

Manifiesto sobre enfermedades
autoinflamatorias raras



El conocimiento es poder: Aumentar la concienciación para mejorar vidas

Un manifiesto para personas que viven con enfermedades autoinflamatorias raras

“El futuro es emocionante y nunca debemos dejar de creer¹”



1.

Reconocimientos

A Novartis le gustaría agradecer a todos los grupos y personas implicadas en el manifiesto por sus aportaciones y colaboración:

Personas

Saskya Angevare	Wendy Costello	Nacho Llorca
Irina Bakradze	Atar Dvir	Michal Nudel
Linda Bergamini	Gabi Erbis	Norma O'Keefe
Gabriele Bona	Anton Gruss	Malena Vetterli

Organizaciones

AIFP – Italia
<http://www.febbriperiodiche.it>

AMRI Onlus – Italia
<http://www.amri.it>

Aspanijer – España
www.aspanijer.org

ENCA – Asociación internacional
<https://www.enca.org>

FMF & AID Global Association –
Asociación Internacional
www.fmfandaid.org

KAISZ – Países Bajos
<http://www.kaisz.nl>

Kourir – Francia
<https://www.kourir.org>

Mifrakim Tz'eirim – Israel
<https://mifrakim.org.il>

Sunflower Foundation – Rusia
<https://www.fondpodsolnuh.ru>



Participantes individuales

Profesor Miloš Jeseňák

Especialista en enfermedades inmunológicas raras, Centro para síndromes de fiebre periódicos, Departamento de pediatría y Departamento de neumología y fisiología, Facultad de Medicina Jessenius en Martin, Universidad Comenius en Bratislava, Hospital Universitario en Martin, Eslovaquia

Otras entidades colaboradoras:



Prólogo

El manifiesto sobre enfermedades autoinflamatorias raras

Novartis ha desarrollado el manifiesto sobre enfermedades autoinflamatorias raras en colaboración con un grupo de pacientes, profesionales sanitarios y organizaciones de pacientes que forman parte de la comunidad internacional de enfermedades autoinflamatorias raras. El manifiesto tiene como objetivo aumentar la concienciación sobre estas afecciones poco frecuentes para impulsar un cambio y mejorar vidas. Se destacan las llamadas a la acción para aspectos clave del recorrido del paciente que requieren atención urgente de varias partes interesadas, incluidos profesionales sanitarios, organizaciones de pacientes, pacientes y legisladores.

Un desafío global poco común y en evolución

Las enfermedades autoinflamatorias raras son un grupo de enfermedades raras emergentes y de rápida evolución caracterizadas por ataques espontáneos, no provocados y discapacitantes de inflamación sistémica, que incluye fiebres recurrentes, erupciones y fatiga grave.²⁻⁷ En la mayoría de los casos, las enfermedades autoinflamatorias raras se heredan y comienzan en la infancia, y persisten a lo largo de la vida adulta.^{6,8-11} Debido a los síntomas no específicos de las enfermedades autoinflamatorias raras, la identificación y el diagnóstico de una afección a menudo se retrasan, lo que provoca retrasos sustanciales en pacientes que reciben el tratamiento y la atención adecuados.

La carga multifacética de enfermedades autoinflamatorias raras

Los síntomas y las consecuencias de las enfermedades autoinflamatorias raras imponen un impacto físico, emocional, social y financiero significativo en los pacientes, sus familias y los profesionales sanitarios, que afectan a todas las áreas de la vida, desde la educación hasta las relaciones.^{2,12-14} La rareza y el bajo nivel de concienciación sobre estas afecciones dan lugar a una importante falta de comprensión y apoyo de su entorno social, lo que aumenta aún más la carga de la enfermedad.² La naturaleza crónica de las enfermedades autoinflamatorias raras significa que estas cargas son constantes, continúan desde la infancia hasta la adolescencia y la edad adulta, lo que afecta gradualmente a la calidad de vida de los pacientes, al tiempo que ejerce una presión económica sustancial y a largo plazo sobre los sistemas sanitarios. Los pacientes pediátricos se ven especialmente afectados por su enfermedad, ya que los síntomas alteran el desarrollo físico, educativo y social, y la transición a la atención de adultos es uno de los periodos más difíciles.^{2,14-16}

La necesidad de mejorar el cuidado y el apoyo de por vida

Mediante un mayor conocimiento científico y mejoras en la tecnología, se han producido mejoras significativas en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades autoinflamatorias raras. Sin embargo, los pacientes aún se encuentran con barreras a lo largo de su viaje hacia una gestión y atención óptimas. La concienciación y el profundo conocimiento de las enfermedades autoinflamatorias raras siguen siendo limitados entre los profesionales sanitarios y los pacientes. Junto con síntomas que se solapan con otras enfermedades, esto significa que el diagnóstico preciso es difícil y puede retrasarse mucho; algunos pacientes esperan muchos años o incluso décadas para un diagnóstico preciso.^{2,17-19}

Además, aunque las opciones de tratamiento actuales para enfermedades autoinflamatorias raras pueden proporcionar un control sintomático,²⁰⁻²² algunos pacientes pueden tener dificultades para que se les recete un medicamento eficaz que también puedan tolerar bien.^{10,20,22,23} Los retrasos en los diagnósticos, las dificultades para acceder a la atención especializada y el tratamiento ineficaz pueden impedir una atención óptima y pueden tener un impacto sustancial en la salud y la calidad de vida a largo plazo.^{17,24} Para evitar complicaciones y mejorar los resultados, existe la necesidad de un diagnóstico más preciso y oportuno, una selección adecuada de los tratamientos existentes adaptados a cada paciente y más opciones de tratamiento que puedan abordar potencialmente las causas subyacentes de enfermedades autoinflamatorias raras.²⁵

Juntos, Novartis, los pacientes, expertos y organizaciones de pacientes que han colaborado para crear el manifiesto están comprometidos con abordar las necesidades y defender los derechos de las personas afectadas por enfermedades autoinflamatorias raras, incluidos los pacientes, sus familias y los profesionales sanitarios involucrados en su atención. Estos objetivos se están logrando a través de colaboraciones con diversas organizaciones y expertos en atención sanitaria.

El manifiesto tiene como objetivo unificar a las partes interesadas para ayudar a concienciar y educar sobre enfermedades autoinflamatorias raras y mejorar las vidas de las personas que viven con enfermedades autoinflamatorias raras.

Manifiesto sobre enfermedades autoinflamatorias raras



Visión:

Aumentar la concienciación y la educación sobre enfermedades autoinflamatorias raras.



Misión:

Mejorar la vida de las personas que viven con enfermedades autoinflamatorias raras.

Mediante la identificación de necesidades clave no satisfechas asignadas con respecto al recorrido del paciente, este manifiesto propone preguntas clave que pueden ayudar a superar las barreras para una atención óptima, hacia el objetivo a largo plazo de **mejorar las vidas de las personas que viven con enfermedades autoinflamatorias raras en todo el mundo**.

Enfermedades autoinflamatorias raras:

Llamada a la acción

Juntos, pacientes, cuidadores, profesionales sanitarios, organizaciones de pacientes y legisladores deben abordar las necesidades no cubiertas y reducir la carga de la enfermedad de las personas que viven con enfermedades autoinflamatorias raras y sus familias. Es vital que las partes interesadas clave, incluida toda la comunidad con enfermedades autoinflamatorias raras y más allá, tomen medidas cruciales para **mejorar la vida cotidiana de todas las personas que viven con enfermedades autoinflamatorias raras. Nosotros llamamos a:**



Profesionales sanitarios y legisladores para:

- Garantizar la mejora continua de los procesos de diagnóstico y el acceso a tratamientos innovadores, gestión de enfermedades y servicios sanitarios especializados.



Grupos de defensa del paciente para:

- Capacitar a pacientes para que sean el centro de las decisiones de toma de cuidados.
- Promover el desarrollo de relaciones colaborativas, holísticas y a largo plazo y una comunicación eficaz entre pacientes y profesionales sanitarios.
- Defender una mejor atención y mejores resultados de salud.



Todas las partes interesadas para:

- Aumentar la concienciación y el reconocimiento del gran impacto que las enfermedades autoinflamatorias raras tienen en las vidas de las personas, los sistemas sanitarios y las sociedades en general.
- Involucrar a pacientes para que participen activamente en la investigación y el desarrollo científicos.

Capítulo	Página
1. Reconocimientos	1
2. Prólogo	3
3. Contenido	5
4. Comprender las enfermedades autoinflamatorias raras	6
5. La carga multifacética de las enfermedades autoinflamatorias raras	8
6. Identificar las barreras para una atención óptima a lo largo de la trayectoria del paciente	11
7. La evidencia y la necesidad de acción urgente	13
8. Apéndices	15
9. Referencias	18

Abreviaturas

AID	Enfermedad autoinflamatoria
AOSD	Enfermedad de Still de inicio en la edad adulta
CAPS	Síndrome periódico asociado a la criopirina
FMF	Fiebre mediterránea familiar
HIDS	Síndrome Hiper-IgD
JIA	Artritis idiopática juvenil
PFAPA	Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis
PFS	Síndrome de fiebre periódica
SAID	Enfermedad autoinflamatoria sistémica
SJIA	Artritis idiopática juvenil sistémica
SURFS	Síndrome de fiebre recurrente sistémico no diferenciado
TRAPS	Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral
UNC-SAID / uSAID	Enfermedad autoinflamatoria sistémica no clasificada

4.

Comprender las enfermedades autoinflamatorias raras

El Congreso Internacional de Fiebre Mediterránea Familiar y Enfermedades Autoinflamatorias Sistémicas define las enfermedades autoinflamatorias raras como “afecciones causadas por una respuesta exagerada del sistema inmunitario innato, lo que provoca episodios de inflamación espontánea que afectan a múltiples órganos”.²⁶

Las enfermedades autoinflamatorias raras son un gran número de enfermedades raras diferentes, que implican una activación anómala de la primera línea de defensa del cuerpo contra la infección (el sistema inmunitario innato), que luego desencadena la segunda línea de defensa (el sistema inmunitario adaptativo).²⁷ En la mayoría de los casos, las enfermedades autoinflamatorias raras se heredan y comienzan en la infancia. Los pacientes experimentan espontáneamente una serie de **signos y síntomas** relacionados con fiebre e inflamación, que pueden afectar a múltiples órganos, incluidos el abdomen, el tórax, las articulaciones, la piel y los ojos.^{8, 11, 27, 28} Estos síntomas a menudo aparecen repentinamente y pueden ser muy discapacitantes, con un **mayor impacto** en cada aspecto de la vida de los pacientes.^{2, 4, 5} Las características clínicas (síntomas y su gravedad) pueden variar en gran medida de un individuo a otro y entre afecciones.^{8, 11, 15, 29}

Datos y cifras clave

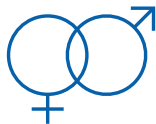


La enfermedad autoinflamatoria genética rara más común y conocida es la **Fiebre mediterránea familiar (FMF)**.²¹



La FMF afecta a aproximadamente **150 000 personas en todo el mundo**.³⁰

La frecuencia de otras enfermedades autoinflamatorias raras es inferior a ésta y, para muchas afecciones, aún no se ha cuantificado,²³ lo que puede deberse al hecho de que estas afecciones siguen sin reconocerse y están poco diagnosticadas y, por tanto, no se han notificado en una proporción significativa de pacientes.^{29, 31, 32}



Las enfermedades autoinflamatorias raras afectan a **ambos sexos por igual**.²³

En la mayoría de los casos, las enfermedades autoinflamatorias raras son **heredadas**, empiezan en la **infancia**, y persisten a lo largo de la vida adulta. Otras enfermedades autoinflamatorias raras son **adquiridas**, y se presentan en cualquier momento durante la edad adulta.^{6, 8, 10, 11}



Se identificaron más de **30 genes** asociados a enfermedades autoinflamatorias raras.⁶



El 25 % de las personas con enfermedades raras espera **de 5 a 30 años** desde que empiezan sus síntomas para recibir un diagnóstico y el **40 %** recibe un diagnóstico inicial incorrecto.³³

Las enfermedades autoinflamatorias raras están causadas por defectos en los genes que regulan la inmunidad innata, lo que da lugar a una producción excesiva de proteínas proinflamatorias llamadas citocinas, como IL-1, IL-6 y TNF. La patogenia de la enfermedad puede ser compleja y probablemente se vea influida por la presencia de múltiples alelos genéticos modificadores, modificaciones epigenéticas y factores ambientales.^{29, 34} En la mayoría de los casos, las afecciones autoinflamatorias tienen un diagnóstico clínico establecido, pero un contexto genético complejo; conocido como enfermedades autoinflamatorias raras complejas, poligénicas o multifactoriales.^{6, 11, 26, 35, 36} Sin embargo, no se encuentra ninguna mutación en al menos el 50 % de los pacientes; en tales casos, el diagnóstico se puede realizar basándose en las características clínicas típicas.^{15, 17}

La mayoría de las enfermedades autoinflamatorias raras tiene un cuadro clínico complejo con signos y síntomas solapados, lo que dificulta la clasificación.³⁷⁻³⁹ Desde 1990, se han clasificado más de 40 afecciones diferentes como enfermedades autoinflamatorias raras.^{6,15,40} El grupo más común y bien caracterizado de enfermedades autoinflamatorias raras son los síndromes de fiebre periódica (PFS).⁴¹ A medida que el espectro de la enfermedad se amplía para incluir nuevas afecciones influenciadas por múltiples factores genéticos y ambientales, añade complejidad al cuadro clínico, con solapamiento entre enfermedades autoinflamatorias raras y enfermedades autoinmunitarias.^{29,34,42} A menudo hay una falta de criterios de diagnóstico o clasificación distintos,^{24,43,44} pero las condiciones pueden definirse ampliamente en tres categorías:^{19,24}

Tipo	Monogénico	Poligénico, complejo o multifactorial	No diferenciado
Causa	Cambios o mutaciones en un solo gen. ⁶	Los cambios en múltiples genes que independientemente tienen un bajo riesgo pero se combinan, o bien con factores de riesgo externos, pueden causar enfermedades. ^{5,14}	Las enfermedades autoinflamatorias raras no diferenciadas o sin definir son afecciones consideradas clínicamente como enfermedades autoinflamatorias raras, pero a menudo tienen un cuadro clínico que no se corresponde con ningún diagnóstico específico. ^{6,45-47} Pueden estar causadas por cambios en un gen o ser multifactoriales. ⁴⁶
Ejemplos	<p>FMF, una enfermedad autoinflamatoria rara relativamente frecuente.</p> <p>Síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS)</p> <p>Síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS).⁴¹</p>	<p>Artritis idiopática juvenil sistémica (SJIA): la forma infantil de la enfermedad de Still, una enfermedad autoinflamatoria rara que afecta a entre el 10 y el 15 % de los niños con artritis idiopática juvenil (JIA) en EE. UU. y Europa.</p> <p>Enfermedad de Still de aparición en la edad adulta (AOSD): la forma adulta de la enfermedad de Still.</p> <p>Enfermedad de Behçet.</p> <p>Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis (PFAPA).</p> <p>Síndrome de Schnitzler.^{36,48,49}</p>	<p>No hay ejemplos de condiciones disponibles – los pacientes que no encajan en una afección específica se diagnostican con mayor frecuencia como “enfermedades autoinflamatorias raras no diferenciadas” o “PFS general”. Otros términos utilizados para describir clínicamente esta categoría incluyen:⁵⁰</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS no diferenciada. • Enfermedad autoinflamatoria sistémica (SAID). • Síndrome de fiebre recurrente sistémico no diferenciado (SURFS). • Trastorno autoinflamatorio no diferenciado. • Enfermedad autoinflamatoria sistémica no clasificada (UNC-SAID o uSAID). • Autoinflamación de causa desconocida.

Esta tabla no es representativa de todas las enfermedades autoinflamatorias, sino que simplemente proporciona una descripción general de las principales afecciones descritas en este manifiesto. Para ver una tabla completa, consulte: [Tabla comparativa de alianzas autoinflamatorias](#).

Posibles síntomas en personas con enfermedades autoinflamatorias raras*^{2,9,11,27,51}



Los síntomas cutáneos, como una erupción cutánea, son un síntoma clave.



El síntoma más frecuente es la fiebre recurrente.



Inflamación/acumulación de líquidos/dolor en el pecho y el abdomen.



Cansancio intenso.



Órganos internos inflamados/agrandados.



Hinchazón/inflamación/dolor en las articulares.



Dolor muscular.

* Para buscar posibles síntomas asociados a enfermedades autoinflamatorias raras, consulte: [La base de datos de enfermedades autoinflamatorias \(http://www.autoinflammatory-search.org\)](http://www.autoinflammatory-search.org).

La carga multifacética de enfermedades autoinflamatorias raras

Los síntomas impredecibles e insidiosos suponen una carga física, emocional, social y financiera grave para los pacientes con enfermedades autoinflamatorias raras, sus familias y aquellos que las tratan.

Los síntomas de las enfermedades autoinflamatorias raras suponen una carga de por vida para los pacientes

- Los síntomas inflamatorios suelen producirse de forma espontánea y duran entre días y semanas, a menudo separados por intervalos de periodos sin síntomas y una buena salud general de semanas a meses,⁸ con pacientes que a menudo sufren considerablemente durante los brotes.⁵²
- Sin embargo, algunas personas pueden mostrar una respuesta continua de fase aguda, a veces con empeoramiento de los síntomas.¹⁵
- En casos graves, los síntomas persistentes y a largo plazo pueden desarrollarse en condiciones de salud irreversibles, como la pérdida de la función orgánica y la discapacidad, lo que puede provocar una peor calidad de vida o la muerte.^{8, 15, 53-55}

“La fatiga es muy intensa por la mañana... y luego afecta al resto del día”⁵⁶

Los niños y jóvenes se ven afectados de forma desproporcionada por la carga de enfermedades autoinflamatorias raras

- Se ha demostrado que las enfermedades autoinflamatorias raras afectan a las relaciones personales, la escuela, el empleo y la participación social.^{2,57} Como resultado, la calidad de vida de los pacientes con enfermedades autoinflamatorias raras es significativamente menor que la de la población general, con los niños como los más afectados.^{58,59}
- Los niños con enfermedades autoinflamatorias raras a menudo faltan a la escuela debido a exacerbaciones de síntomas y citas médicas, lo que implica su rendimiento.^{2,16} En un estudio, se documentaron días escolares perdidos en el 78 % de los pacientes.²
- Además, debido a que la enfermedad es en gran medida “invisible” fuera de los episodios agudos, es posible que los pacientes no siempre parezcan claramente enfermos todo el tiempo, por lo que se pueden juzgar erróneamente.^{2,16}
- Los pacientes informan de la falta de comprensión y de apoyo de los profesores y compañeros, así como de intimidación.^{2,60}
- Hay una idea errónea entre los profesores de que las enfermedades autoinflamatorias raras son contagiosas y los niños sienten que se les trata de forma diferente que a sus compañeros por este motivo.⁶¹
- La alteración de la educación primaria puede prolongar la carrera escolar de un paciente, con consecuencias negativas para la educación superior y el empleo más adelante en la vida. En un estudio de calidad de vida, el 46 % de los pacientes indica que su enfermedad retrasó su educación y en el 17 % esto hizo que la graduación de la escuela secundaria fuera inalcanzable.¹⁴

“Los niños en la escuela a menudo son juzgados incorrectamente, estamos muy cansados. Los profesores creen que no están motivados y que no quieren aprender. La fatiga extrema es parte de su enfermedad”²

La transición de la infancia a la edad adulta es uno de los periodos más difíciles para los pacientes

- Los síntomas de las enfermedades autoinflamatorias raras pueden alterar el desarrollo físico, educativo y social de los niños y, como adultos, se enfrentan al desafío de asumir la responsabilidad exclusiva de controlar su enfermedad.^{2,16,62}
- Por estos motivos, la transición de la infancia a la adolescencia y a la edad adulta es uno de los periodos más difíciles para los pacientes; el proceso debe ser gradual y requiere un nivel adecuado de atención médica y apoyo.^{16,63}

La carga de las enfermedades autoinflamatorias raras va más allá de los pacientes hasta sus familias y cuidadores

- Los síntomas asociados con enfermedades autoinflamatorias raras, como la fatiga y el dolor crónico, pueden ser físicamente debilitantes, y las exacerbaciones constantes pueden hacer que realizar tareas cotidianas aparentemente sencillas sea desafiante y casi imposible.^{1,2,59,64,65}
- Esta restricción de las actividades diarias y la imprevisibilidad de los síntomas puede afectar negativamente al bienestar emocional y a la vida cotidiana de los pacientes, sus familias y aquellos que los cuidan.^{2,16,59,66}

La exclusión social es un desafío clave para las personas que viven con una enfermedad autoinflamatoria rara y sus cuidadores

- La enfermedad a menudo limita las actividades sociales de los pacientes y sus familias.²
- El 78% de los pacientes notificó exclusión social en un estudio basado en encuestas.²

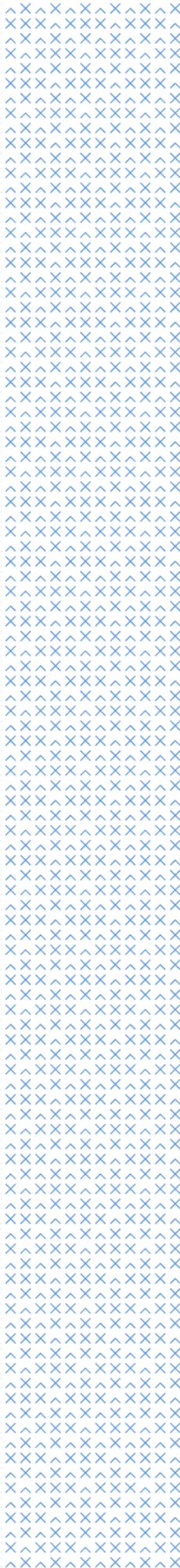
“A menudo tenemos que cancelar las reuniones sociales, porque nuestro hijo tiene una exacerbación de la enfermedad... y nuestros amigos no entienden: ¿por qué cancelan de nuevo? Ya no nos invitan”²

Los pacientes y sus familias a menudo experimentan estrés emocional y psicológico

- El estrés emocional en los padres y sus familiares es significativo debido a la naturaleza impredecible de las enfermedades autoinflamatorias raras.²
- El riesgo genético asociado a la enfermedad causa preocupaciones sobre la planificación familiar y las relaciones.²
- Las afecciones psicológicas, incluidas la ansiedad y la depresión, se asocian con enfermedades autoinflamatorias raras, lo que se añade a la carga emocional general de las enfermedades.^{2,67}
- Además de las limitaciones educativas/de empleo y sociales, el estrés de la vida diaria magnifica y contribuye a los sentimientos de ansiedad, aislamiento, soledad, culpa y tristeza en pacientes y cuidadores.^{2,66}

“La parte más difícil es el aislamiento. Tengo 28 años y no he tenido las mismas experiencias que mis compañeros”¹⁷

“La presión psicológica... es mucho mayor para los padres con hijos enfermos. Todo viene con un enorme compromiso de tiempo”²



“ Queríamos obtener un seguro de vida para nuestra hija cuando tenía 4 o 5 años de edad... [pero] nos dijeron que sería de poco beneficio debido a su enfermedad y [por lo tanto] no lo consiguió ² ”

Alrededor de uno de cada cuatro pacientes con enfermedades autoinflamatorias raras está desempleado, y muchos se enfrentan a dificultades económicas

- La interrupción del trabajo y la ausencia de los pacientes y sus cuidadores debido a la enfermedad pueden influir negativamente en la productividad laboral, la seguridad laboral y las opciones profesionales/del lugar de trabajo.^{2,14,68}
- Los pacientes adultos a menudo faltan al trabajo y el 26 % de los pacientes están desempleados.^{2,14,68}
- Los costes indirectos, incluida la incapacidad para trabajar como paciente para afrontar los síntomas, o como padre/madre que cuida de un niño con una enfermedad autoinflamatoria rara, suponen una carga económica significativa para los pacientes y sus familias.^{13,14,33}
- Los costes directos del acceso a la atención y al tratamiento, incluidos los costes de viaje, contribuyen aún más al impacto económico.^{13,33}

“ Realmente se enfermó... la presión constante de su empleador lo hizo inestable y culpable ² ”

El tratamiento de las enfermedades autoinflamatorias raras afecta a los sistemas sanitarios y de asistencia social

- Las enfermedades autoinflamatorias raras generan costes y uso sustancial de recursos, incluidas visitas a profesionales sanitarios, pruebas de diagnóstico, cobertura de seguros y bajas por enfermedad.^{12,13}
- Recientemente, se estimó que el coste total del tratamiento para un paciente con SJIA para los sistemas sanitarios era de 1929 £ en el primer año tras el diagnóstico.¹²
- Los costes de atención de las complicaciones a largo plazo, como el daño orgánico, que se producen debido a retrasos prolongados en el diagnóstico y un tratamiento inadecuado de la enfermedad pueden contribuir aún más a la carga económica de los sistemas sanitarios.^{2,14,24,55,69}
- Los pacientes necesitan cuidados desde la infancia hasta la edad adulta, lo que supone una carga económica a largo plazo para los sistemas sanitarios nacionales y los pagadores privados.^{2,12,58}

6.

Identificar las barreras para una atención óptima a lo largo de la trayectoria del paciente

Para comenzar a abordar las necesidades no satisfechas de las personas que viven con enfermedades autoinflamatorias raras, deben identificarse las barreras que deben afrontarse en cada etapa de la trayectoria del paciente.

Hacer un diagnóstico lo más rápido posible es vital para que los pacientes puedan recibir el tratamiento y la atención más adecuados.¹⁶ Sin embargo, el diagnóstico de afecciones autoinflamatorias puede ser difícil y los pacientes a menudo soportan retrasos graves en el diagnóstico y, posteriormente, el tratamiento, que dura muchos años o incluso décadas, debido a pruebas repetidas, múltiples visitas médicas y diagnósticos erróneos.^{17,19,70,71} Esto puede tener un impacto sustancial en la salud y la calidad de vida a largo plazo.^{24,71}

“Cuando recibimos el diagnóstico, me alegré de oír por fin que habían encontrado mi problema”⁷²

David

Paciente con SJA ahora en remisión

La falta de familiaridad de las enfermedades autoinflamatorias raras entre los profesionales sanitarios de atención primaria significa que los diagnósticos finales los realizan a menudo especialistas con experiencia en enfermedades autoinflamatorias raras en centros de atención terciaria.^{2,18,73} Además, estos especialistas son miembros esenciales del equipo multidisciplinar implicado en el tratamiento y la monitorización continuas de pacientes con enfermedades autoinflamatorias raras.⁴³ Sin embargo, acceder a una atención especializada adecuada puede ser muy difícil y es una barrera importante que puede prolongar el tiempo de inicio del tratamiento.⁷³

“Es más que una simple cita con un médico para mí. Es un día en el que puedo hablar de mí mismo y de mi salud con alguien que realmente me escucha y también tiene respuestas para mí. Por eso tengo suerte de conocer a estos médicos que son tan increíbles”⁷²

Emma

Paciente de Muckle Wells en el Centro de Enfermedades Autoinflamatorias de Tübingen, Alemania

Después de largos periodos de incertidumbre, encontrar el tratamiento, la atención y el apoyo adecuados es vital. En los últimos años, los avances significativos en el conocimiento de las enfermedades autoinflamatorias raras han conducido a más opciones de tratamiento y mejoras en la atención.²⁰ Cuando los pacientes encuentran regímenes de tratamiento que son bien tolerados y eficaces para ellos, pueden llevar vidas plenas y productivas.⁷⁴ Sin embargo, el tratamiento y la gestión continua siguen teniendo su propio conjunto de desafíos:

“La disponibilidad de modalidades de tratamiento novedosas y eficaces debería ser la herramienta de impulso más importante que permita a los pacientes con enfermedades autoinflamatorias raras vivir sus vidas con una calidad completa y sin limitaciones, ya que los tratamientos innovadores mostraron una capacidad clara para ello. Por otro lado, el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias raras debe estar en manos de médicos expertos con experiencia en el tratamiento de dichas enfermedades en particular. Las experiencias son capaces de asegurar las indicaciones correctas del tratamiento con su capacidad clínica completa, lo que es un milagro para la mayoría de los pacientes con enfermedades autoinflamatorias”⁷²”

Prof. Milos Jeseňák

Especialista en enfermedades pediátricas raras del Centro para fiebre periódica, Departamento de pediatría y Departamento de neumología, Facultad de Medicina Jessenius en Martine, Universidad Comenius en Bratislava, Hospital Universitario (Martin)

Barreras para lograr un diagnóstico oportuno

El bajo conocimiento de las enfermedades autoinflamatorias raras entre los médicos de cabecera provoca retrasos en el diagnóstico.⁵

- La rareza de estas afecciones dificulta que los médicos de cabecera las identifiquen.²
- El elevado número de enfermedades autoinflamatorias raras identificadas (más de 30)⁷⁵ y las enfermedades raras (aproximadamente 7000),⁷⁶ dificultan que los profesionales de atención primaria sean conscientes de cada afección y, por lo tanto, que las diagnostiquen correctamente.²

Obstáculos para acceder a la atención especializada

Hay escasez de especialistas en todo el mundo, lo que dificulta el acceso o conduce a largos tiempos de espera.

- Los profesionales sanitarios especializados en enfermedades autoinflamatorias raras son limitados o no están disponibles en algunos países, con solo unos pocos expertos y centros de referencia disponibles en Europa y otros países.⁷⁴⁻⁷⁸
- Como resultado, los pacientes y sus familias a menudo se enfrentan a largas listas de espera y horas para las citas.⁷⁴⁻⁷⁸

Obstáculos para recibir el tratamiento y la atención adecuados

Encontrar un tratamiento óptimo puede ser un proceso largo y desafiante.

- Las opciones de tratamiento actuales pueden proporcionar un control sintomático,²⁷⁻²⁹ sin embargo, la tolerabilidad puede ser un reto para algunos pacientes.^{10, 18, 27, 29}
- Los pacientes pueden requerir ensayos de numerosos tratamientos antes de encontrar una opción adecuada.^{10, 81}

La falta de criterios de diagnósticos claros y de pruebas definitivas significa que lograr un diagnóstico es un proceso complicado.^{24, 43, 44}

- Debido a la falta de criterios de diagnósticos para enfermedades autoinflamatorias raras, el diagnóstico se basa principalmente en pistas clínicas.^{16, 23, 24} Conseguir un diagnóstico preciso puede requerir que los médicos eliminen una serie de posibles causas o enfermedades; esto puede ser un proceso largo y complicado.¹⁶
- Aunque los análisis genéticos han mejorado los tiempos de diagnóstico, son caros y no siempre dan respuestas claras, y solo el 50 % de los pacientes afectados tiene resultados positivos.^{16, 23, 24}

Los pacientes pueden tener que desplazarse mucho para acceder a atención especializada.

- Debido a la falta de especialistas, los pacientes a menudo tienen que viajar a otras regiones o incluso países para acceder a servicios especializados, lo que puede conllevar costes personales sustanciales.^{24, 39, 75}

El acceso a tratamientos eficaces varía según el país y puede ser difícil.

- Las barreras físicas, como la necesidad de recorrer largas distancias para una atención y un tratamiento adecuados, son especialmente relevantes y desafiantes para los pacientes jóvenes, para los que el viaje a menudo debe realizarse con su familia.^{13, 39}

El bajo conocimiento de las enfermedades autoinflamatorias raras entre los médicos de cabecera provoca retrasos en el diagnóstico.⁵

- La rareza de estas afecciones dificulta que los médicos de cabecera las identifiquen.²
- El elevado número de enfermedades autoinflamatorias raras identificadas (más de 30)⁷⁵ y las enfermedades raras (aproximadamente 7000),⁷⁶ dificultan que los profesionales de atención primaria sean conscientes de cada afección y, por lo tanto, que las diagnostiquen correctamente.²

Falta de concienciación de los centros especializados.

- En primer lugar, muchos pacientes desconocen los centros de atención especializada.⁷⁷

Los pacientes no siempre pueden controlar de forma eficaz su enfermedad a largo plazo.

- Es posible que los pacientes, especialmente a una edad más joven, no posean de forma natural las habilidades de autocontrol para controlar con éxito su enfermedad hasta la edad adulta.^{63, 78}
- Los problemas de adherencia y de cumplimiento, especialmente dada la naturaleza a largo plazo de las enfermedades autoinflamatorias raras, pueden dar lugar a resultados menos favorables para los pacientes,^{18, 63} lo que demuestra la necesidad de mejorar el autotratamiento y más opciones de tratamiento.

La evidencia y la necesidad de acción urgente

Tomar las medidas adecuadas en cada etapa de la trayectoria del paciente puede crear cambios y superar las barreras para lograr una atención óptima.

El análisis de la trayectoria asistencial muestra que la trayectoria del paciente sigue siendo compleja, y que los pacientes, las familias y los profesionales sanitarios se enfrentan infinitamente a **barreras múltiples** que impiden una atención óptima. Para mejorar la trayectoria del paciente, es esencial identificar las acciones adecuadas en cada etapa, tanto desde la perspectiva del profesional sanitario como del paciente, que puedan superar estos obstáculos.

Medidas para mejorar el diagnóstico

- Proporcionar a los profesionales sanitarios de atención primaria la educación y el conocimiento de enfermedades autoinflamatorias raras, incluidos los signos y síntomas tempranos, y criterios de diagnóstico mejor definidos pueden ser los primeros pasos para permitir a los profesionales sanitarios de atención primaria distinguir y diagnosticar con precisión enfermedades autoinflamatorias raras en una etapa más temprana de la trayectoria del paciente.⁷⁹
- La implementación y educación de los profesionales sanitarios sobre un enfoque estructurado y gradual para derivar a un paciente con sospecha de enfermedad autoinflamatoria rara son cruciales para garantizar una derivación acelerada a especialistas y un tratamiento continuo.

Medidas para mejorar el acceso a los equipos de atención sanitaria especializada

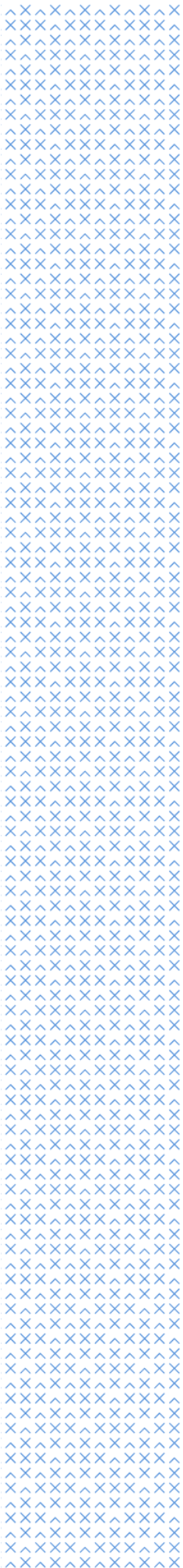
- Facilitar la vinculación de centros de excelencia con otros centros expertos para crear redes de centros para grupos con enfermedades autoinflamatorias raras con necesidades similares ayudará a mejorar el acceso a la atención especializada para los pacientes.
- La implementación de planes de reembolso para los costes incurridos por los pacientes al viajar reducirá la carga para los pacientes y mejorará el acceso a la atención especializada.
- Proporcionar información y recursos para concienciar a los profesionales sanitarios y a los pacientes sobre las instalaciones especializadas locales, incluidos los centros de excelencia, ayudará a mejorar el acceso a asistencia y atención de alto nivel.⁷⁷

Medidas para mejorar el tratamiento y la atención

- Todos los profesionales sanitarios (enfermeros, médicos de atención primaria y especialistas) deben recibir formación sobre el tratamiento y las mejores prácticas de gestión, lo que les permitirá armonizar las estrategias de tratamiento y garantizar que los pacientes reciban la mejor atención posible.²⁴
- Una mayor investigación para mejorar la comprensión de los mecanismos de la enfermedad puede permitir el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento que pueden abordar potencialmente las causas subyacentes de las enfermedades autoinflamatorias raras.²³
- El aumento de la concienciación entre los profesionales sanitarios especialistas también puede impulsar una mayor investigación e innovación con respecto a los ensayos clínicos y estudios académicos, lo que facilita el diseño de ensayos y estudios en torno a pacientes que viven con enfermedades autoinflamatorias raras.

Acciones para aumentar el empoderamiento del paciente

- La mejora del conocimiento científico sobre las enfermedades autoinflamatorias raras y la provisión de herramientas adecuadas ayudará a los pacientes a reconocer su enfermedad de forma temprana y a comprender la atención que necesitan en las diferentes etapas de su enfermedad.



- Además, una mayor concienciación sobre la enfermedad desde el punto de vista social ayudará a eliminar el estigma y ayudará en la implementación de servicios de apoyo en entornos académicos y laborales.²
- Es importante destacar que crear y construir un entorno de confianza en el que pacientes, cuidadores y profesionales sanitarios puedan trabajar en colaboración es vital para optimizar la atención.¹⁷
- Proporcionar a los pacientes las habilidades y el apoyo de autogestión adecuados para ayudarles a participar en la toma de decisiones y autocontrolar sus síntomas garantizará un proceso de transición sin problemas desde el cuidado del niño hasta el cuidado de los adultos.^{63,78}

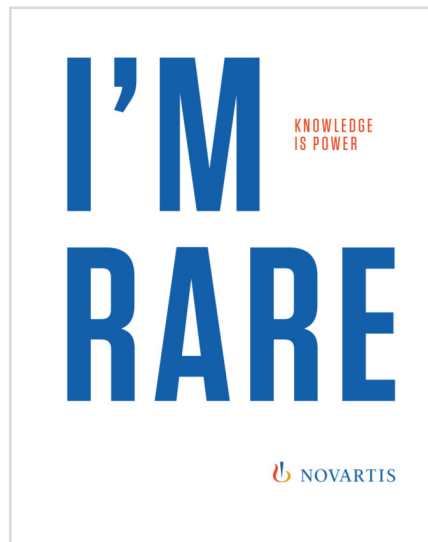
La detección temprana y un diagnóstico preciso, el aumento de las opciones terapéuticas, la optimización del tratamiento de la enfermedad y la facilitación de la implicación y el empoderamiento de los pacientes asegurarán que los pacientes reciban un tratamiento y una atención eficaces que sean adecuados para ellos como individuos.

Apéndice A: Actividades anteriores

La colaboración entre Novartis y pacientes, profesionales sanitarios y defensores de los pacientes ha dado lugar a programas educativos, que incluyen:

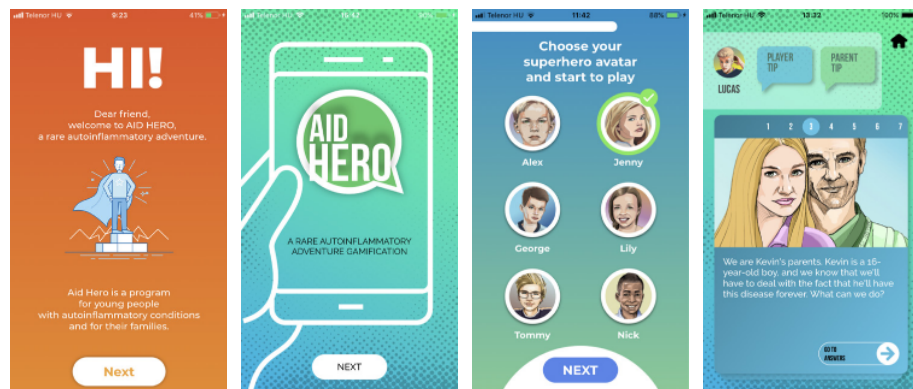
I'm Rare (del inglés, "Soy Raro")

un [Libro electrónico](#) creado para aumentar la concienciación y desarrollar redes de pacientes, que comparte historias y experiencias personales.¹



Aplicación AID Hero

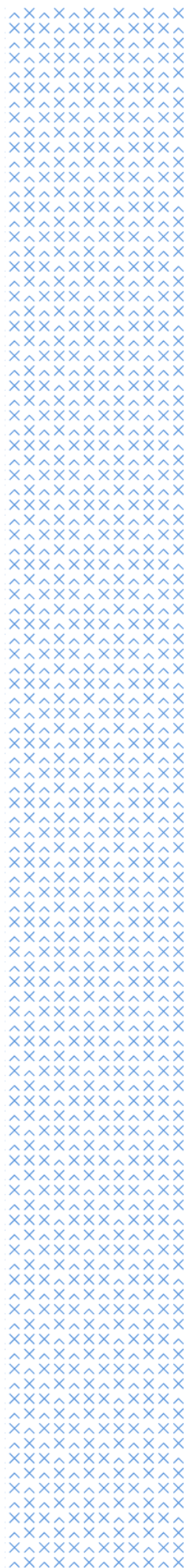
un programa educativo para jóvenes con enfermedades autoinflamatorias y para sus familias, para concienciar sobre enfermedades autoinflamatorias raras.



Apéndice B: Enlaces útiles

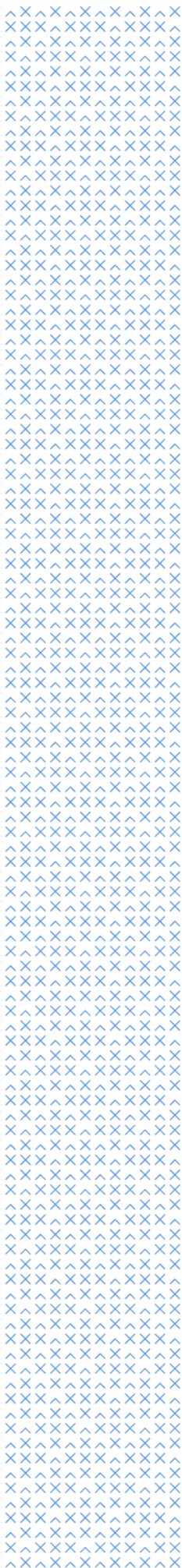
Hay varias organizaciones que defienden y apoyan a la comunidad de enfermedades autoinflamatorias raras en todo el mundo. Estos grupos pueden proporcionar información especializada y apoyo a personas de todo el mundo. Hemos proporcionado una lista corta de organizaciones relevantes a continuación; sin embargo, esta lista no es exhaustiva y existen muchos otros grupos en todo el mundo. Además, Novartis ha creado un sitio web (<http://www.periodicfevers.com>) para proporcionar información y recursos actualizados para las personas y sus familias afectadas por enfermedades autoinflamatorias raras.

Organización (sitio web)	Ubicación	Descripción	Materiales/ recursos útiles
AIFP http://www.febrriperiodiche.it	Italia	La Asociación Italiana para Fiebres Periódicas (AIFP). El objetivo principal de la AIFP es sensibilizar a los médicos con relación a las fiebres periódicas a través de eventos y apoyar a los pacientes y sus familias al proporcionar información (publicaciones, sitio web) y detalles de grupos de apoyo.	
AMRI Onlus http://www.amri.it	Italia	La Asociación Italiana para Enfermedades reumatoides pediátricas (AMRI, Associazione Italiana per le Malattie Reumatiche Infantili) es una organización sin ánimo de lucro que apoya a los niños afectados por enfermedades reumatoides pediátricas.	
Aspanijer http://aspanijer.org/wordpress/?page_id=154	España	Aspanijer es la Asociación de Padres de Niños y Jóvenes con Enfermedades Reumáticas de la Comunidad Valenciana.	
Alianza autoinflamatoria, anteriormente conocida como la Alianza NOMID http://www.nomidalliance.org	Internacional	La Alianza Autoinflamatoria es una organización benéfica pública sin ánimo de lucro dedicada a promover la concienciación, el diagnóstico y el tratamiento adecuados y la mejora de la atención a las personas con enfermedades autoinflamatorias.	<p>Tabla de clasificación y nomenclatura de enfermedades autoinflamatorias</p> <p>Una tabla comparativa de varias afecciones autoinflamatorias raras y características clave de cada una.</p> <p>Folleto de información general</p> <p>Un folleto que incluye información clave sobre enfermedades autoinflamatorias raras y la Alianza Autoinflamatoria, una organización de pacientes centrada en enfermedades autoinflamatorias raras.</p> <p>Base de datos de SAID</p> <p>Una base de datos para buscar y aprender más sobre los síntomas y hallazgos de enfermedades autoinflamatorias raras, y para ayudar a aumentar la concienciación sobre estas afecciones.</p> <p>Soporte de SAID: Infografía de TRAPS</p> <p>Una infografía que presenta información clave sobre los TRAPS de forma concisa.</p>
ENCA https://www.enca.org	Internacional	La Red Europea para Niños con Artritis y Enfermedades Autoinflamatorias (European Network for Children with Arthritis and Autoinflammatory Diseases, ENCA) es una red internacional para asociaciones nacionales que trabajan con niños y jóvenes con enfermedades reumáticas pediátricas y sus familias.	

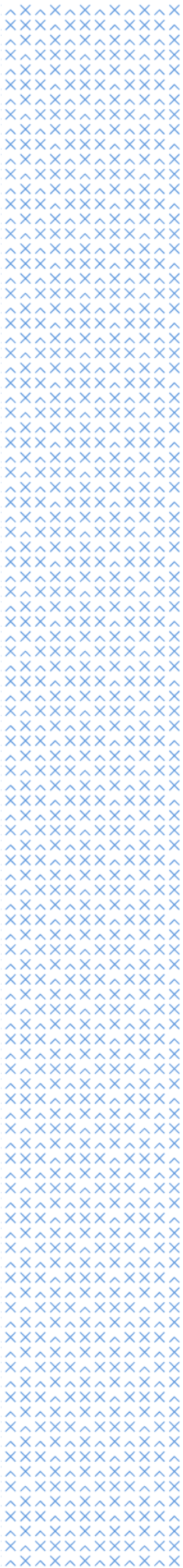


Organización (sitio web)	Ubicación	Descripción	Materiales/ recursos útiles
FMF y AID https://www.fmfandaid.org/organizacion	Internacional	FMF y AID es una organización mundial sin ánimo de lucro dedicada a ayudar a pacientes y a sus familias a obtener un diagnóstico rápido y un tratamiento correcto, así como a defenderlos y aumentar la concienciación.	
ICAN https://icanireland.ie	Irlanda	El objetivo principal de la Red Irlandesa de Artritis Infantil (Irish Children Arthritis Network, ICAN) es proporcionar una red nacional de apoyo para niños con artritis y sus familias a través de la provisión de apoyo fáctico, práctico y emocional.	
KAISZ http://www.kaisz.nl	Países Bajos	KAISZ es una organización activa que trabaja para aumentar la concienciación y proporcionar apoyo a aquellos que viven y/o afrontan una enfermedad autoinflamatoria.	
KOURIR https://www.kourir.org	Francia	KOURIR es la asociación de padres franceses para JIA y otras enfermedades reumáticas pediátricas; su misión es apoyar a padres y niños, aumentar la concienciación sobre las enfermedades reumáticas pediátricas a nivel local, nacional e internacional, y promover la investigación sobre estas enfermedades.	
Mifrakim Tz'eirim https://mifrakim.org.il	Israel	La Asociación Israelí para pacientes con artritis reumatoide Mifrakim Tz'eirim proporciona a los pacientes apoyo y herramientas. Su objetivo es aumentar la concienciación pública sobre la enfermedad y su efecto diario en los pacientes, ampliar el conocimiento y difundir información sobre la enfermedad, los derechos de los pacientes y las innovaciones del tratamiento.	
Sunflower Foundation http://www.fondpodsolnuh.com	Rusia	La Fundación de caridad SUNFLOWER es una organización que apoya a pacientes con trastornos del sistema inmunitario que trabaja para salvar vidas de niños y adultos que sufren de inmunodeficiencia primaria y de enfermedades autoinmunitarias.	
Versus Arthritis https://www.versusarthritis.org	REINO UNIDO	El sitio web de Versus Arthritis; un grupo de defensa del paciente basado en el Reino Unido centrado en campañas para cuestionar los conceptos erróneos sobre la artritis y garantizar que la artritis se reconozca como prioritaria en el Reino Unido.	

1. Novartis. I'm Rare 2019 [Available from: https://www.periodicfevers.com/globalassets/periodicfevers/lifestyle/01_im-rare.pdf].
2. Erbis G, Schmidt K, Hansmann S, Sergiichuk T, Michler C, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Living with autoinflammatory diseases: identifying unmet needs of children, adolescents and adults. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):81.
3. Savic S, Wood P. Does this patient have periodic fever syndrome? *Clinical Medicine*. 2011;11(4):396–401.
4. Gurcay E, Akinci A. Autoinflammatory Diseases and Physical Therapy. *Mediterr J Rheumatol*. 2017;28(4):183–91.
5. Toutou I, Galeotti C, Rossi-Semerano L, Hentgen V, Piram M, Kone-Paut I, et al. The expanding spectrum of rare monogenic autoinflammatory diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:162.
6. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhausel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun*. 2020;109:102421.
7. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97(1):133–44.
8. Cancer Therapy Advisor. Periodic Fever Syndromes. 2017 [Available from: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/pediatrics/periodic-fever-syndromes/>].
9. Beth Israel Deaconess Medical Center. Treatment for Autoinflammatory Diseases [Available from: <https://www.bidmc.org/centers-and-departments/rheumatology/autoinflammatory-disease-center/>].
10. Hoffman HM. Therapy of autoinflammatory syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1129–38.
11. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Autoinflammatory Diseases 2017 [Available from: <https://www.niams.nih.gov/health-topics/autoinflammatory-diseases/>].
12. Thornton J, Lunt M, Ashcroft DM, Baildam E, Foster H, Davidson J, et al. Costing juvenile idiopathic arthritis: examining patient-based costs during the first year after diagnosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):985–90.
13. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Schontube M, Zink A. Burden and cost of illness in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(7):836–42.
14. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JPH, van der Meer JWM, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(6):301–10.
15. Russo RA, Brogan PA. Monogenic autoinflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):1927–39.
16. Novartis. Rare autoinflammatory conditions 2017 [Available from: <https://www.periodicfevers.com/specialists/rare-autoinflammatory-conditions/>].
17. Hausmann JS, Lomax KG, Shapiro A, Durrant K. The patient journey to diagnosis and treatment of autoinflammatory diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):156.
18. Novartis. Determining the presence of periodic fever syndromes 2017 [Available from: <https://www.periodicfevers.com/specialists/doctors-advice-on-diagnosis/>].
19. Bonnekoh H, Krause K. How to Diagnose and Manage Systemic Autoinflammatory Diseases in Childhood. *Current Treatment Options in Allergy*. 2015;2(3):235–45.
20. Soriano A, Soriano M, Espinosa G, Manna R, Emmi G, Cantarini L, et al. Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide. *Front Immunol*. 2020;11:865.
21. Ciccarelli F, De Martinis M, Ginaldi L. An update on autoinflammatory diseases. *Curr Med Chem*. 2014;21(3):261–9.
22. Cleveland Clinic. Periodic Fever Syndrome [Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/17354-periodic-fever-syndrome>].
23. De Sanctis S, Nozzi M, Del Torto M, Scardapane A, Gaspari S, de Michele G, et al. Autoinflammatory syndromes: diagnosis and management. *Ital J Pediatr*. 2010;36:57.
24. Chuamanochan M, Weller K, Feist E, Kallinich T, Maurer M, Kummerle-Deschner J, et al. State of care for patients with systemic autoinflammatory diseases - Results of a tertiary care survey. *World Allergy Organ J*. 2019;12(3):100019.
25. Ostrov BE. Immunotherapeutic Biologic Agents in Autoimmune and Autoinflammatory Diseases. *Immunol Invest*. 2015;44(8):777–802.
26. Miyamae T, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Prevalence of polymorphisms of the genes responsible for auto-inflammatory diseases among 236 patients with recurrent fever in a rheumatology institute in Japan. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:163.
27. The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research. Autoinflammatory diseases 2020 [Available from: <https://www.wehi.edu.au/research-diseases/immune-health-and-infection/autoinflammatory-diseases/>].
28. University College London. Autoinflammatory Syndromes [Available from: <https://www.ucl.ac.uk/amyloidosis/national-amyloidosis-centre/autoinflammatory-syndromes>].
29. Schnappauf O, Aksentijevich I. Current and future advances in genetic testing in systemic autoinflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 6):44–55.
30. Wang D, Bonfrate L, de Bari O, Wang T, Portincasa P. Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*. 2014;5(5):1–11.
31. Kenealy S, Creagh EM. Autoinflammatory diseases: Consequences of uncontrolled inflammasome activation. *EMJ Allergy Immunol*. 2018;3(1):106–13.
32. Toplak N, Dolezalova P, Constantin T, Sediva A, Pasic S, Ciznar P, et al. Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric multinational survey. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8:29.
33. EURODIS. The Voice of 12,000 patients - Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe 2009 [Available from: https://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURODISCARE_FULLBOOKr.pdf].
34. Alvarez-Errico D, Vento-Tormo R, Ballestar E. Genetic and Epigenetic Determinants in Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:318.



35. Wekell P, Karlsson A, Berg S, Fasth A. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatr.* 2016;105(10):1140–51.
36. Ombrello MJ. Advances in the genetically complex autoinflammatory diseases. *Semin Immunopathol.* 2015;37(4):403–6.
37. Moghaddas F. Monogenic autoinflammatory disorders: beyond the periodic fever. *Intern Med J.* 2020;50(2):151–64.
38. Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management. *J Clin Pathol.* 2017;70(1):1–8.
39. Galozzi P, Punzi L, Sfriso P. Clinical Overlapping in Autoinflammatory Diseases: The Role of Gene Duplication. *Front Immunol.* 2017;8:392.
40. Rowczenio D, Shinar Y, Ceccherini I, Sheils K, Van Gijn M, Patton SJ, et al. Current practices for the genetic diagnosis of autoinflammatory diseases: results of a European Molecular Genetics Quality Network Survey. *Eur J Hum Genet.* 2019;27(10):1502–8.
41. Ozen S, Demir S. Monogenic Periodic Fever Syndromes: Treatment Options for the Pediatric Patient. *Paediatr Drugs.* 2017;19(4):303–11.
42. Martorana D, Bonatti F, Mozzoni P, Vaglio A, Percesepe A. Monogenic Autoinflammatory Diseases with Mendelian Inheritance: Genes, Mutations, and Genotype/Phenotype Correlations. *Front Immunol.* 2017;8:344.
43. Hansmann S, Lainka E, Horneff G, Holzinger D, Rieber N, Jansson AF, et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18(1):17.
44. Lainka E, Bielak M, Hilger V, Basu O, Neudorf U, Wittkowski H, et al. Translational research network and patient registry for auto-inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(1):237–42.
45. Tucker LB, Lamot L, Niemietz I, Chung BK, Cabral DA, Houghton K, et al. Complexity in unclassified auto-inflammatory disease: a case report illustrating the potential for disease arising from the allelic burden of multiple variants. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):70.
46. De Pieri C, Vuch J, De Martino E, Bianco AM, Ronfani L, Athanasakis E, et al. Genetic profiling of autoinflammatory disorders in patients with periodic fever: a prospective study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:11.
47. Garg S, Wynne K, Omoyinmi E, Eleftheriou D, Brogan P. Efficacy and safety of anakinra for undifferentiated autoinflammatory diseases in children: a retrospective case review. *Rheumatol Adv Pract.* 2019;3(1):1–7.
48. Modica RF, Lomax KG, Batzel P, Cassanas A. Impact of systemic juvenile idiopathic arthritis/Still's disease on adolescents as evidenced through social media posts. *Open Access Rheumatol.* 2018;10:73–81.
49. Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implications for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1141–9.
50. SAutoinflammatory disease Support. What are Undifferentiated Autoinflammatory Diseases?
51. Novartis. SJIA: Systemic juvenile idiopathic arthritis [Available from: <https://www.periodicfevers.ca/en/the-science/sjia/>].
52. Soon GS, Laxer RM. Approach to recurrent fever in childhood. *Can Fam Physician.* 2017;63(10):756–62.
53. de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Genetically defined autoinflammatory diseases. *Oral Dis.* 2016;22(7):591–604.
54. Koga T, Kawakami A. Diagnosis and treatment of autoinflammatory diseases in adults: a clinical approach from rheumatologists. *Immunol Med.* 2018;41(4):177–80.
55. Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V. Secondary amyloidosis in autoinflammatory diseases and the role of inflammation in renal damage. *World J Nephrol.* 2016;5(1):66–75.
56. Novartis. Data on file.
57. Kone-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):1–9.
58. Angelis A, Kanavos P, Lopez-Bastida J, Linertova R, Serrano-Aguilar P, Network B-RR. Socioeconomic costs and health-related quality of life in juvenile idiopathic arthritis: a cost-of-illness study in the United Kingdom. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:321.
59. Alayli G, Durmus D, Ozkaya O, Sen HE, Nalcacioglu H, Bilgici A, et al. Functional capacity, strength, and quality of life in children and youth with familial Mediterranean fever. *Pediatr Phys Ther.* 2014;26(3):347–52.
60. SAutoinflammatory disease Support. Impact of Familial Mediterranean Fever, MKD/HIDS, and TRAPS on Patients and Families 2016 [Available from: <http://sautoinflammatorydiseasesupport.org/impact-of-familial-mediterranean-fever-mkdhids-and-traps-on-patients-and-families/>].
61. SAutoinflammatory disease Support. Are the Periodic Fever Syndrome Symptoms Contagious? 2013 [Available from: <http://sautoinflammatorydiseasesupport.org/are-the-periodic-fever-syndrome-symptoms-contagious/>].
62. Hausmann JS, Dedeoglu F. Autoinflammatory diseases in pediatrics. *Dermatol Clin.* 2013;31(3):481–94.
63. Pratsidou-Gertsis P. Transition of pediatric patients with an Auto-inflammatory Disease: an alternative version of the Daedalus and Icarus myth. *Mediterr J Rheumatol.* 2018;29(3):156–62.
64. Grimwood C, Kone-Paut I, Piram M, Rossi-Semerano L, Hentgen V. Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):132.
65. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1636–44.
66. Marques MC, Tennermann N, Lapidus S, Schuler G, Tousseau J, Sinha R, et al. Patients Perspectives on Living with a Systemic Autoinflammatory Disease: Impact on Quality of Life [abstract]. *Arthritis Rheumatology.* 2020:72.
67. Chi H, Jin H, Wang Z, Feng T, Zeng T, Shi H, et al. Anxiety and depression in adult-onset Still's disease patients and associations with health-related quality of life. *Clinical Rheumatology.* 2020.
68. Dandekar P, Gregson J, Campbell R, Bourhis F. Hyper Immunoglobulin D syndrome (HIDS): understanding what it is like to live with this rare condition. *Pediatric Rheumatology.* 2015;13(1):P24.
69. Aksu K, Dokuyucu O, Ertenli AI, Gul A, Karaaslan Y, Kasapcopur O, et al. Cost of Familial Mediterranean Fever (FMF) Disease In Turkey [abstract]. 2015.
70. Hausmann JS, Lomax KG, Shapiro A, Durrant K. Impact of Familial Mediterranean Fever, MKD/HIDS, and TRAPS on Patients and Families, Data From Patient Interviews. Poster presented at PReS 2016, September 28–October 1, Genoa, Italy [P235].
71. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, de Koning HD, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy.* 2012;67(12):1465–74.
72. Novartis. Real life stories [Available from: <https://www.periodicfevers.com/lifewithperiodicfevers/real-life-stories/>].
73. Williams R, Hawkins P, Lane T. Recognising and understanding cryopyrin-associated periodic syndrome in adults. *Br J Nurs.* 2019;28(18):1180–6.



74. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. A Decade of Innovation in Rare Diseases 2015 [Available from: <http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/PhRMA-Decade-of-Innovation-Rare-Diseases.pdf>].
75. National Institutes of Health. Rare autoinflammatory diseases research: Saving lives, giving hope to families [Available from: <https://www.nih.gov/sites/default/files/about-nih/impact/rare-autoinflammatory-diseases-case-study.pdf>].
76. Boulanger V, Schlemmer M, Rossov S, Seebald A, Gavin P. Establishing Patient Registries for Rare Diseases: Rationale and Challenges. *Pharmaceut Med.* 2020;34(3):185–90.
77. Rare Disease UK. Centres of Excellence for Rare Diseases 2013 [Available from: <https://www.raredisease.org.uk/media/1601/centres-of-excellence.pdf>].
78. Hausmann JS, O'Hare K. Improving the Transition from Pediatric to Adult Care for Adolescents and Young Adults with Autoinflammatory Diseases. In: Efthimiou P, editor. *Auto-Inflammatory Syndromes: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*: Springer.
79. MedPage Today. Cutaneous Manifestations of Autoinflammatory Diseases 2017 [Available from: <https://www.medpagetoday.com/resource-centers/advances-in-dermatology/cutaneous-manifestations-autoinflammatory-diseases/1374>].