

Criterios homologados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud

76. ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Las enfermedades autoinflamatorias son trastornos del sistema inmune innato, cuyo proceso patogénico central es la producción incontrolada de citocinas proinflamatorias que generan una respuesta inflamatoria sistémica espontánea o patológicamente exagerada. Muchas de ellas tienen una base monogénica identificada (Fiebre Mediterránea Familiar, criopirinopatías...) y otras son de etiología multifactorial (Enfermedad de Still, osteomielitis no bacterianas...). Se caracterizan por ser enfermedades crónicas, potencialmente graves, que cursan de manera frecuente en episodios recurrentes. Son enfermedades minoritarias, aunque su prevalencia e incidencia exactas no son bien conocidas. Al ser muchas de ellas enfermedades de herencia monogénica, su debut es más frecuente en edad pediátrica, aunque también pueden debutar en edad adulta. Por ello es necesario que existan centros tanto para población pediátrica como adulta.

El **diagnóstico** de las enfermedades autoinflamatorias con frecuencia es complejo y se retrasa durante años dado que muchas de ellas presentan síntomas que se solapan con otras entidades y sólo algunas presentan características típicas que facilitan el diagnóstico. Por todo ello las sociedades científicas internacionales recomiendan que el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes se realice en centros expertos que permitan un diagnóstico lo más precoz posible, que evite complicaciones irreversibles como la amiloidosis, y facilite el tratamiento, el consejo genético y la participación en estudios y ensayos clínicos. El tratamiento de este grupo de patologías suele ser complejo y hace uso de fármacos biotecnológicos bloqueadores de citocinas proinflamatorias (como la interleucina-1 o el factor de necrosis tumoral) u otros fármacos de aparición más reciente, como los inhibidores de las Janus-quinasas (JAK) en cuyo uso la experiencia es limitada y está concentrada en pocos centros. Estas características hacen necesaria la existencia de CSUR de enfermedades autoinflamatorias en el estado español.

El **estudio genético** se ha convertido en una herramienta clave en la confirmación diagnóstica de estas enfermedades que contribuye a clarificar los mecanismos y a sistematizar el conocimiento. Gracias a las nuevas herramientas de secuenciación masiva cada año se identifican nuevos genes involucrados en síndromes autoinflamatorios lo que permite definir nuevas enfermedades (ver *anexo I*: tabla de ejemplo con código CIE10 u Orphanet, aunque es un listado en constante evolución). Actualmente también se reconoce que el fenotipo de una misma enfermedad puede ser producido además de por las mutaciones en la línea germinal, por mutaciones determinantes de mosaicismos somáticos, gonadales o gonosomales. Por tanto, es importante contar con un equipo profesional con acceso a la tecnología adecuada y con la experiencia suficiente acumulada en la interpretación y validación de variantes de significado incierto y nuevas mutaciones, que se detectan con mucha frecuencia.

Por todo ello, un CSUR de enfermedades autoinflamatorias requiere de profesionales que acumulen una experiencia clínica y de laboratorio contrastada en el campo de las enfermedades autoinflamatorias infantiles y de adultos. Esta experiencia debe quedar reflejada en el número de pacientes diagnosticados cada año y en el número total de pacientes que el equipo controla de forma integral.

El CSUR de enfermedades autoinflamatorias debe jugar un papel directo en el diagnóstico y el tratamiento inicial. Debe realizar una labor formativa para con los centros derivadores que contribuya a la detección precoz de estas patologías en los niveles de atención más próximos al paciente. El seguimiento se hará de forma compartida entre el CSUR y el centro derivador, en función de las complicaciones y la gravedad/ en función de la situación clínica del paciente y sus necesidades diagnóstico-terapéuticas.

El CSUR contará con personal dedicado al estudio de estas enfermedades, encuadrado en servicios definidos de pediatría, medicina interna-reumatología, inmunología y genética, que actúen como una unidad funcional y en ningún caso podrán ser unipersonales o depender únicamente de estructuras de investigación no acreditadas para asistencia. El equipo que componga el CSUR en enfermedades autoinflamatorias también deberá demostrar una producción científica relevante en este campo, que incluya tanto publicaciones originales como las resultantes de la participación en ensayos clínicos multicéntricos internacionales y en la elaboración de guías clínicas de consenso nacional o internacional. Se deberá contar con la colaboración de otros profesionales con experiencia en la asistencia a pacientes afectados de estas enfermedades (p.ej. dermatólogo, oftalmólogo, otorrinolaringólogo, alergólogo y neurólogo), y esta colaboración debe ser estrecha y reglada para garantizar la valoración del paciente en el menor tiempo posible. Finalmente, respecto al tratamiento, el equipo asistencial del CSUR debe demostrar experiencia en la utilización de protocolos terapéuticos de acuerdo con la máxima evidencia científica, que incluya el uso de nuevos fármacos de acuerdo con las directrices de las sociedades internacionales.

Por definición la actividad asistencial de los profesionales del CSUR (facultativos especialistas en pediatría, medicina interna, reumatología o inmunología) incluye el diagnóstico y control de pacientes de fuera del área de influencia del hospital y de otras comunidades, y facilita la práctica rápida de las pruebas de laboratorio convencionales, así como estudios genéticos e inmunológicos, que comporta una optimización del tiempo de espera, tanto en su realización como en la obtención de resultados.

El CSUR de autoinflamatorias podrá realizar o asesorar en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estas enfermedades. Así mismo, debe realizar una labor formativa que contribuya a la detección precoz de estas patologías en los niveles de atención más próximos al paciente.

En la Tabla del Anexo I se indican las enfermedades objeto de atención del CSUR de enfermedades autoinflamatorias.

A. Justificación de la propuesta

▶ Datos epidemiológicos de las enfermedades autoinflamatorias (incidencia y prevalencia).	No existen datos de la frecuencia de las enfermedades autoinflamatorias, incluida la FMF, en España. En general, todas ellas consideradas minoritarias, e incluso ultra raras. La prevalencia de algunas enfermedades autoinflamatorias, como los síndromes autoinflamatorios asociados a criopirina (CAPS), se ha comunicado de 1-2 casos por cada
---	---

	<p>millón de habitantes en los Estados Unidos y de 1 por cada 360.000 habitantes en Francia. Utilizando la base de datos de Orphanet se puede realizar la aproximación para algunas prevalencias: FMF 1-5/10000, criopirinopatías <1/1000000, déficit del antagonista de la IL1 (DIRA) <1/1000000, síndrome de Majeed <1/1000000, artritis piogénica con pioderma gangrenoso y acné (PAPA) <1/1000000 y síndrome de Blau <1/1000000. En las enfermedad autoinflamatorias poligénicas sí disponemos de más información:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico: incidencia 0.4/100000 y prevalencia 7.5/100000. - Enfermedad de Still del adulto: incidencia 0.1-0.3/100000 y prevalencia 1/100000.
--	---

B. Criterios que deben cumplir los Centros, Servicios o Unidades para ser designados como de referencia para la atención de las enfermedades autoinflamatorias

<p>► Experiencia del CSUR:</p> <p>- Actividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número mínimo de pacientes que deben atenderse o procedimientos que deben realizarse al año para garantizar una atención adecuada de las enfermedades autoinflamatorias: <p><i>Para contabilizar los criterios de designación referidos a actividad se tendrán en cuenta las enfermedades autoinflamatorias recogidas en el anexo I.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - 25 pacientes nuevos ≤14 años con diagnosticados de enfermedad autoinflamatoria, atendidos por primera vez en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años. <i>Incluir también los casos con diagnóstico clínico claro, pero con genética negativa con la tecnología actual.</i> - 15 pacientes nuevos >14 años diagnosticados de enfermedad autoinflamatoria, atendidos por primera vez en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años. <i>Incluir también los casos con diagnóstico clínico claro, pero con genética negativa con la tecnología actual.</i> - 100 pacientes ≤14 años en seguimiento diagnosticados de una enfermedad autoinflamatoria atendidos en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años. - 40 pacientes >14 años en seguimiento diagnosticados de una enfermedad autoinflamatoria atendidos en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años. - La Unidad de Inmunología/Genética realiza: <ul style="list-style-type: none"> - 75 estudios genéticos moleculares por secuenciación Sanger o masiva para
--	---

<p>- Otros datos: investigación en esta materia, actividad docente postgrado, formación continuada, publicaciones, sesiones multidisciplinarias, etc.:</p>	<p>pacientes (niños y adultos) con sospecha de enfermedad autoinflamatoria en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años. Todos los estudios deberán incluir un informe con interpretación de resultados.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docencia postgrado acreditada: el centro cuenta con unidades docentes o dispositivos docentes acreditados para pediatría, inmunología, reumatología y medicina interna. - La Unidad participa en proyectos de investigación en este campo. <ul style="list-style-type: none"> ▪ El centro dispone de un Instituto de Investigación acreditado por el Instituto Carlos III con el que colabora la Unidad. ▪ La unidad participa en ensayos clínicos en este campo - La Unidad participa en publicaciones en este campo: - La Unidad realiza sesiones clínicas multidisciplinarias, al menos mensuales, que incluyan todas las Unidades implicadas (inmunología, pediatría, medicina interna, reumatología, dermatología, oftalmología, alergología, otorrinolaringología...) en la atención de los pacientes con enfermedades autoinflamatorias para la toma conjunta de decisiones y coordinación y planificación de tratamientos. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Debe quedar reflejada la actividad de estas sesiones en Actas por escrito. ▪ Cuando la Unidad atiende niños y adultos al menos realizará dos sesiones anuales conjuntas con los profesionales que atienden ambos tipos de pacientes. ▪ El CSUR debe garantizar la presentación de los pacientes de la unidad en sesión clínica multidisciplinar. ▪ La Unidad recoge en las Historias Clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en la sesión clínica multidisciplinar. - La Unidad tiene un Programa de formación continuada en enfermedades autoinflamatorias para los profesionales de la Unidad estandarizado y autorizado por la dirección del centro. - La Unidad tiene un Programa de formación en enfermedades autoinflamatorias, autorizado por la dirección del centro, dirigido a profesionales sanitarios del propio hospital, de otros hospitales y de atención primaria.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> - La Unidad tiene un Programa de formación en enfermedades autoinflammatorias dirigido a pacientes y familias, autorizado por la dirección del centro, impartido por personal médico y de enfermería (charlas, talleres, jornadas de diálogo,...). - La Unidad colabora con asociaciones de pacientes de las diferentes enfermedades autoinflammatorias y les proporciona información sobre su enfermedad, las posibles complicaciones y las alternativas terapéuticas.
<p>► Recursos específicos del CSUR:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - El CSUR debe garantizar la continuidad de la atención cuando el paciente infantil pasa a ser adulto mediante un acuerdo de colaboración firmado por el Gerente/s de/los centro/s y los coordinadores de las unidades pediátricas y de adultos. <i>(Aquellos CSUR que atiendan a población en edad pediátrica, para la derivación de pacientes de la unidad, deberán estar coordinados con recursos similares de atención de adultos. Aquellos CSUR que atiendan a población adulta deben garantizar la accesibilidad a la unidad desde cualquier otra unidad pediátrica)</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ El acuerdo de colaboración incluye un protocolo, autorizado por el Gerente/s de/los centro/s y los coordinadores de las unidades pediátricas y de adultos que garantiza la continuidad de la atención cuando el paciente infantil pasa a ser adulto, ocurra esto en el mismo o en diferente hospital y opte la Unidad a ser CSUR para la atención de niños o de adultos o de ambos. - Atención continuada: el centro cuenta con un protocolo, consensuado por la Unidad y el Servicio de Urgencias y autorizado por la Dirección del centro, de la actuación coordinada de ambos cuando acude a Urgencias un paciente con alguna enfermedad autoinflammatoria. - El CSUR tendrá carácter multidisciplinar y estará formado por una Unidad básica (pediatras reumatólogos, reumatólogos o internistas, inmunólogos clínicos, inmunólogos y/o genetistas) y diversas Unidades (dermatólogos, nefrólogos, gastroenterólogos...) que colaboraran en la atención, diagnóstico y tratamiento de los pacientes y actuarán de forma coordinada. <p>Recursos humanos necesarios para la adecuada La Unidad multidisciplinar básica está formada, como mínimo, por el siguiente personal:</p>

<p>atención de las enfermedades autoinflamatorias:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Un coordinador asistencial, que garantizará la coordinación de la atención de los pacientes y familias por parte del equipo clínico de la Unidad básica y el resto de Unidades que colaboran en la atención de estos pacientes. El coordinador será uno de los miembros de la Unidad. - Resto de personal de la Unidad multidisciplinar básica, con dedicación preferente: <ul style="list-style-type: none"> - 2 pediatras. - 2 facultativos especialistas de adultos. - 2 facultativos inmunólogos o facultativos especialistas con experiencia en la interpretación de estudios genéticos e inmunológicos avanzados. - Personal de enfermería, al menos 1 profesional en el área de pediatría y otro en la de adultos.
<p>-Formación básica de los miembros del equipo^a:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Todos los miembros del equipo de la Unidad básica desarrollarán una actividad asistencial, docente e investigadora en las enfermedades de referencia. - El coordinador asistencial tendrá, al menos, 5 años de experiencia en la atención de pacientes con enfermedades autoinflamatorias. - Los pediatras tendrán, al menos, 3 años de experiencia en la atención de pacientes infantiles con enfermedades autoinflamatorias. - Los facultativos especialistas de adultos tendrán, al menos, 3 años de experiencia en la atención de pacientes adultos con enfermedades autoinflamatorias. - Los facultativos inmunólogos o facultativos especialistas tendrán, al menos, 3 años de experiencia en la interpretación de estudios genéticos e inmunológicos avanzados en pacientes con enfermedades autoinflamatorias. - Personal de enfermería, con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedades autoinflamatorias y en el entrenamiento de pacientes en el uso de terapias subcutáneas.
<p>- Equipamiento específico necesario para la adecuada atención de las enfermedades autoinflamatorias:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Consulta de enfermedades autoinflamatorias adultos. - Consulta de enfermedades autoinflamatorias niños. - Hospital de Día de adultos. - Hospital de Día de niños.

<p>Recursos de otras unidades o servicios además de los del propio CSUR necesarios para la adecuada atención de las enfermedades autoinflamatorias ^a:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalización de adultos. - Hospitalización de niños. - Accesibilidad directa de los pacientes y de los centros que habitualmente atienden a los pacientes a los recursos de la Unidad mediante vía telefónica, email o similar. <p>El hospital donde está ubicada la Unidad debe disponer de los siguientes Servicios/Unidades con experiencia en la atención de pacientes infantiles y adultos con enfermedades autoinflamatorias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Servicio/Unidad de reumatología. - Servicio/Unidad de medicina interna. - Servicio/Unidad de pediatría. - Servicio/Unidad de Inmunología/Genética: <ul style="list-style-type: none"> - Ubicado en el mismo centro que el CSUR. - Con capacidad de realizar e interpretar los siguientes estudios: <ul style="list-style-type: none"> - Identificación de mutaciones puntuales de secuencia en ADN de sangre total mediante técnicas moleculares de secuenciación (secuenciación sanger, secuenciación masiva). - Identificación de deleciones y duplicaciones en ADN de sangre total, en aquellos casos concretos que precisen el descarte de este tipo de anomalías, mediante técnicas moleculares de cuantificación de dosis génica (MLPA, array CGH). - Evaluación de la existencia de mutaciones somáticas, para lo cual son necesarias: técnicas de extracción de ADN a partir de distintos tejidos, técnicas de separación de subpoblaciones de sangre periférica y de extracción de ADN a partir de pocas cantidades de células separadas; técnicas de secuenciación aptas para la identificación de mosaicismos de grado bajo. - Secuenciación del exoma (<i>Whole Exome Sequencing</i>) en familias candidatas con entidades no descritas. - El laboratorio dispone de la acreditación frente a la norma ISO 9001:2015 y es deseable que dispongan de la acreditación frente a la norma UNE-EN ISO 15189 otorgada por un organismo nacional de acreditación que se haya sometido con éxito al
---	--

	<p>sistema de evaluación por pares previsto en el Reglamento (CE) nº 765/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de julio de 2008.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Servicio/Unidad de dermatología, dispone al menos de un facultativo para pediatría y otro para adultos con experiencia en enfermedades autoinflamatorias. - Servicio/Unidad de oftalmología, dispone al menos de un facultativo para pediatría y otro para adultos con experiencia en enfermedades autoinmunes y patologías autoinflamatorias. - Servicio/Unidad de otorrinolaringología, dispone al menos de un otorrinolaringólogo para estudios audiométricos, tanto de pediatría como de adultos. - Servicio/Unidad de cuidados intensivos adultos. - Servicio/Unidad de cuidados intensivos pediátricos. - Servicio/Unidad de alergología. - Servicio/Unidad de nefrología, dispone de Unidad de Diálisis. - Servicio/Unidad de aparato digestivo. - Área de laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> - Dispone de: <ul style="list-style-type: none"> - Servicio/Unidad de análisis clínicos. - Servicio/Unidad de microbiología. - Los laboratorios disponen de la acreditación frente a la norma ISO 9001:2015 y es deseable que dispongan de la acreditación frente a la norma UNE-EN ISO 15189 otorgada por un organismo nacional de acreditación que se haya sometido con éxito al sistema de evaluación por pares previsto en el Reglamento (CE) nº 765/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de julio de 2008. - Servicio/Unidad de diagnóstico por imagen, dispone de TC multicorte, de al menos 64 cortes, y PET. - Servicio/Unidad de anatomía patológica. - Servicio/Unidad de farmacia hospitalaria con experiencia en fármacos inmunomoduladores selectivos. - Disponibilidad de Unidad de CSUR de trasplante de progenitores hematopoyético alogénico infantil.
--	---

	<p>- Disponibilidad de unidad de trasplante hematopoyético alogénico adultos.</p>
<p>► Seguridad del paciente <i>La seguridad del paciente es uno de los componentes fundamentales de la gestión de la calidad. Más allá de la obligación de todo profesional de no hacer daño con sus actuaciones, la Unidad debe poner en marcha iniciativas y estrategias para identificar y minimizar los riesgos para los pacientes que son inherentes a la atención que realiza:</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - La Unidad tiene establecido un procedimiento de identificación inequívoca de las personas atendidas en la misma, que se realiza por los profesionales de la unidad de forma previa al uso de medicamentos de alto riesgo, realización de procedimientos invasivos y pruebas diagnósticas. - La Unidad cuenta con dispositivos con preparados de base alcohólica en el punto de atención y personal formado y entrenado en su correcta utilización, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. El Centro realiza observación de la higiene de manos con preparados de base alcohólica, siguiendo la metodología de la OMS, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. - La Unidad conoce, tiene acceso y participa en el sistema de notificación de incidentes relacionados con la seguridad del paciente de su hospital. El hospital realiza análisis de los incidentes, especialmente aquellos con alto riesgo de producir daño. - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de bacteriemia por catéter venoso central (BCV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado el programa de prevención de infección urinaria por catéter (ITU-SU). - La Unidad tiene implantada una lista de verificación de prácticas quirúrgicas seguras (aplicable en caso de unidades con actividad quirúrgica). - La Unidad tiene implantado un procedimiento para garantizar el uso seguro de medicamentos de alto riesgo. - La Unidad tiene implantado un protocolo de prevención de úlceras de decúbito (aplicable en caso de que la unidad atienda pacientes de riesgo).

<p>► Existencia de un sistema de información adecuado: <i>(Tipo de datos que debe contener el sistema de información para permitir el conocimiento de la actividad y la evaluación de la calidad de los servicios prestados)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - El hospital, incluida la Unidad de referencia, deberá codificar con la CIE.10.ES e iniciar la recogida de datos del registro de altas de acuerdo a lo establecido en el Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD). - Cumplimentación del RAE-CMBD de alta hospitalaria en su totalidad. - La Unidad dispone de un <i>registro de pacientes con enfermedades autoinflamatorias</i>, que al menos cuenta con: <ul style="list-style-type: none"> - Código de Identificación Personal. - Nº historia clínica. - Fecha nacimiento. - Sexo. - País de nacimiento. - Código postal y municipio del domicilio habitual del paciente. - Régimen de financiación. - Fecha y hora de inicio de la atención. - Fecha y hora de la orden de ingreso. - Tipo de contacto (Hospitalización, Hospitalización a domicilio, Hospital de día médico, Cirugía ambulatoria, Procedimiento ambulatorio de especial complejidad, Urgencias). - Tipo de visita (Contacto inicial, Contacto sucesivo). - Procedencia (atención primaria; servicios del propio hospital; otros servicios; servicios de otro hospital/centro sanitario; iniciativa del paciente; emergencias médicas ajenas a los servicios; centro sociosanitario; orden judicial). - Circunstancias de la atención (No programado, Programado). - Servicio responsable de la atención. - Fecha y hora de finalización de la atención. - Tipo de alta (Domicilio, Traslado a otro hospital, Alta voluntaria, Exitus,
--	---

	<p>Traslado a centro sociosanitario).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dispositivo de continuidad asistencial (No precisa, Ingreso en hospitalización en el propio hospital, Hospitalización a domicilio, Hospital de día médico, Urgencias, Consultas). - Fecha y hora de intervención. - Ingreso en UCI. - Días de estancia en UCI. - Diagnóstico principal (CIE 10 ES). - Marcador POA1 del diagnóstico principal. - Diagnósticos secundarios (CIE 10 ES). - Marcador POA2 de los diagnósticos secundarios. - Procedimientos realizados en el centro (CIE 10 ES). - Procedimientos realizados en otros centros (CIE 10 ES). - Complicaciones (CIE 10 ES). - Seguimiento del paciente. <p>La unidad debe disponer de los datos precisos que deberá remitir a la Secretaría del Comité de Designación de CSUR del Sistema Nacional de Salud para el seguimiento anual de la unidad de referencia.</p>
<p>► Indicadores de procedimiento y resultados clínicos del CSUR^b:</p>	<p>Los indicadores se concretarán con las Unidades que se designen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La Unidad cuenta con Guías Clínicas de elaboración propia y protocolos internos, basados en la evidencia científica. - La Unidad utiliza índices de actividad y daño validados internacionalmente como el AIDAI (autoinflammatory disease activity index) o el AIDDI (autoinflammatory disease damage index). <p>Indicadores:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia a los 5/10/20/30 años del diagnóstico. - Tiempo medio de respuesta hasta primera consulta. - Satisfacción de pacientes/familiares con enfermedades autoinflamatorias atendidos en la Unidad.
--	--

^a *Experiencia avalada mediante certificado del gerente del hospital.*

^b *Los estándares de resultados clínicos, consensuados por el grupo de expertos, se valorarán, en principio por el Comité de Designación, en tanto son validados según se vaya obteniendo más información de los CSUR. Una vez validados por el Comité de Designación se acreditará su cumplimiento, como el resto de criterios, por la S.G. de Calidad y Cohesión.*

Bibliografía:

1. Shinar YI, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, Costa JM, De Leener A, Gattorno M, Kania U, Kone-Paut I, Lezer S, Livneh A, Moix I, Nishikomori R, Ozen S, Phylactou L, Risom L, Rowczenio D, Sarkisian T, van Gijn ME, Witsch-Baumgartner M, Morris M, Hoffman HM, Touitou I; European Molecular Genetics Quality Network. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2012 Oct;71(10):1599-605.
2. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, Cantarini L, Galeotti C, Grateau G, Hentgen V, Hofer M, Kallinich T, Kone-Paut I, Lachmann HJ, Ozdogan H, Ozen S, Russo R, Simon A, Uziel Y, Wouters C, Feldman BM, Vastert SJ, Wulffraat NM, Benseler SM, Frenkel J, Gattorno M, Kuemmerle-Deschner JB. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9):1636-44.
3. Papa R, Doglio M, Lachmann HJ, Ozen S, Frenkel J, Simon A, Neven B, Kuemmerle-Deschner J, Ozdogan H, Caorsi R, Federici S, Finetti M, Trachana M, Brunner J, Bezrodnik L, Pinedo Gago MC, Maggio MC, Tsitsami E, Al Suwairi W, Espada G, Shcherbina A, Aksu G, Ruperto N, Martini A, Ceccherini I, Gattorno M; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever Project. A web-based collection of genotype-phenotype associations in hereditary recurrent fevers from the Eurofever registry. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:167.
4. Ter Haar NM, van Delft AL, Annink KV, van Stel H, Al-Mayouf SM, Amaryan G, Anton J, Barron KS, Benseler S, Brogan PA, Cantarini L, Cattalini M, Cochino AV, de Benedetti F, Dedeoglu F, de Jesus AA, Demirkaya E, Dolezalova P, Durrant KL, Fabio G, Gallizzi R, Goldbach-Mansky R, Hachulla E, Hentgen V, Herlin T, Hofer M, Hoffman HM, Insalaco A, Jansson AF, Kallinich T, Kone-Paut I, Kozlova A, Kuemmerle-Deschner JB, Lachmann HJ, Laxer RM, Martini A, Nielsen S, Nikishina I, Ombrello AK, Özen S, Papadopoulou-Alataki E,

- Quartier P, Rigante D, Russo R, Simon A, Trachana M, Uziel Y, Ravelli A, Schulert G, Gattorno M, Frenkel J. In silico validation of the Autoinflammatory Disease Damage Index. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1599-1605.
5. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Ozen S, Simon A, Zeft A, Calvo Penades I, Moutschen M, Quartier P, Kasapcopur O, Shcherbina A, Hofer M, Hashkes PJ, Van der Hilst J, Hara R, Bujan-Rivas S, Constantin T, Gul A, Livneh A, Brogan P, Cattalini M, Obici L, Lheritier K, Speziale A, Junge G. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med* 2018;378:1908-1919.
 6. Federici S, Vanoni F, Ben-Chetrit E, Cantarini L, Frenkel J, Goldbach-Mansky R, Gul A, Hoffman H, Koné-Paut I, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Martini A, Obici L, Ozen S, Simon A, Hofer M, Ruperto N, Gattorno M; for Eurofever and the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). An International Delphi Survey for the Definition of New Classification Criteria for Familial Mediterranean Fever, Mevalonate Kinase Deficiency, TNF Receptor-associated Periodic Fever Syndromes, and Cryopyrin-associated Periodic Syndrome. *J Rheumatol.* 2018 Nov 1. pii: jrheum.180056.

ANEXO I

ENFERMEDADES OBJETO DE ATENCIÓN DEL CSUR DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Enfermedad	Código CIE-9	Código CIE-10	Código Orphanet
Amiloidosis secundaria a enf. autoinflamatorias		E85.3	
Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico y enfermedad de Still del adulto			
Colitis de inicio temprano por defecto vía IL-10	558.9	K52.8	ORPHA238569
Criopirinopatías (Urticaria inducida por el frío, Muckle Wells y síndrome CINCA NOMID)	708.2	L50.2 E85.0	ORPHA47045 ORPHA575 ORPHA1451
Deficiencia de adenosin deaminasa 2 (DADA2)	446	M30.8	ORPHA404553
Deficiencia de EGFR	-	-	ORPHA294023
Deficiencia de mevalonato kinasa (aciduria mevalónica y síndrome de HiperIgD)		E88.8 E85.0	ORPHA29 ORPHA343
Deficiencia de POLA1	-	-	-
Deficiencia de TRNT1	285.0	D64.0	ORPHA369861
Deficiencia del antagonista del receptor de IL-1	-	-	ORPHA210115
Deficiencia del antagonista del receptor de IL-36	696.1	L40.1	ORPHA404546
Enfermedad articular-pulmonar por mutaciones en el gen COPA	-	J84.8	ORPHA444092
Enfermedad autoinflamatoria por mutaciones en el gen NALP12	708.2	L50.2	ORPHA247868
Enfermedad autoinflamatoria por mutaciones en el gen NLRC4	-	E85.0	ORPHA436166
Fiebre Mediterránea Familiar (FMF)	277.31	E85.0	ORPHA342
Fiebre recurrente no filiada			
Haploinsuficiencia A20	-	-	-
Osteomielitis crónica recurrente y multifocal (CRMO)	730.2		
Psoriasis pustular por mutaciones en el gen CARD14	696.1	L40.1	-
Querubismo	-	M27.8	ORPHA184
Síndrome APLAID	-	-	ORPHA324530

Síndrome CINCA-NOMID	-	E85.0	ORPHA1451
Síndrome de Blau	-	-	ORPHA90340
Síndrome CANDLE	-	-	ORPHA325004
Síndrome de hiperzincemia e hipercalprotectinemia	-	E83.2	ORPHA251523
Síndrome de Majeed	-	-	-
Síndrome PFAPA		-	ORPHA42642
Síndrome PAPA	-	-	ORPHA69126
Síndrome periódico asociado al receptor I del TNF (TRAPS)	-	E85.0	ORPHA32960
Síndrome PLAID	-	L50.2	ORPHA300359
Síndrome SAVI	-	M35.8	ORPHA425120
Urticaria vibratoria	708.4	L50.4	