecules or failure in regulatory mechanisms. SAIDs can be classified from a clinical point of view or according to the inflammatory pathways that is predominantly dysregulated. However, both of these classifications can be complex due to the heterogeneity of symptoms and dysregulated inflammatory pathways can be overlapping in the same individual. Advances in understanding inflammatory mechanisms in SAID have contributed to the identification of important therapeutic targets that are not only relevant in SAID but also in other diseases with a significant inflammatory component. The aim of this article is to discuss recent advances in the understanding of autoinflammatory diseases from a genetic point of view and the underlying mechanisms. The main inflammatory pathways involved in different clinical phenotypes of SAID and the specific therapies for each of these defects will be addressed.

#### Keywords:

Systemic autoinflammatory disorders, autoinflammation, immune dysregulation, targeted therapies.

#### Correspondencia:

María Cecilia Poli M.D., Ph.D  
Universidad del Desarrollo, Av. La Plaza 680  
Cpoli@udd.cl

## Introducción

Los Síndromes Autoinflamatorios Sistémicos (SAID) de origen monogénico representan una subcategoría de los Errores Innatos de la Inmunidad (EII)<sup>1</sup>. Tradicionalmente, se consideraba que los SAID eran enfermedades de inmunidad innata, que no implicaban la producción de autoanticuerpos ni respuestas mediadas por linfocitos T adaptativos. Sin embargo, la identificación de SAID monogénicos con componentes autoinmunes y EII que integran autoinflamación y autoinmunidad, respaldan una definición más inclusiva, donde ambos fenómenos pueden coexistir<sup>2-4</sup>. Adicionalmente, la evidencia de que citoquinas inflamatorias innatas pueden mediar respuestas de linfocitos T y la diferenciación de plasmocitos, proporcionan un fundamento mecanístico para estas observaciones<sup>5,6</sup>. En este contexto, los SAID monogénicos se definen como aquellos que se caracterizan por inflamación sistémica o de órganos recurrente o persistente, con o sin fiebre periódica, en ausencia de un estímulo infeccioso o neoplásico persistente en las que pueden coexistir otras alteraciones inmunológicas y autoinmunidad.

Las enfermedades autoinflamatorias monogénicas se descubrieron inicialmente en pacientes con fiebres periódicas. La identificación de mutaciones en *MEFV*, que codifica para la proteína pirina, como causa de la fiebre mediterránea familiar (FMF), fue la primera en vincular un fenotipo autoinflamatorio consistente con un determinante monogénico. Desde entonces se han identificado más de 40 causas monogénicas de SAID. No obstante, sólo en el 10%-15% de los pacientes con síntomas inflamatorios sistémicos crónicos se logra encontrar una causa monogénica. Esto sugiere que la mayoría de los pacientes con estos síntomas de SAID tendrán SAID sin una causa genética identificada. Cuando éstos se presentan con fiebre recurrente se han denominado bajo el acrónimo “SURF” por sus siglas en inglés (Syndrome of Undifferentiated Recurrent Fever)<sup>7</sup>. Los pacientes en esta categoría podrían ser reclasificados en el futuro gracias al desarrollo de nuevas estrategias de secuenciación y análisis genético. Entre los SAID sin una causa genética identificada se encuentra la fiebre periódica con aftas, faringitis y adenitis (PFAPA), que es la causa más común de fiebre recurrente no infecciosa en niños. Para el propósito de este artículo, sólo se consideran los SAID de origen monogénico.

Los mutaciones monogénicas asociadas a SAID pueden afectar a diferentes componentes de la respuesta inmune innata, lo que refleja las diversas vías inflamatorias involucradas y la heterogeneidad clínica<sup>1,8</sup>. Este artículo ofrece una visión general de los SAID monogénicos, enfocándose en describirlos según los principales mecanismos moleculares que se encuentran alterados en estos trastornos. Se comentan los descubrimientos más recientes en estas enfermedades y se discuten enfoques terapéuticos basados en la comprensión actual de las vías inflamatorias y estudios clínicos relevantes. La descripción detallada de cada uno de los SAID está fuera del alcance de este artículo.

## Mecanismos de inflamación y SAID monogénicos

### Enfermedades relacionadas a inflamasomas o “inflamomasopatías”

Los inflamomas son los sensores moleculares a través de los cuales el sistema inmune innato responde al daño o patrones moleculares asociados a patógenos (DAMPs y PAMPs) para liberar citoquinas proinflamatorias; principalmente IL-1 $\beta$  e IL-18, para reclutar células del sistema inmune.

Los diferentes tipos de inflamomas se definen según sus sensores. Estos incluyen el inflamoma de pirina, AIM2 (ausente en melanoma 2) y la familia NLR (proteína que contiene el dominio NOD y repeticiones de leucina), que incluye a NLRP3, NLRC4, NLRP1 y NLRP12<sup>9</sup>. Los inflamomas se mantienen constitutivamente inactivos, ya sea por la GTPasa RhoA, en el caso del inflamoma de pirina, o por su conformación estructural, en el caso de los NLR. Al reconocer el ligando, los inflamomas se oligomerizan para reclutar la proteína adaptadora, ASC, y se ensamblan en una estructura similar a una rueda de carreta para reclutar y activar la caspasa-1; un mediador esencial de la maduración de IL-1 $\beta$  e IL-18.

Las enfermedades mediadas por inflamomas son generalmente causadas por mutaciones que los hacen constitutivamente activos o tienen un umbral más bajo para la activación. Las enfermedades *relacionadas* con los inflamomas involucran mutaciones en una amplia variedad de moléculas que influyen indirectamente en la activación de los inflamomas. La estrategia terapéutica preferida para reducir la inflamación en estas enfermedades está dirigida a regular la señalización de IL-1 $\beta$  e IL-18<sup>10</sup>.

### SAID causados por mutaciones en sensores NLR

Las mutaciones activantes en NLRP3 causan un espectro de síndromes autoinflamatorios de fiebre periódica desencadenados por el frío conocidos como síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)<sup>11</sup>. En la mayoría de los casos este grupo de SAID son causados por mutaciones de ganancia de función (GOF) en *NLRP3* (CIAS1), pero mutaciones en *NLRC4*, *NLRP1* y *NLRP12* también pueden causar CAPS<sup>12</sup>.

Es importante considerar que defectos en las vías metabólicas pueden desencadenar indirectamente una activación anormal de los inflamomas y causar SAID. En el síndrome de Majeed, las mutaciones de pérdida de función (LOF) en *LPIN2*, que codifica una enzima involucrada en el metabolismo de los lípidos, desencadenan una efusión de potasio que activa al inflamoma NLRP3<sup>13</sup>. Otro ejemplo, es la intolerancia a la proteína lisínica (IPL), causada por mutaciones autosómicas recesivas en *SLC7A7*, que codifica un transportador de arginina. La IPL es una enfermedad clínicamente heterogénea que puede presentarse con inflamación órgano específica o con inflamación sistémica, incluyendo la linfocitosis hemofagocítica (HLH)<sup>14,15</sup>. El silenciamiento de *SLC7A7* en células THP-1 y células del

epitelio pulmonar sugieren una inflamación gatillada por IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y NF- $\kappa$ B<sup>16</sup>.

Los pacientes con mutaciones activantes en *NLRP3* suelen responder al bloqueo de IL-1, su principal citoquina efectora. Sin embargo, la respuesta al bloqueo de IL-1 puede ser insuficiente en algunas enfermedades asociadas a *NLRP3* en las que otras citocinas inflamatorias juegan un papel patogénico mayor. En este contexto, se han desarrollado inhibidores específicos de *NLRP3* basados en moléculas pequeñas que han sido probados en modelos murinos de CAPS con resultados prometedores<sup>17-19</sup>. Es importante destacar que *NLRP3* responde a una amplia variedad de estímulos y está implicado en la patogénesis de muchas otras enfermedades, incluyendo la gota y la aterosclerosis, a las que podrían aplicarse estas terapias<sup>20-22</sup>.

El inflamósoma NLRC4 se expresa predominantemente en células mieloides y juega un papel importante en la defensa del huésped en el pulmón y el epitelio intestinal<sup>23</sup>. La caracterización del SAID por mutaciones activantes de NLRC4 como causante de inflamación sistémica con enterocolitis infantil (AIFEC) ha contribuido a entender el papel y la función del inflamósoma NLRC4<sup>24-26</sup>. A diferencia de otros NLR, NLRC4 tiene un dominio CARD que permite la activación de la caspasa-1 independiente de ASC. Constitutivamente, adopta una conformación autoinhibida que se estabiliza con ADP en un bolsillo de unión específico de la estructura 3D. Tras la activación, sufre un cambio conformacional que promueve el intercambio de ADP por ATP y la posterior oligomerización de NLRC4<sup>27</sup>. Las variantes autosómicas dominantes (AD) que afectan a los aminoácidos estrechamente relacionados con este sitio de unión a ADP, conducen a la activación constitutiva de NLRC4 y a la producción descontrolada de IL-1 e IL-18<sup>26</sup>. Los pacientes sufren de inflamación sistémica severa, diarrea secretora y episodios recurrentes de síndrome de activación macrofágica (SAM). Los niveles de IL-18 en suero permanecen elevados entre las exacerbaciones, por lo que la medición de IL-18 se ha reconocido como un biomarcador de utilidad en estos casos<sup>28</sup>. En línea con esta evidencia, el uso terapéutico de la proteína de unión a IL-18 (IL-18BP) y de anticuerpos monoclonales dirigidos a neutralizar la actividad de IL-18 han mostrado resultados clínicos prometedores<sup>28</sup>.

El inflamósoma NLRP1 también puede activar la caspasa-1 independientemente de ASC y mutaciones autosómicas recesivas (AR) en NLRP1 pueden causar una enfermedad caracterizada por autoinflamación, disqueratosis y artritis (NAIAD)<sup>29</sup>. El inflamósoma NLRP12 activa la caspasa-1 y la producción de IL-1 $\beta$  y tiene un papel inhibitorio en NF- $\kappa$ B. Los pacientes con mutaciones heterocigotas (AD) en NLRP12 pueden presentar fenotipos variables, incluyendo fiebre periódica inducida por frío, dolor abdominal, diarrea, artralgias y erupciones cutáneas<sup>30</sup>.

#### **SAID causados por mutaciones asociadas a inflamósoma de pirina**

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es causada por muta-

ciones de en el gen *MEFV*, que codifica para el inflamósoma de pirina. Aunque inicialmente se pensó que era una enfermedad AR, evidencias recientes de portadores heterocigotos sintomáticos y estudios en modelos murinos han demostrado que la FMF resulta de mutaciones con efecto de ganancia de función con un efecto aditivo<sup>31-34</sup>. La GTPasa RhoA regula la activación de la pirina induciendo las quinasas proteicas PKN1 y PKN2 a fosforilar la pirina en su dominio B30.2 para aumentar su afinidad por proteínas reguladoras que median la inactivación de este inflamósoma. Las variantes de *MEFV* ubicadas en el dominio B30.2 aumentan el umbral para la inactivación de la pirina<sup>35</sup>. Las mutaciones en el gen de mevalonato quinasa (*MVK*) alteran indirectamente la activación de RhoA y se asocian a otro SAID relacionado al inflamósoma de pirina; la hiperinmunoglobulinemia D<sup>35</sup>. La actividad del inflamósoma de pirina depende en gran parte de la integridad del citoesqueleto, es así como errores innatos de la inmunidad que comprometen el citoesqueleto de actina pueden tener un fuerte componente inflamatorio, como ocurre con las mutaciones AR en WDR1, una proteína que interactúa con la actina que media la descomposición del filamento de actina, causando una enfermedad caracterizada por fiebre periódica de inicio temprano, inmunodeficiencia y trombocitopenia intermitente (PFIT)<sup>36-38</sup>.

La colchicina es el tratamiento más eficaz para la FMF actúa a través de la activación de RhoA bloqueando la actividad de la pirina y al mismo tiempo estabiliza los microtúbulos del citoesqueleto<sup>36</sup>. La caspasa-1 y otras caspasas inflamatorias fragmentan la gasdermina D (GSDMD) para inducir una forma de muerte celular inflamatoria llamada piroptosis que contribuye a la liberación de IL-1 $\beta$  en FMF<sup>39,40</sup>. Alrededor del 10% de los pacientes con FMF no responden a colchicina y requieren inhibidores de IL-1 $\beta$  para el control de los síntomas y la prevención de amiloidosis que es su principal complicación<sup>41-44</sup>.

#### **Interferonopatías**

Las interferonopatías son SAID caracterizados por autoinflamación crónica asociada a sobreexpresión a nivel transcripcional de genes regulados por interferones tipo 1 (IFN-1)<sup>45,46</sup>. Las interferonopatías clásicas son causadas por defectos genéticos en las vías de detección de ácidos nucleicos o en el aclaramiento de proteínas ubiquitinadas. Sin embargo, otros errores innatos de la inmunidad y enfermedades autoinmunes pueden asociarse a un aumento de los IFN-1. Los receptores de interferón señalizan a través de quinasas JAK por lo que los inhibidores de JAK se han utilizado en este grupo de enfermedades<sup>47</sup>.

#### **Defectos en las vías de detección de ácidos nucleicos**

El síndrome Aicardi-Goutières es una enfermedad neurológica de inicio temprano caracterizada por retraso del desarrollo, calcificaciones cerebrales, autoinmunidad e interferonopatía causados por diferentes mutaciones en diferentes sensores intracelulares de

ADN y ARN<sup>48,49</sup>. A pesar de que esta enfermedad se caracteriza por la elevación de los IFN-1, el uso de inhibidores de JAK en estos pacientes no ha demostrado ser efectivo en el control de los síntomas neurológicos<sup>50,51</sup>.

Las mutaciones AD por ganancia de función en *TMEM173*, que codifica para el estimulador de genes de interferón dependiente del factor de transcripción IRF-3 (STING), causan vasculopatía asociada a STING de inicio en la infancia (SAVI)<sup>52</sup>. SAVI se caracteriza por inflamación crónica que afecta principalmente a los vasos sanguíneos de la piel y de otros tejidos. Clínicamente, puede presentarse como vasculitis cutánea en sitios expuestos al frío, compromiso pulmonar intersticial o hipertensión pulmonar aislada, fiebre recurrente y compromiso hepático<sup>53-55</sup>. Aunque se caracteriza por un aumento de IFN-1, los pacientes con SAVI responden sólo parcialmente a la inhibición de JAK<sup>56,57</sup>. Esta observación en conjunto con estudios en murinos, sugiere que existen mecanismos patogénicos de inflamación en SAVI que son independientes de IRF3 y IFN-1<sup>58</sup>. En consideración a esto, se han desarrollado inhibidores específicos de STING basados en pequeñas moléculas con resultados promisorios en modelos murinos<sup>59,60</sup>.

### **SAID asociados a defectos genéticos del proteosoma**

El proteosoma es el principal organelo intracelular encargado de la degradación de las proteínas que han sido ubiquitinadas, está conformado por 7 subunidades  $\beta$  y 7 subunidades  $\alpha$ <sup>61</sup>. Las enfermedades autoinflamatorias relacionadas con el proteosoma (PRAAS, por sus siglas en inglés, Protrasome -Associated Autoinflammatory Syndrome) afectan la función del proteosoma impidiendo la correcta degradación de proteínas. La acumulación de proteínas ubiquitinadas genera estrés del retículo endoplásmico que resulta en activación de la respuesta de proteínas mal plegadas e inflamación crónica asociada a aumento de IFN-1. Clínicamente, se presentan con un síndrome autoinflamatorio crónico grave con dermatosis neutrofílica, lipodistrofia y fiebre conocido como "CANDLE" por sus siglas en inglés (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis Lypodystrophy and Elevated Temperature). CANDLE puede ser causado por mutaciones bialélicas (AR) o digénicas (afectando a dos subunidades diferentes del proteosoma en forma heterocigota) que resultan en una disfunción del proteosoma. Estas mutaciones pueden afectar a las subunidades  $\beta 5i$  (*PSMB8*),  $\beta 4$  (*PSMB4*),  $\beta 1i$  (*PSMB9*) y  $\alpha 6$  (*PSMA3*)<sup>62</sup>. La proteína de maduración del proteosoma, POMP, está encargada de ensamblar la estructura del proteosoma y las mutaciones en *POMP* causan una forma más grave de PRAAS en que la autoinflamación se ve acompañada por inmunodeficiencia. Los pacientes con mutaciones en *POMP* tienen defectos severos en la respuesta de los linfocitos T que los predisponen a infecciones invasoras y oportunistas severas que no están presentes en otras formas de PRAAS<sup>4-63</sup>. El tratamiento con inhibidores de JAK es parcialmente efectivo en pacientes con CANDLE/PRAAS<sup>56</sup> pero su uso está limitado por la inmunodeficiencia

en pacientes con mutaciones en *POMP* en los que el trasplante de células hematopoyéticas (TPH) ha resultado ser efectivo<sup>64</sup>.

Otro trastorno del tráfico de proteínas asociado a una sobreexpresión de genes IFN-1 es el síndrome de COPA, caracterizado por artritis de inicio temprano, inflamación pulmonar, hemoptisis y en algunos casos, compromiso renal. Las mutaciones AD en *COPA*, que codifican para una subunidad del complejo COPI involucrado en el transporte retrogrado desde el retículo endoplásmico al Golgi, conducen a un aumento del estrés del retículo endoplásmico y respuesta inflamatoria asociada<sup>65-67</sup>. El rol patogénico de los IFN-1 en la patogenidad de COPA aún no está claro y se necesitan más investigaciones para determinar si representan un blanco terapéutico efectivo.

Los distintos fenotipos asociados a interferonopatías y la respuesta variable a la inhibición de JAK sugieren que, aunque la inflamación puede estar mediada en parte por IFN-1, hay otros mecanismos responsables de inflamación sistémica y tejido específica en cada una de estas interferonopatías que deben ser estudiados para mejorar las estrategias terapéuticas.

### **SAID asociados a disregulación de la señalización de NF- $\kappa$ B**

Las mutaciones que resultan en la activación constitutiva de NF- $\kappa$ B pueden conducir a fenotipos autoinflamatorios heterogéneos. El síndrome de Blau es causado por mutaciones de ganancia de función en el sensor bacteriano NOD2 (*CARD15*) que resultan en la activación constitutiva de NF- $\kappa$ B. La activación de NF- $\kappa$ B y muchos otros procesos inmunes son regulados por la degradación de moléculas de señalización mediada por procesos de ubiquitinización. En este contexto, se han descrito varios defectos en la ubiquitinización de moléculas asociadas a NF- $\kappa$ B que causan SAID monogénicos. Entre éstas se encuentran aquellas que involucran mutaciones en el complejo LUBAC (por sus siglas en inglés, Linear Ubiquitin Chain Assembly Complex) encargado del ensamblaje de cadenas de ubiquitina, entre las cuales se incluyen los defectos en HOIP, HOIL-1 y RNF31<sup>68-70</sup> o defectos de des-ubiquitinación tales como la haploinsuficiencia de A20 (*HA20*) por mutaciones en *TNFAIP3* y la otulinopenia, en las que se desregula la señalización de NF- $\kappa$ B mediada por factor de necrosis tumoral (TNF) causando autoinflamación<sup>8,71-73</sup>.

El principal agente terapéutico en este grupo de enfermedades son los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) sin embargo, no todos mejoran con esta estrategia terapéutica. Los pacientes con síndrome de Blau responden a la inhibición de TNF e IL-6<sup>74,75</sup>. Los individuos con *HA20* pueden responder a inhibición de TNF y bloqueo de IL-1<sup>76,77</sup>. Sin embargo, en las deficiencias de LUBAC, los enfoques terapéuticos específicos son más desafiantes porque múltiples vías inmunes y no inmunes se ven afectadas de manera específica en diferentes tejidos resultando en una combinación de autoinflamación e inmunodeficiencia que representa un gran desafío desde el punto de vista terapéutico.

El SAID asociado a mutaciones por ganancia de función en el receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) es un SAID AD clasificado desde el punto de vista clínico dentro de los síndromes de fiebre periódica, al igual que la mayoría de las inflamomasopatías. Clínicamente, se caracteriza por episodios prolongados y recurrentes de fiebre, dolor torácico y abdominal, artralgias y rash eritematoso. Aunque estas alteraciones genéticas afectan directamente al receptor de TNF y podrían clasificarse dentro de los SAID asociados a activación de NF- $\kappa$ B; se ha visto que los mecanismos inflamatorios asociados a TRAPS son múltiples y por lo tanto, la respuesta a tratamiento con anti-TNF no es consistente y pueden requerir de otras estrategias terapéuticas tales como la inhibición de IL-1 e inhibidores de JAK<sup>78-80</sup>.

### Mutaciones somáticas como causa de SAID

Los SAID anteriormente descritos son en general causados por alteraciones genéticas en la línea germinal. Es decir, que las variantes genéticas identificadas están presentes en todas las células, por lo tanto, la mayoría de estos SAID se presentan con síntomas que se inician en la edad pediátrica. Sin embargo, en algunos casos, las mutaciones en genes asociados a SAID pueden ocurrir de forma somática, es decir en poblaciones celulares específicas. El mosaicismo somático se refiere a la presencia de dos o más poblaciones de células genéticamente distintas en un individuo, éstas pueden estar presentes al momento de nacer o desarrollarse a lo largo de la vida. Se han descrito mutaciones somáticas en *NLRP3* y *NOD2* asociadas a CAPS y Blau de inicio tardío, respectivamente<sup>81-83</sup>.

Más recientemente, se han identificado SAID que son originados exclusivamente por mutaciones somáticas, entre ellos el síndrome de VEXAS y el asociado a mutaciones en *TLR8*<sup>84-86</sup>. El síndrome de "VEXAS" es causado mutaciones somáticas de la línea mieloide ligadas al cromosoma X en el gen *UBA1* que codifica para la proteína activadora de la ubiquitinización E1. Clínicamente, se caracteriza por autoinflamación, policondritis recurrente y alteraciones hematológicas y es denominado con el acrónimo "VEXAS" en inglés por la presencia de Vacuolas en las células mieloides, su asociación con la enzima E1, por ser ligado al X y asociarse a autoinflamación sistémica de origen somático<sup>85,87,88</sup>.

Otros SAID somático que ha sido recientemente descrito, es causado por mutaciones somáticas AD y ligadas al X que afectan al receptor Toll-like 8 (*TLR8*) que se expresa principalmente en neutrófilos y monocitos. Estas mutaciones resultan en ganancia de función de *TLR8*. Al ser una enfermedad ligada al cromosoma X, al igual que VEXAS, se manifiesta principalmente en individuos de sexo masculino con infecciones graves, asociadas a neutropenia y a defectos humorales y en algunos casos falla medular que puede requerir TPH. Desde el punto de vista inmunológico estos pacientes se caracterizan por una hiper activación

de linfocitos T con aumento de citoquinas inflamatorias y alteraciones en la diferenciación de los linfocitos B<sup>86,89</sup>.

### Otros errores innatos de la inmunidad asociados a fenotipo autoinflamatorio

A la fecha se han descrito más de 450 EII, algunos de estos, que no han sido considerados originalmente como SAID, tienen fenotipos inflamatorios que involucran las mismas vías anteriormente descritas en SAID, y la identificación de éstas contribuye a guiar los enfoques terapéuticos. Están incluidos en esta categoría la deficiencia enzimática de ADA2, los defectos de ARNt y la deficiencia de XIAP entre otros.

La enzima adenosin deaminasa 2 (ADA2) es importante para la angiogénesis y la diferenciación de los macrófagos proinflamatorios M1 a los macrófagos antiinflamatorios M2<sup>69,70</sup>. Las mutaciones AR en ADA2 resultan en una deficiencia enzimática de ADA2 (DADA2) asociada poliarteritis nodosa y accidentes cerebrovasculares de inicio temprano con o sin inmunodeficiencia asociada<sup>90-94</sup>. Los mecanismos precisos de autoinflamación e inmunodeficiencia en DADA2 aún no han sido elucidados y aunque se ha identificado una respuesta IFN-1 exacerbada en estos pacientes<sup>95,96</sup>, el rol de IFN-1 en la patogenia de esta enfermedad no es claro. Los pacientes suelen responder a tratamiento con inhibidores del TNF y el TPH también ha resultado ser exitoso<sup>97,98</sup>.

El gen *TRNT* codifica para la enzima de procesamiento de ARNt citosólico y mitocondrial ARNt nucleotidil transferasa 1, ésta se expresa de manera ubicua y está involucrada en múltiples procesos. Las mutaciones AR en *TRNT1* causan una enfermedad grave caracterizada por anemia sideroblástica, inmunodeficiencia, fiebres y retraso en el desarrollo (SIFD). Las anomalías inmunológicas en estos pacientes son variables, incluida la maduración anormal de las células B con hipogammaglobulinemia y defectos de la proliferación de células T. El daño mitocondrial en estos pacientes desencadena la producción de IL-1 $\beta$  dependiente de *NLRP3*. Aunque hay evidencia de alteraciones en la regulación de diferentes citoquinas en SIFD (IL-6, IL-18 e IFN-1), el TNF parece ser un determinante en la inflamación de estos pacientes y la terapia con anti-TNF puede ayudar a controlar los síntomas inflamatorios<sup>99,100</sup>.

Los pacientes con deficiencia de XIAP pueden sufrir de síndrome linfoproliferativo, HLH asociado a infección por virus Epstein Barr y enfermedad inflamatoria intestinal de inicio precoz<sup>81</sup>. La identificación de IL-18 como determinante de inflamación en este EII ha abierto nuevas posibilidades terapéuticas con inhibidores de IL-18<sup>101</sup>.

En conclusión, las enfermedades autoinflamatorias son enfermedades heterogéneas desde el punto de vista clínico e inmunológico que se caracterizan por inflamación crónica que puede estar determinada por la activación desregulada de diferentes vías inflamatorias. Aunque la mayoría de los SAID



monogénicos son causados por mutaciones en la línea germinal, estos también pueden ser secundarios a mutaciones somáticas que afectan a líneas celulares específicas y es importante tener esto en cuenta para dirigir e interpretar el diagnóstico genético<sup>81</sup>. Las investigaciones en SAID han ayudado a identificar los mecanismos moleculares vías de inflamación contribuyendo al desarrollo e implementación de terapias específicas para cada una de estas vías inflamatorias. Por otra parte, la caracterización de estas vías inflamatorias mediante ensayos celulares o biomarcadores serológicos en pacientes con SAID sin una causa genética determinada o EII con componentes inflamatorios, puede contribuir a identificar los determinantes moleculares de inflamación para diseñar estrategias terapéuticas dirigidas.

## Referencias

- Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, Rundles CC, Franco JL, Holland SM, Klein C, et al.: The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2022, 42:1508-1520.
- Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R: Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell* 2010, 140:784-790.
- Lee PP, Lobato-Marquez D, Pramanik N, Sirianni A, Daza-Cajigal V, Rivers E, Cavazza A, Bouma G, Moulding D, Hultenby K, et al.: Wiskott-Aldrich syndrome protein regulates autophagy and inflammasome activity in innate immune cells. *Nat Commun* 2017, 8:1576.
- Poli MC, Ebstein F, Nicholas SK, de Guzman MM, Forbes LR, Chinn IK, Mace EM, Vogel TP, Carisey AF, Benavides F, et al.: Heterozygous Truncating Variants in POMP Escape Nonsense-Mediated Decay and Cause a Unique Immune Dysregulatory Syndrome. *Am J Hum Genet* 2018, 102:1126-1142.
- Liu M, Guo Q, Wu C, Sterlin D, Goswami S, Zhang Y, Li T, Bao C, Shen N, Fu Q, et al.: Type I interferons promote the survival and proinflammatory properties of transitional B cells in systemic lupus erythematosus patients. *Cell Mol Immunol* 2019, 16:367-379.
- Wekell P, Berg S, Karlsson A, Fasth A: Toward an Inclusive, Congruent, and Precise Definition of Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol* 2017, 8:497.
- Papa R, Penco F, Volpi S, Sutera D, Caorsi R, Gattorno M: Syndrome of Undifferentiated Recurrent Fever (SURF): An Emerging Group of Autoinflammatory Recurrent Fevers. *J Clin Med* 2021, 10.
- Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL: The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol* 2017, 18:832-842.
- Broz P, Dixit VM: Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol* 2016, 16:407-420.
- Tartey S, Kanneganti TD: Inflammasomes in the pathophysiology of autoinflammatory syndromes. *J Leukoc Biol* 2020, 107:379-391.
- Moltrasio C, Romagnuolo M, Marzano AV: NLRP3 inflammasome and NLRP3-related autoinflammatory diseases: From cryopyrin function to targeted therapies. *Front Immunol* 2022, 13:1007705.
- Kuemmerle-Deschner JB: CAPS--pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol* 2015, 37:377-385.
- Lorden G, Sanjuan-García I, de Pablo N, Meana C, Alvarez-Miguel I, Pérez-García MT, Pelegrin P, Balsinde J, Balboa MA: Lipin-2 regulates NLRP3 inflammasome by affecting P2X7 receptor activation. *J Exp Med* 2017, 214:511-528.
- Mauhin W, Habarou F, Gobin S, Servais A, Brassier A, Grisel C, Roda C, Pinto G, Moshous D, Ghalim F, et al.: Update on Lysinuric Protein Intolerance, a Multi-faceted Disease Retrospective cohort analysis from birth to adulthood. *Orphanet J Rare Dis* 2017, 12:3.
- Contreras JL, Ladino MA, Aranguiz K, Mendez GP, Coban-Akdemir Z, Yuan B, Gibbs RA, Burrage LC, Lupski JR, Chinn IK, et al.: Immune Dysregulation Mimicking Systemic Lupus Erythematosus in a Patient With Lysinuric Protein Intolerance: Case Report and Review of the Literature. *Front Pediatr* 2021, 9:673957.
- Rotoli BM, Barilli A, Visigalli R, Ingoglia F, Milioli M, Di Lascia M, Riccardi B, Puccini P, Dall'Asta V: Downregulation of SLC7A7 Triggers an Inflammatory Phenotype in Human Macrophages and Airway Epithelial Cells. *Front Immunol* 2018, 9:508.
- Coll RC, Robertson AA, Chae JJ, Higgins SC, Munoz-Planillo R, Inerra MC, Vetter I, Dungan LS, Monks BG, Stutz A, et al.: A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. *Nat Med* 2015, 21:248-255.
- Jiang H, He H, Chen Y, Huang W, Cheng J, Ye J, Wang A, Tao J, Wang C, Liu Q, et al.: Identification of a selective and direct NLRP3 inhibitor to treat inflammatory disorders. *J Exp Med* 2017, 214:3219-3238.
- Huang Y, Jiang H, Chen Y, Wang X, Yang Y, Tao J, Deng X, Liang G, Zhang H, Jiang W, et al.: Tranilast directly targets NLRP3 to treat inflammasome-driven diseases. *EMBO Mol Med* 2018, 10.
- Hughes MM, O'Neill LAJ: Metabolic regulation of NLRP3. *Immunol Rev* 2018, 281:88-98.
- Grebe A, Hoss F, Latz E: NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. *Circ Res* 2018, 122:1722-1740.
- Wu X, Dong L, Lin X, Li J: Relevance of the NLRP3 Inflammasome in the Pathogenesis of Chronic Liver Disease. *Front Immunol* 2017, 8:1728.
- Rauch I, Deets KA, Ji DX, von Moltke J, Tentorey JL, Lee AY, Philip NH, Ayres JS, Brodsky IE, Gronert K, et al.: NAIP-NLRC4 Inflammasomes Coordinate Intestinal Epithelial Cell Expulsion with Eicosanoid and IL-18 Release via Activation of Caspase-1 and -8. *Immunity* 2017, 46:649-659.
- Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, Brooks SR, Marrero B, Liu Y, DiMattia MA, Zaal KJ, Sanchez GA, Kim H, et al.: An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet* 2014, 46:1140-1146.
- Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, Stiegler AL, Loring E, Choi M, Overton J, Meffre E, Khokha MK, Huttner AJ, et al.: Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and

- autoinflammation. *Nat Genet* 2014, 46:1135-1139.
26. Romberg N, Vogel TP, Canna SW: NLRC4 inflammasomopathies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017, 17:398-404.
27. Duncan JA, Canna SW: The NLRC4 Inflammasome. *Immunol Rev* 2018, 281:115-123.
28. Canna SW, Girard C, Malle L, de Jesus A, Romberg N, Kelsen J, Surrey LF, Russo P, Sleight A, Schiffrin E, et al.: Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. *J Allergy Clin Immunol* 2017, 139:1698-1701.
29. Grandemange S, Sánchez E, Louis-Plence P, Tran Mau-Them F, Bessis D, Coubes C, Frouin E, Seyger M, Girard M, Puechberty J, et al.: A new autoinflammatory and autoimmune syndrome associated with NLRP1 mutations: NAIAD (NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis). *Ann Rheum Dis* 2017, 76:1191-1198.
30. Kostik MM, Suspitsin EN, Guseva MN, Levina AS, Kazantseva AY, Sokolenko AP, Imyaninov EN: Multigene sequencing reveals heterogeneity of NLRP12-related autoinflammatory disorders. *Rheumatol Int* 2018, 38:887-893.
31. Chae JJ, Cho YH, Lee GS, Cheng J, Liu PP, Feigenbaum L, Katz SI, Kastner DL: Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 $\beta$  activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity* 2011, 34:755-768.
32. Kallinich T, Orak B, Wittkowski H: [Role of genetics in familial Mediterranean fever]. *Z Rheumatol* 2017, 76:303-312.
33. Jamilloux Y, Lefeuvre L, Magnotti F, Martin A, Benezech S, Allatif O, Penel-Page M, Hentgen V, Seve P, Gerfaud-Valentin M, et al.: Familial Mediterranean fever mutations are hypermorphic mutations that specifically decrease the activation threshold of the Pyrin inflammasome. *Rheumatology (Oxford)* 2018, 57:100-111.
34. Ozen S, Batu ED, Demir S: Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol* 2017, 8:253.
35. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ: Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol* 2016, 17:914-921.
36. Heilig R, Broz P: Function and mechanism of the pyrin inflammasome. *Eur J Immunol* 2018, 48:230-238.
37. Standing AS, Malinova D, Hong Y, Record J, Moulding D, Blundell MP, Nowak K, Jones H, Omoyinmi E, Gilmour KC, et al.: Autoinflammatory periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia (PFIT) caused by mutation in actin-regulatory gene WDR1. *J Exp Med* 2017, 214:59-71.
38. Pfäfer L, Mair NK, Jiménez-Heredia R, Genel F, Gulez N, Ardeniz O, Hoeger B, Bal SK, Madritsch C, Kalinichenko A, et al.: Mutations affecting the actin regulator WD repeat-containing protein 1 lead to aberrant lymphoid immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2018, 142:1589-1604 e1511.
39. Shi J, Zhao Y, Wang K, Shi X, Wang Y, Huang H, Zhuang Y, Cai T, Wang F, Shao F: Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature* 2015, 526:660-665.
40. Kanneganti A, Malireddi RKS, Saavedra PHV, Vande Walle L, Van Gorp H, Kambara H, Tillman H, Vogel P, Luo HR, Xavier RJ, et al.: GSDMD is critical for autoinflammatory pathology in a mouse model of Familial Mediterranean Fever. *J Exp Med* 2018, 215:1519-1529.
41. Varan O, Kucuk H, Babaoglu H, Guven SC, Ozturk MA, Haznedaroglu S, Goker B, Tufan A: Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis. *Mod Rheumatol* 2019, 29:363-366.
42. Atalar E, Dogan I, Gok K, Guven SC, Maras Y, Ceylan GG, Erten S: The effectiveness of anti-interleukin-1 therapy on subclinical inflammation parameters during the attack-free period in familial Mediterranean fever patients: A case-control study. *Turk J Med Sci* 2022, 52:522-523.
43. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, Karadag O, Sari I, Cinar M, Yilmaz S, Onat AM, Kisacik B, Erden A, et al.: Nationwide Experience With Off-Label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018, 70:1090-1094.
44. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, Kone-Paut I, Lachmann HJ, Ozen S, Simon A, et al.: Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med* 2018, 378:1908-1919.
45. Haslak F, Kilic Konte E, Aslan E, Sahin S, Kasapcopur O: Type I Interferonopathies in Childhood. *Balkan Med J* 2023, 40:165-174.
46. Gunther C, Schmidt F, Konig N, Lee-Kirsch MA: [Type I interferonopathies. Systemic inflammatory diseases triggered by type I interferons]. *Z Rheumatol* 2016, 75:134-140.
47. Crow YJ, Neven B, Fremond ML: JAK inhibition in the type I interferonopathies. *J Allergy Clin Immunol* 2021, 148:991-993.
48. Crow YJ, Manel N: Aicardi-Goutieres syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol* 2015, 15:429-440.
49. Livingston JH, Crow YJ: Neurologic Phenotypes Associated with Mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, and IFIH1: Aicardi-Goutieres Syndrome and Beyond. *Neuropediatrics* 2016, 47:355-360.
50. Neven B, Al Adba B, Hully M, Desguerre I, Pressiat C, Boddaert N, Duffy D, Rice GI, Seabra L, Fremond ML, et al.: JAK Inhibition in the Aicardi-Goutieres Syndrome. *N Engl J Med* 2020, 383:2190-2191.
51. Fremond ML, Hully M, Fournier B, Barrois R, Levy R, Aubart M, Castelle M, Chabalier D, Gins C, Sarda E, et al.: JAK Inhibition in Aicardi-Goutieres Syndrome: a Monocentric Multidisciplinary Real-World Approach Study. *J Clin Immunol* 2023, 43:1436-1447.
52. Liu Y, Jesús AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Sánchez GAM, Tenbrock K, Wittkowski H, Jones OY, Kuehn HS, et al.: Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 2014, 371:507-518.
53. Ladoux C, Pasquet M, Crow YJ, Fremond ML, Roditis L: STING-Associated Vasculopathy with Onset in infancy (SAVI) Presenting as Massive Intra Alveolar Hemorrhage. *J Clin Immunol* 2023, 43:699-702.
54. Ochfeld E, Curran ML, Chiarella SE, Ardan K, Khojah A: A Case Report of SAVI Mimicking Early-Onset ANCA Vasculitis. *J Clin Immunol* 2021, 41:1652-1655.

55. Staels F, Betrains A, Doubel P, Willemsen M, Cleemput V, Vanderschueren S, Corveleyn A, Meyts I, Sprangers B, Crow YJ, et al.: Adult-Onset ANCA-Associated Vasculitis in SAVI: Extension of the Phenotypic Spectrum, Case Report and Review of the Literature. *Front Immunol* 2020, 11:575219.
56. Sánchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y, Schalm S, Murias S, Dare JA, Brown D, et al.: JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest* 2018, 128:3041-3052.
57. Fremont ML, Rodero MP, Jeremiah N, Belot A, Jezierski E, Duffy D, Bessis D, Cros G, Rice GI, Charbit B, et al.: Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children. *J Allergy Clin Immunol* 2016, 138:1752-1755.
58. Warner JD, Irizarry-Caro RA, Bennion BG, Ai TL, Smith AM, Miner CA, Sakai T, Gonugunta VK, Wu J, Platt DJ, et al.: STING-associated vasculopathy develops independently of IRF3 in mice. *J Exp Med* 2017, 214:3279-3292.
59. Haag SM, Gulen MF, Reymond L, Gibelin A, Abrami L, Decout A, Heymann M, van der Goot FG, Turcatti G, Behrendt R, et al.: Targeting STING with covalent small-molecule inhibitors. *Nature* 2018, 559:269-273.
60. Hong Z, Mei J, Li C, Bai G, Maimaiti M, Hu H, Yu W, Sun L, Zhang L, Cheng D, et al.: STING inhibitors target the cyclic dinucleotide binding pocket. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021, 118.
61. Ebstein F, Poli Harlowe MC, Studencka-Turski M, Kruger E: Contribution of the Unfolded Protein Response (UPR) to the Pathogenesis of Proteasome-Associated Autoinflammatory Syndromes (PRAAS). *Front Immunol* 2019, 10:2756.
62. Brehm A, Liu Y, Sheikh A, Marrero B, Omoyinmi E, Zhou Q, Montealegre G, Biancotto A, Reinhardt A, Almeida de Jesus A, et al.: Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest* 2015, 125:4196-4211.
63. Gatz SA, Salles D, Jacobsen EM, Dork T, Rausch T, Aydin S, Surowy H, Volcic M, Vogel W, Debatin KM, et al.: MCM3AP and POMP Mutations Cause a DNA-Repair and DNA-Damage-Signaling Defect in an Immunodeficient Child. *Hum Mutat* 2016, 37:257-268.
64. Martínez C, Ebstein F, Nicholas SK, De Guzmán M, Forbes LR, Delmonte OM, Bosticardo M, Castagnoli R, Krance R, Notarangelo LD, et al.: HSCT corrects primary immunodeficiency and immune dysregulation in patients with POMP-related autoinflammatory disease. *Blood* 2021, 138:1896-1901.
65. Vece TJ, Watkin LB, Nicholas S, Canter D, Braun MC, Guillerman RP, Eldin KW, Bertolet G, McKinley S, de Guzman M, et al.: Copa Syndrome: a Novel Autosomal Dominant Immune Dysregulatory Disease. *J Clin Immunol* 2016, 36:377-387.
66. Watkin LB, Jessen B, Wiszniewski W, Vece TJ, Jan M, Sha Y, Thamsen M, Santos-Cortez RL, Lee K, Gambin T, et al.: COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis. *Nat Genet* 2015, 47:654-660.
67. Volpi S, Tsui J, Mariani M, Pastorino C, Caorsi R, Sacco O, Ravelli A, Shum AK, Gattorno M, Picco P: Type I interferon pathway activation in COPA syndrome. *Clin Immunol* 2018, 187:33-36.
68. Boisson B, Laplantine E, Dobbs K, Cobat A, Tarantino N, Hazen M, Lidov HG, Hopkins G, Du L, Belkadi A, et al.: Human HOIP and LUBAC deficiency underlies autoinflammation, immunodeficiency, amylopectinosis, and lymphangiectasia. *J Exp Med* 2015, 212:939-951.
69. Damgaard RB, Elliott PR, Swatek KN, Maher ER, Stepensky P, Elpeleg O, Komander D, Berkun Y: OTULIN deficiency in ORAS causes cell type-specific LUBAC degradation, dysregulated TNF signalling and cell death. *EMBO Mol Med* 2019, 11.
70. Oda H, Beck DB, Kuehn HS, Sampaio Moura N, Hoffmann P, Ibarra M, Stoddard J, Tsai WL, Gutierrez-Cruz G, Gadina M, et al.: Second Case of HOIP Deficiency Expands Clinical Features and Defines Inflammatory Transcriptome Regulated by LUBAC. *Front Immunol* 2019, 10:479.
71. Aksentijevich I, McDermott MF: Lessons from characterization and treatment of the autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2017, 29:187-194.
72. Steiner A, Harapas CR, Masters SL, Davidson S: An Update on Autoinflammatory Diseases: Relopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2018, 20:39.
73. Spaan AN, Neehus AL, Laplantine E, Staels F, Ogishi M, Seeleuthner Y, Rapaport F, Lacey KA, Van Nieuwenhove E, Chrabieh M, et al.: Human OTULIN haploinsufficiency impairs cell-intrinsic immunity to staphylococcal alpha-toxin. *Science* 2022, 376:eabm6380.
74. Lu L, Shen M, Jiang D, Li Y, Zheng X, Li Y, Li Z, Zhang L, Tang J, Guo Y, et al.: Blau syndrome with good Responses to Tocilizumab: A case report and focused literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2018, 47:727-731.
75. Caso F, Galozzi P, Costa L, Sfriso P, Cantarini L, Punzi L: Autoinflammatory granulomatous diseases: from Blau syndrome and early-onset sarcoidosis to NOD2-mediated disease and Crohn's disease. *RMD Open* 2015, 1:e000097.
76. Berteau F, Rouviere B, Delluc A, Nau A, Le Berre R, Sarabay G, Toutou I, de Moreuil C: Autosomal dominant familial Behcet disease and haploinsufficiency A20: A review of the literature. *Autoimmun Rev* 2018, 17:809-815.
77. Berteau F, Rouviere B, Nau A, Le Berre R, Sarabay G, Toutou I, de Moreuil C: 'A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF- $\kappa$ B-mediated autoinflammatory disease'. *Ann Rheum Dis* 2019, 78:e35.
78. Cudrici C, Deutch N, Aksentijevich I: Revisiting TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS): Current Perspectives. *Int J Mol Sci* 2020, 21.
79. Deutch N, Cudrici C, Ombrello A, Aksentijevich I: TNF Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome. In *GeneReviews(R)*. Edited by Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A; 1993.
80. La Torre F, Caparello MC, Cimaz R: Canakinumab for the treatment of TNF-receptor associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin*



- Immunol 2017, 13:513-523.
81. Aluri J, Cooper MA: Somatic mosaicism in inborn errors of immunity: Current knowledge, challenges, and future perspectives. *Semin Immunol* 2023, 67:101761.
82. Rowczenio DM, Gomes SM, Arostegui JI, Mensa-Vilaro A, Omoyinmi E, Trojer H, Baginska A, Baroja-Mazo A, Pelegrin P, Savic S, et al.: Late-Onset Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes Caused by Somatic NLRP3 Mosaicism-UK Single Center Experience. *Front Immunol* 2017, 8:1410.
83. de Inocencio J, Mensa-Vilaro A, Tejada-Palacios P, Enriquez-Merayo E, Gonzalez-Roca E, Magri G, Ruiz-Ortiz E, Cerutti A, Yague J, Arostegui JI: Somatic NOD2 mosaicism in Blau syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2015, 136:484-487 e482.
84. Alhomida F, Beck DB, George TI, Shaffer A, Lebiech-Odrobina D, Kovacovics T, Madigan LM: Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic (VEXAS) syndrome-clinical presentation of a newly described somatic, autoinflammatory syndrome. *JAAD Case Rep* 2021, 14:111-113.
85. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, Balanda N, Ross DL, Ospina Cardona D, Wu Z, et al.: Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med* 2020, 383:2628-2638.
86. Fejtikova M, Sukova M, Hlozkova K, Skvarova Kramarzova K, Rackova M, Jakubec D, Bakardjieva M, Bloomfield M, Klocperk A, Parackova Z, et al.: TLR8/TLR7 dysregulation due to a novel TLR8 mutation causes severe autoimmune hemolytic anemia and autoinflammation in identical twins. *Am J Hematol* 2022, 97:338-351.
87. Heiblig M, Patel B, Jamilloux Y: VEXAS syndrome, a new kid on the block of auto-inflammatory diseases: A hematologist's point of view. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2023:101861.
88. Bruno A, Gurnari C, Alexander T, Snowden JA, Greco R, Autoimmune Diseases Working Party of the European Society for B, Marrow T: Autoimmune manifestations in VEXAS: Opportunities for integration and pitfalls to interpretation. *J Allergy Clin Immunol* 2023, 151:1204-1214.
89. Aluri J, Bach A, Kaviany S, Chiquetto Paracatu L, Kitcharoensakkul M, Walkiewicz MA, Putnam CD, Shinawi M, Saucier N, Rizzi EM, et al.: Immunodeficiency and bone marrow failure with mosaic and germline TLR8 gain of function. *Blood* 2021, 137:2450-2462.
90. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavialov AV, Toro C, Zavialov AV, Stone DL, Chae JJ, Rosenzweig SD, Bishop K, et al.: Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med* 2014, 370:911-920.
91. Meyts I, Aksentijevich I: Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol* 2018, 38:569-578.
92. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Padeh S, Zlotogorski A, Berkun Y, Press JJ, Mukamel M, et al.: Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med* 2014, 370:921-931.
93. Springer JM, Gierer SA, Jiang H, Kleiner D, Deutch N, Ombrello AK, Grayson PC, Aksentijevich I: Deficiency of Adenosine Deaminase 2 in Adult Siblings: Many Years of a Misdiagnosed Disease With Severe Consequences. *Front Immunol* 2018, 9:1361.
94. Schepp J, Proietti M, Frede N, Buchta M, Hubscher K, Rojas Restrepo J, Goldacker S, Warnatz K, Pachlopnik Schmid J, Duppenhaler A, et al.: Screening of 181 Patients With Antibody Deficiency for Deficiency of Adenosine Deaminase 2 Sheds New Light on the Disease in Adulthood. *Arthritis Rheumatol* 2017, 69:1689-1700.
95. Krabl-Baumgartner A, Plecko B, Schmidt WM, Konig N, Hershfield M, Gruber-Sedlmayr U, Lee-Kirsch MA: Autoimmune phenotype with type I interferon signature in two brothers with ADA2 deficiency carrying a novel CECR1 mutation. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017, 15:67.
96. Uettwiller F, Sarraey G, Rodero MP, Rice GI, Lagrue E, Marot Y, Deiva K, Toutou I, Crow YJ, Quartier P: ADA2 deficiency: case report of a new phenotype and novel mutation in two sisters. *RMD Open* 2016, 2:e000236.
97. Buccioli G, Delafontaine S, Segers H, Bossuyt X, Hershfield MS, Moens L, Meyts I: Hematopoietic Stem Cell Transplantation in ADA2 Deficiency: Early Restoration of ADA2 Enzyme Activity and Disease Relapse upon Drop of Donor Chimerism. *J Clin Immunol* 2017, 37:746-750.
98. Hashem H, Kumar AR, Muller I, Babor F, Bredius R, Dalal J, Hsu AP, Holland SM, Hickstein DD, Jolles S, et al.: Hematopoietic stem cell transplantation rescues the hematological, immunological, and vascular phenotype in DADA2. *Blood* 2017, 130:2682-2688.
99. Lougaris V, Chou J, Baronio M, Gazzurelli L, Lorenzini T, Soresina A, Moratto D, Badolati R, Selemani M, Bellettato M, et al.: Novel biallelic TRNT1 mutations resulting in sideroblastic anemia, combined B and T cell defects, hypogammaglobulinemia, recurrent infections, hypertrophic cardiomyopathy and developmental delay. *Clin Immunol* 2018, 188:20-22.
100. Giannelou A, Wang H, Zhou Q, Park YH, Abu-Asab MS, Ylaya K, Stone DL, Sediva A, Sleiman R, Sramkova L, et al.: Aberrant tRNA processing causes an autoinflammatory syndrome responsive to TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2018, 77:612-619.
101. Wada T, Kanegane H, Ohta K, Katoh F, Imamura T, Nakazawa Y, Miyashita R, Hara J, Hamamoto K, Yang X, et al.: Sustained elevation of serum interleukin-18 and its association with hemophagocytic lymphohistiocytosis in XIAP deficiency. *Cytokine* 2014, 65:74-78.