



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

# Novedades en el diagnóstico y tratamiento del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral

L. Aguado-Gil\*, I. Irarrazaval-Armendáriz y M. Pretel-Irazabal

Departamento de Dermatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 18 de junio de 2012; aceptado el 17 de noviembre de 2012

Disponible en Internet el 17 de enero de 2013

### PALABRAS CLAVE

Enfermedades autoinflamatorias;  
Receptor del factor de necrosis tumoral;  
Síndrome;  
Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral

### KEYWORDS

Autoinflammatory diseases;  
Tumor necrosis factor receptor;  
Syndrome;  
Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome

**Resumen** El síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) es una rara enfermedad autosómica dominante que forma parte de los síndromes autoinflamatorios. Se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre e inflamación en distintos sitios del organismo, siendo sus principales manifestaciones: las mialgias, el exantema eritematoso migratorio, el edema periorbitario y el dolor abdominal. El diagnóstico se realiza mediante el análisis genético y su pronóstico está determinado por el desarrollo de amiloidosis, secundaria a los episodios inflamatorios repetidos. Los tratamientos más utilizados son los corticoides y los inhibidores del TNF. Durante los últimos años, gracias a un mayor conocimiento de su patogénesis, se han logrado importantes avances en su diagnóstico y tratamiento. Como dermatólogos es importante tener en cuenta que las manifestaciones cutáneas son particularmente importantes en el TRAPS, ya que muchas veces guían al clínico hacia su correcto diagnóstico.  
© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Advances in the Diagnosis and Treatment of Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome

**Abstract** Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) is a rare autosomal dominant disease included in the group of autoinflammatory syndromes. It is characterized by recurrent episodes of fever and inflammation in different regions of the body. The main clinical manifestations are myalgia, migratory erythematous rash, periorbital edema, and abdominal pain. The diagnosis is reached using gene analysis and prognosis depends on the appearance of amyloidosis secondary to the recurrent episodes of inflammation. Tumor necrosis factor inhibitors and corticosteroids are the most widely used treatments. In recent years, significant advances have been made in the diagnosis and treatment of TRAPS, thanks to a better understanding of its pathogenesis. Dermatologists must be aware that the skin manifestations of TRAPS are particularly important, as they are often diagnostic.  
© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [laguado@unav.es](mailto:laguado@unav.es) (L. Aguado-Gil).

## Concepto

Los síndromes autoinflamatorios son un grupo de enfermedades caracterizadas por episodios recurrentes de fiebre, inflamación en sitios localizados del organismo, ausencia de autoanticuerpos y tendencia a la agregación familiar<sup>1</sup>. Las enfermedades autoinflamatorias provocan distintos tipos de episodios febriles, como la fiebre de origen desconocido, la fiebre periódica y la fiebre recurrente. Por lo tanto, en el diagnóstico diferencial de los episodios febriles las enfermedades autoinflamatorias deben ser consideradas como una posible causa, tras la exclusión de enfermedades infecciosas, malignas y autoinmunes<sup>2</sup>.

Las citocinas son secretadas por los macrófagos y otras células del sistema inmunológico en respuesta a patógenos, generando una respuesta inflamatoria frente a estos. En las enfermedades autoinflamatorias esta secreción de citocinas ocurre en ausencia de estímulos patógenos<sup>3</sup>.

Existen varias enfermedades autoinflamatorias sistémicas en las que ya se ha identificado el gen causante y que tienen un patrón de herencia mendeliana. Este grupo de enfermedades se ha dividido en varios subgrupos (tabla 1)<sup>4</sup>.

Los síndromes hereditarios de fiebre periódica constituyen el subgrupo más importante dentro de las enfermedades autoinflamatorias sistémicas. Engloban 2 enfermedades con un patrón de herencia recesiva (la fiebre mediterránea familiar [FMF] y el síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica [HIDS]), y una entidad con herencia dominante (el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral [TRAPS]).

En los últimos años el interés de los médicos de distintas especialidades por las enfermedades autoinflamatorias está creciendo de forma exponencial, así como la investigación sobre ellas.

**Tabla 1** Clasificación de las enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias

<i>Síndromes hereditarios de fiebre periódica</i>
Fiebre mediterránea familiar
Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica (HIDS)
Síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS)
<i>Síndromes periódicos asociados a criopirina</i>
FCAS
Síndrome de Muckle-Wells
Síndrome CINCA-NOMID
<i>Granulomatosis sistémicas pediátricas</i>
Síndrome de Blau
Sarcoidosis de inicio precoz
<i>Otras enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias</i>
Síndrome PAPA
CRMO

CINCA: *chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular syndrome*; CRMO: *chronic recurrent multifocal osteomyelitis*; FCAS: *familial cold-induced autoinflammatory syndrome*; NOMID: *neonatal-onset multisystemic inflammatory disease*; PAPA: *pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome*.

**Tabla 2** Criterios diagnósticos de síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral

<i>Episodios recurrentes de síntomas inflamatorios</i>
Fiebre
Dolor abdominal
Mialgia
Eritema macular migratorio
Edema palpebral o conjuntivitis
Dolor torácico
Artralgia o sinovitis monoarticular
<i>Episodios que duran más de 5 días y se presentan cada 2 a 9 meses</i>
<i>Responden a corticoides pero no a colchicina</i>
<i>Miembros familiares afectados (no siempre existen)</i>
<i>Cualquier grupo étnico puede estar afectado</i>

No es necesario que los pacientes cumplan todos los criterios ni hay un número mínimo de criterios necesarios para sospechar la presencia de este síndrome.

En esta revisión se resumen y comentan los nuevos datos acerca del TRAPS publicados en los últimos 5 años. Para realizarla hemos introducido en el buscador de PubMed la palabra TRAPS. Hemos encontrado 8.221 artículos, pero comprobamos que algunos de ellos no corresponden a esta enfermedad. Al introducir las palabras «TRAPS TNF receptor» aparecieron 179 artículos. Se seleccionaron los publicados en los 5 últimos años (78 artículos en total). También se revisaron las referencias más importantes de los artículos seleccionados anteriormente.

## Manifestaciones clínicas

En 1982 se describió una familia de origen nórdico que presentaba episodios de fiebre prolongada, dolor abdominal, mialgias, eritema cutáneo migratorio, conjuntivitis y/o edema periorbitario. A este cuadro se le denominó «fiebre hiberniana» en contraposición a la fiebre mediterránea<sup>5</sup>.

En 1999 se descubrieron 6 mutaciones con cambio de aminoácidos (*missense*) en el gen que codifica el receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNFR1), ubicado en el cromosoma 12p, en los afectados por esta enfermedad<sup>6</sup>. Tras este descubrimiento se acuñó el acrónimo TRAPS (*Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome*).

Aunque los primeros casos se describieron en población irlandesa y centroeuropea, se han comunicado también casos en poblaciones de todo el mundo, incluida la población española<sup>7</sup>. La distribución por sexos tiende a ser 1:1. Las características clínicas más importantes del TRAPS se muestran en la tabla 2.<sup>1</sup>

Los síntomas en el TRAPS aparecen, de media, hacia los 3 años (edad preescolar). Los ataques suelen ser prolongados (duran hasta 3 semanas) y se repiten con una cadencia variable.

No obstante, algunos pacientes pueden presentar síntomas de forma persistente, con exacerbaciones y atenuaciones en su intensidad, sin claros intervalos asintomáticos. Algunos pacientes pueden referir determinados factores o situaciones como desencadenantes de los episodios (estrés físico, psicológico, ovulación y menstruación) y

en algunos casos determinados síntomas prodrómicos de las crisis (edema periorbitario, malestar general, cefalea)<sup>8</sup>.

Los pacientes describen los síntomas prodrómicos como un comienzo progresivo de dolor muscular profundo, que va en aumento en el curso de 2-3 días, hasta alcanzar su máxima intensidad y que disminuye posteriormente también de forma progresiva<sup>9</sup>.

La fiebre está siempre presente en los casos pediátricos, pero puede estar ausente en los adultos. El síntoma diferenciador más claro del TRAPS es la mialgia, que afecta característicamente solo a un área corporal, variando en intensidad a lo largo de los días en los que se establece el ataque<sup>9</sup>.

Dichas mialgias son debidas a una fascitis monocítica inflamatoria, no a una miositis, razón por la cual las concentraciones séricas de creatinina y aldolasa suelen ser normales<sup>10</sup>.

Junto con las mialgias, los pacientes suelen presentar un exantema eritematoso, habitualmente maculopapular, que es migratorio en sentido centrífugo. Frecuentemente suele adquirir una imagen semejante a una diana, conforme el episodio inflamatorio evoluciona en el tiempo.

Las artralgias son muy frecuentes, mientras que la artritis, bien monoarticular u oligoarticular, se presenta en un porcentaje inferior de episodios<sup>8</sup>.

Las manifestaciones oculares son muy frecuentes (se presentan en más del 80% de los casos), y pueden observarse en forma de conjuntivitis, edema y/o dolor periorbitario (uni o bilateral). El edema periorbitario puede aparecer de forma prodrómica.

Las manifestaciones digestivas están presentes en un elevado porcentaje de pacientes con TRAPS (hasta en el 92%) y habitualmente lo hacen como dolor abdominal, que puede ser secundario a una peritonitis inflamatoria o a una inflamación de los músculos de la pared abdominal<sup>4,8</sup>.

Frecuentemente los pacientes tienen, además, vómitos y estreñimiento. Algunos llegan a ser intervenidos por un abdomen agudo, que suele ser debido a una peritonitis inflamatoria estéril.

Existen otras manifestaciones menos frecuentes como las adenopatías, el dolor torácico (por afectación pleural o por afectación de los músculos intercostales) y el dolor y edema testicular.

Muchos de los pacientes con TRAPS refieren no sentirse completamente bien entre un brote y otro. Quillinan et al. han demostrado que persiste una fascitis y artritis subclínica entre los ataques febriles<sup>11</sup>.

La complicación más grave del TRAPS es la aparición de amiloidosis secundaria, como consecuencia de procesos inflamatorios repetidos a lo largo de años. Se ha descrito que los pacientes con TRAPS portadores de mutaciones que afectan a los aminoácidos cisteína, presentan un riesgo de desarrollo de la enfermedad mayor que los portadores de mutaciones en otros aminoácidos (el 24 frente al 2%, respectivamente). El riñón suele ser el primer órgano afectado y la proteinuria es el signo más precoz<sup>8,12</sup>.

## Patogénesis

Los estudios sobre la patogénesis del TRAPS han demostrado que la señalización celular dependiente de TNF es

defectuosa, un hallazgo curioso teniendo en cuenta el fenotipo hiperinflamatorio de la enfermedad. Varios estudios indican que la mayoría de los receptores de TNF mutados nunca llegan a la superficie celular y quedan atrapados en el retículo endoplasmático, donde pueden provocar una respuesta inflamatoria intracelular, y por lo tanto dar lugar a la expresión constitucional de citocinas proinflamatorias<sup>13,14</sup>.

Se ha descrito la presencia de niveles elevados de IL-22 en un paciente con TRAPS. Esta citocina derivada de las células T induce inflamación en el hígado, el páncreas, el intestino y la piel. También se han descrito elevaciones de IL-22 en pacientes con psoriasis o pitiriasis rosada<sup>15</sup>.

## Diagnóstico

Con excepción del análisis genético, no existen exámenes de laboratorio específicos de TRAPS. Durante los episodios existe una intensa reacción de fase aguda, con neutrofilia, desviación izquierda, trombocitosis, anemia, incremento de la proteína C reactiva, de la proteína sérica del amiloide y de la velocidad de eritrosedimentación. Puede existir un incremento policlonal de inmunoglobulinas y no se detectan autoanticuerpos. En los períodos asintomáticos estas alteraciones tienden a disminuir<sup>1,8</sup>.

Aunque el TRAPS suele comenzar en la infancia temprana, se han descrito casos en los que el diagnóstico de esta enfermedad se ha realizado en pacientes adultos. Por lo tanto, no es aconsejable descartar la presencia de este síndrome debido únicamente a la edad del paciente<sup>16</sup>.

Se han descrito 86 mutaciones (109 variantes de secuencias) del gen TNFRSF1A que pueden producir el desarrollo de la enfermedad<sup>3</sup>.

La relación entre las mutaciones y el fenotipo de la enfermedad está poco clara, debido a que existe mucha heterogeneidad entre las distintas mutaciones, así como entre pacientes con la misma mutación<sup>17</sup>.

No obstante, se sabe que algunas mutaciones se asocian con formas más leves de la enfermedad. Por ejemplo, la sustitución R92Q en la mayoría de los casos produce un curso de enfermedad mucho más leve que en los pacientes con una mutación estructural del gen<sup>18,19</sup>.

Probablemente quedan mutaciones en el gen TNFRSF1A por describir. Hay muchos pacientes que cumplen todas las características clínicas de un TRAPS, pero no presentan ninguna de las mutaciones descritas hasta el momento<sup>20,21</sup>.

Se ha publicado una revisión acerca de todas las manifestaciones cutáneas que pueden observarse en el TRAPS<sup>22</sup> dentro de las que se encuentran: placas migratorias, erupciones cutáneas, urticaria, eritema similar a una erisipela, placas edematosas, edema periorbitario y/o conjuntivitis. Las lesiones cutáneas acostumbra a describirse como dolorosas debido a la mialgia subyacente. La histología de las lesiones cutáneas no es específica. El hallazgo más característico es un infiltrado dérmico de linfocitos y monocitos. En el estudio inmunohistoquímico el infiltrado consiste en células CD3+, CD4+, CD8+, CD68+, CD79a- y CD20-. Ninguna de las biopsias ha mostrado vasculitis leucocitoclástica ni granulomatosa, ni macrófagos multinucleados.

Parece claro que debe solicitarse un análisis genético a los pacientes que presenten los síntomas principales de este síndrome. El problema surge en pacientes que

presentan únicamente algunos de los posibles síntomas del TRAPS. Por ejemplo, ya se han descrito casos de pacientes con TRAPS en los que la única manifestación era una pericarditis recurrente<sup>23</sup>.

Existe un estudio realizado en 131 pacientes con pericarditis aguda recurrente<sup>24</sup> en el que se observó que el TRAPS era la causa de este proceso en el 6% de los casos estudiados. Los autores concluyeron que los pacientes con pericarditis aguda recurrente en los que hay que sospechar un TRAPS (y por tanto, solicitar un análisis genético) son aquellos con historia familiar de pericarditis o de síndromes de fiebre periódica, con pobre respuesta a colchicina, con recurrencias tras el primer año del diagnóstico o durante el tratamiento con colchicina<sup>25</sup>, así como los pacientes que requieren agentes inmunosupresores para controlar la enfermedad.

También se ha descrito una mutación V20A que provoca síntomas gastrointestinales periódicos (náuseas, vómitos, diarrea y fatiga extrema) sin otras manifestaciones (ni fiebre, ni artralgias, ni lesiones cutáneas) de TRAPS<sup>26</sup>.

### Asociación del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral con otras enfermedades

Se sabe que la señalización del TNF está implicada en la fisiopatología de la esclerosis múltiple. La mutación R92Q en el gen TNFR1 es un factor de riesgo genético para el desarrollo de esclerosis múltiple. Se han descrito pacientes con esclerosis múltiple y la mutación R92Q que además presentan síntomas de TRAPS. Esta mutación parece ser un factor de riesgo genético para ambas enfermedades. Una alteración en la señalización TNF-TNFR provocaría un incremento de las señales proinflamatorias, y el fenotipo clínico final vendría determinado por otros factores genéticos o ambientales no identificados todavía<sup>27-29</sup>.

Se ha encontrado en un niño una mutación del TNFR1 no descrita previamente que provoca síntomas de TRAPS y de síndrome hiperIgD<sup>30</sup>.

También se ha descrito un paciente con una mutación en el gen del TRAPS y otra en el gen que provoca la FMF. El fenotipo de su enfermedad era una mezcla de los 2 procesos patológicos<sup>31</sup>.

### Tratamiento

En cuanto al tratamiento, la complejidad de la patogénesis del TRAPS se sugiere por la cantidad de tipos diferentes de tratamientos que han sido utilizados con un grado variable de éxito<sup>17</sup>.

La colchicina puede potenciar el efecto de los corticoides para controlar las crisis, y su uso en los periodos asintomáticos podría disminuir el riesgo de amiloidosis. Los antiinflamatorios no esteroideos se usan para atenuar los síntomas<sup>8,32</sup>.

Los corticoides a dosis mayores de 20 mg al día permiten controlar la clínica a corto plazo. Sin embargo, la aparición de tolerancia y dependencia hace que, con el tiempo, se necesite asociar dosis de AINE<sup>33</sup>.

Etanercept, administrado a dosis de 25 mg 2 veces por semana de forma subcutánea, ha demostrado acortar la duración del brote y disminuir la frecuencia, permitiendo reducir las dosis de corticoides<sup>34-36</sup>. No obstante, el beneficio obtenido con etanercept es variable y, en ocasiones, no es sostenido<sup>37</sup>. Se ha descrito que este tratamiento puede revertir el síndrome nefrótico provocado por la amiloidosis en un paciente con TRAPS, pero no disminuye la cantidad de amiloide depositado<sup>38</sup>.

Los pacientes con TRAPS no deben ser tratados con el anticuerpo monoclonal anti TNF infliximab, ya que pueden inducirse reacciones inflamatorias paradójicas<sup>39,40</sup>. Al parecer adalimumab también puede provocar estas reacciones inflamatorias paradójicas<sup>37</sup>. No obstante, hay casos descritos de pacientes con TRAPS que han presentado una respuesta muy satisfactoria a infliximab<sup>41</sup>. Se postula que el grado de respuesta a infliximab y el desarrollo de reacciones inflamatorias paradójicas pueden depender del tipo de mutación de cada paciente.

Más recientemente, anakinra, un antagonista recombinante del receptor de IL-1 ha mostrado unos resultados prometedores para el tratamiento del TRAPS<sup>42-44</sup>, particularmente en pacientes que no responden a etanercept<sup>45</sup>. Sin embargo, ya se ha publicado un estudio en el que se observa falta de respuesta a anakinra en pacientes con TRAPS con la mutación T50M (en estos pacientes ya había fallado previamente el tratamiento con etanercept)<sup>46</sup>.

Se ha descrito la respuesta de un paciente con TRAPS a tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor celular de la IL-6. Con este tratamiento se consiguió abortar un brote agudo y se previnieron nuevos brotes. No obstante, permanecieron elevados los niveles de IL-1a y IL8<sup>47</sup>.

Hay un caso descrito de mejoría en un paciente con TRAPS con tratamiento con moxifloxacino, aunque esta mejoría no se observó en otros 3 pacientes a los que se les administró la medicación<sup>37</sup>. No se sabe si moxifloxacino fue útil porque eliminó los antígenos bacterianos o por sus efectos antiinflamatorios<sup>48</sup>.

### Conclusiones

Debido al riesgo de amiloidosis es fundamental diagnosticar a los pacientes con TRAPS.

Los dermatólogos debemos conocer este síndrome, ya que una gran proporción de pacientes pueden ser diagnosticados gracias a sus síntomas cutáneos.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Alvarez-Lobos M, Hunter B, Cofré C, Benítez C, Talesnik E, Oyarzo M, et al. Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). Report of two cases. *Rev Med Chil.* 2006;134:1558–61.
- Hara T. Fever of unknown cause and autoinflammatory disease. *Nihon Rinsho.* 2011;69:1679–89.
- Turner MD, Chaudhry A, Nedjai B. Tumour necrosis factor receptor trafficking dysfunction opens the TRAPS door to pro-inflammatory cytokine secretion. *Biosci Rep.* 2012;32:105–12.
- Aróstegui JI, Yagüe J. Hereditary systemic autoinflammatory diseases. Hereditary periodic fever syndromes. *Med Clin (Barc).* 2007;14:267–77.
- Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghiani PJ. Familial Hibernian fever. *Q J Med.* 1982;51:469–80.
- 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;97:133–44.
- Vergara C, Borzutzky A, Gutierrez MA, Iacobelli S, Talesnik E, Martinez ME, et al. Clinical and genetic features of hereditary periodic fever syndromes in Hispanic patients: the Chilean experience. *Clin Rheumatol.* 2012;31:829–34.
- Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:349–68.
- Modesto C, Aróstegui JI, Yagüe J, Arnal C. ¿Qué es lo que hoy debo saber sobre los síndromes autoinflamatorios? *Semin Fund Esp Reumatol.* 2007;8:34–44.
- Hull KM, Wong K, Wood GM, Chu WS, Kastner DL. Monocytic fasciitis. A newly recognized clinical feature of tumor necrosis factor receptor dysfunction. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2189–94.
- Quillinan N, Mohammad A, Mannion G, O'Keefe D, Bergin D, Coughlan R, et al. Imaging evidence for persistent subclinical fasciitis and arthritis in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) between febrile attacks. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1408–9.
- Aksentijevich I, Galon J, Soares M, Mansfield E, Hull K, Oh HH, et al. The tumour-necrosis-factor receptor associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet.* 2001;69:301–14.
- Pettersson T, Kantonen J, Matikainen S, Repo H. Setting up TRAPS. *Ann Med.* 2012;44:109–18.
- Simon A, Park H, Maddipati R, Lobito AA, Bulua AC, Jackson AJ, et al. Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;25:9801–6, 107.
- Nakamura M, Tokura Y. A novel missense mutation in tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) gene found in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with high serum interleukin (IL)-22. *Eur J Dermatol.* 2010;20:508–9.
- Sinožić D, Toplak N, Milotić I. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome in a 58-year-old man: caution not to discount TRAPS as a diagnosis in older patients. *J Clin Rheumatol.* 2011;17:325–8.
- Savic S, Dickie LJ, Battellino M, McDermott MF. Familial Mediterranean fever and related periodic fever syndromes/autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:103–12.
- Pelagatti MA, Meini A, Caorsi R, Cattalini M, Federici S, Zulian F. Long-term clinical profile of children with the low-penetrance R92Q mutation of the TNFRSF1A gene. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1141–50.
- Lahaxe L, Josse S, Grateau G, Levesque H, Marie I. TRAPS: clinical significance of genotype. A report of two cases. *Rev Med Intern.* 2010;31:637–9.
- Jesus AA, Fujihira E, Watase M, Terreri MT, Hilario MO, Carneiro-Sampaio M, et al. Hereditary autoinflammatory syndromes: A Brazilian multicenter study. *J Clin Immunol.* 2012;32:922–32.
- Cantarini L, Lucherini OM, Cimaz R, Rigante D, Baldari CT, Laghi Pasini, et al. Typical and severe tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome in the absence of mutations in the TNFRSF1A gene: a case series. *Rheumatol Int [serie en Internet].* 2010 May 15 [consultado 10 Jun 2012]. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/ph55331468114207/>
- Schmaltz R, Vogt T, Reichrath J. Skin manifestations in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *Dermatoendocrinol.* 2010;2:26–9.
- Cantarini L, Lucherini OM, Baldari CT, Laghi Pasini F, Galeazzi M. Familial clustering of recurrent pericarditis may disclose tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:405–7.
- Cantarini L, Lucherini OM, Brucato A, Barone L, Cumetti D, Iacoponi F, et al. Clues to detect tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis: results of a multicentre study. *Clin Res Cardiol.* 2012;101:525–31.
- Cantarini L, Lucherini OM, Cimaz R, Baldari CT, Bellisai F, Rossi Paccani S, et al. Idiopathic recurrent pericarditis refractory to colchicine treatment can reveal tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22:1051–8.
- Yao Q, Yerian L, Shen B. Missense mutation V20A in the tumor necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) gene is associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) presenting with periodic gastrointestinal symptoms. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1445–6.
- Goris A, Fockaert N, Cosmans L, Clysters K, Nagels G, Boonen S, et al. TNFRSF1A coding variants in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2011;235:110–2.
- Kauffman MA, González-Morón D, Garcea O, Villa AM. TNFRSF1A [corrected] R92Q mutation, autoinflammatory symptoms and multiple sclerosis in a cohort from Argentina. *Mol Biol Rep.* 2012;39:117–21.
- Caminero A, Comabella M, Montalban X. Role of tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and TNFRSF1A R92Q mutation in the pathogenesis of TNF receptor associated periodic syndrome and multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 2011;166:338–45.
- Saulsbury FT, Remmers EF, Aksentijevich IA. Novel mutation in TNFRSF1A associated with overlapping features of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and hyper-IgD syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:94–6.
- Granell B, Serratrice J, Dodé C, Grateau G, Disdier P, Weiller PJ. Overlap syndrome between FMF and TRAPS in a patient carrying MEFV and TNFRSF1A mutations. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:593–5.
- Hull KM, Kastner DL, Balow JE. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med.* 2002;346:1415–6.

33. Estébanez M, Gómez J, López M, Pagán B, Barbado FJ. Fiebre periódica hereditaria. *An Med Interna (Madrid)*. 2008;25:93–7.
34. Drewe E, McDermott EM, Powell PT, Isaacs PT, Powell RJ. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology*. 2003;42:235–9.
35. Nowlan ML, Drewe E, Bulsara H, Esposito N, Robins RA, Tighe PJ, et al. Systemic cytokine levels and the effects of etanercept in TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) involving a C33Y mutation in TNFRSF1A. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:31–7.
36. Cantarini L, Rigante D, Lucherini OM, Cimaz R, Laghi Pasini F, Baldari CT, et al. Role of etanercept in the treatment of tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome: personal experience and review of the literature. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23:701–7.
37. Drewe E, Powell RJ, McDermott EM. Comment on: Failure of anti-TNF therapy in TNF receptor 1-associated periodic syndrome (TRAPS). *Rheumatology*. 2007;46:1865–6.
38. Simsek I, Kaya A, Erdem H, Pay S, Yenicesu M, Dinc A. No regression of renal amyloid mass despite remission of nephrotic syndrome in a patient with TRAPS following etanercept therapy. *J Nephrol*. 2010;23:119–23.
39. Jacobelli S, André M, Alexandra JF, Dodé C, Papo T. Failure of anti-TNF therapy in TNF receptor 1-associated periodic syndrome (TRAPS). *Rheumatology*. 2007;46:1211–2.
40. Nedjai B, Hitman GA, Quillinan N, Coughlan RJ, Church L, McDermott MF, et al. Proinflammatory action of the anti-inflammatory drug infliximab in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2009;60:619–25.
41. Krelenbaum M, Chaiton A. Successful treatment with infliximab of a patient with tumor necrosis factor-associated periodic syndrome (TRAPS) who failed to respond to etanercept. *J Rheumatol*. 2010;37:1780–2.
42. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federici S, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1516–20.
43. Sacre K, Brihaye B, Lidove O, Papo T, Pocard MA, Cuisset L, et al. Dramatic improvement following interleukin 1beta blockade in tumor necrosis factor receptor-1-associated syndrome (TRAPS) resistant to anti-TNF-alpha therapy [carta]. *J Rheumatol*. 2008;35:357–8.
44. Obici L, Meini A, Cattalini M, Chicca S, Galliani M, Donadei S, et al. Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1511–2.
45. Simon A, Bodar EJ, van der Hilst JC, van der Meer JW, Fiselier TJ, Cuppen MP, et al. Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in traps. *Am J Med*. 2004;117:208–10.
46. Quillinan N, Mannion G, Mohammad A, Coughlan R, Dickie LJ, McDermott MF, et al. Failure of sustained response to etanercept and refractoriness to anakinra in patients with T50M TNF receptor-associated periodic syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1692–3.
47. Vaitla PM, Radford PM, Tighe PJ, Powell RJ, McDermott EM, Todd I, et al. Role of interleukin-6 in a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: assessment of outcomes following treatment with the anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1151–5.
48. Weiss T, Shalit I, Blau H, Werber S, Halperin D, Levitov A, et al. Antiinflammatory effects of moxifloxacin on activated human monocytic cells: inhibition of NF- $\kappa$ B and mitogen-activated protein kinase activation and of synthesis of proinflammatory cytokines. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1974–82.