

Síndromes Autoinflamatorios

Cristián Vergara M.

Becado de Reumatología, Universidad de Valparaíso, Hospital Naval de Viña del Mar

Resumen

Los síndromes autoinflamatorios (SAI) se caracterizan por periodos recurrentes de inflamación no mediada por anticuerpos ni linfocitos T y sin desencadenantes conocidos. Investigaciones acerca de alteraciones en la regulación del inflammasoma, la producción anómala de interleukina-1 beta (IL - 1 β) y el rol del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que ocurre en algunas de estas enfermedades, han permitido ampliar el conocimiento sobre los mecanismos de activación de la inmunidad innata y el uso de terapias biológicas como alternativas de tratamiento.

Palabras clave: Síndromes autoinflamatorios, inflammasoma, fiebre mediterránea familiar.

Summary

Autoinflammatory syndromes (AIS) are characterized by recurrent periods of inflammation, not mediated by antibody and T lymphocytes and without triggers known. Investigations about alterations in regulation of inflammasome, abnormal production of interleukin-1 beta (IL - 1 β) and the role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) that occurs in some of these diseases, has improved knowledge about the mechanisms of activation of innate immunity and the use of biological therapies such as treatment options.

Key words: Autoinflammatory syndromes, inflammasome, familial Mediterranean fever.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes autoinflamatorios (SAI) son un grupo de enfermedades poco frecuentes que se caracterizan por períodos recurrentes de inflamación, diferenciándose de las enfermedades autoinmunes en que no son mediadas por anticuerpos ni linfocitos T y en las cuales no hay evidencia de un desencadenante conocido. Se originan en defectos genéticos que derivan en trastornos de regulación de la inmunidad innata.⁽¹⁾ El término de síndromes autoinflamatorios fue propuesto por Kastner y O'Shea en 1999

para describir un grupo de enfermedades no infecciosas, sin sustrato autoinmune, alérgico ni asociado a inmunodeficiencias. Dentro de los SAI encontramos los llamados síndromes febriles periódicos hereditarios, entre los cuales se incluyen la fiebre mediterránea familiar (FMF), el síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS) y el síndrome de hiper IgD (HIDS). Otro grupo de SAI se hallan en aquellos asociados a criopirinas, cuya mutación en el gen CIAS1 la comparten el síndrome inflamatorio familiar relacionado al frío (FACS), el síndrome de Muckle-Wells (MWS) y la enfermedad inflamatoria sistémica de inicio neonatal (NOMID/CINCA). Otros síndromes descritos son la fiebre periódica acompañada de estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (PFAPA), el síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA) y el síndrome Blau.

Inmunidad innata, inflammasoma y producción de IL - 1 β

La inmunidad innata provee una rápida respuesta de defensa reconociendo ciertos constituyentes comunes de los microorganismos denominados PAMP (pathogen-associated molecular patterns) a través de receptores de reconocimiento de patrones PRR (pattern recognition receptors) que la propia inmunidad innata ha seleccionado. Estas PAMP son moléculas altamente conservadas por los microorganismos que son esenciales para su supervivencia y no son expresadas por el huésped.⁽²⁾

Existen dos tipos de PRR capaces de reconocer estas señales. En primer lugar encontramos los llamados Toll-like receptors (TLR) ubicados en la superficie celular y que sensan ligandos extracelulares, iniciando señales intracelulares que estimulan la actividad del FN-KB, el cual es un potente estimulador de la producción de IL-1 β . Por otro lado, existe la contraparte citoplasmática de los TLR que corresponden a los NOD like receptors (NLR), capaces de detectar las PAMP que logran penetrar la célula. En humanos, los NLR son una familia formada por 22 tipos de proteínas que incluyen: cinco miembros de la subfamilia NOD, 14 tipos de NALP, IPAF (IL-1-converting enzyme [ICE]-protease-activating factor), NAIP (neuronal apoptosis inhibitor factors) y CIITA (MHC class II transactivator).⁽³⁾

Correspondencia: Dr. Cristián Vergara Melian
E-mail:vergavalpo@gmail.com

Se ha encontrado que existe un complejo citoplasmático multiproteico localizado en macrófagos y neutrófilos, llamado inflamasoma, cuya función es mediar la activación de caspasas para finalmente estimular la producción de IL-1. Está constituido principalmente por el receptor intracelular NALP, siendo el inflamasoma NALP3 (llamado también inflamasoma criopirina) el más caracterizado (Figura 1). Este último está formado por la proteína NALP3 propiamente tal, la cual interactúa con dos proteínas adaptadoras, llamadas ASC (apoptosis-associated speck-like protein) y CARDINAL que permiten el reclutamiento de caspasas 1; la proteína ASC está constituida por un dominio Pirina (PYD) y un dominio CARD (dominio de reclutamiento de caspasas) que interacciona con la pro caspasa-1, liberando su forma activa (caspasa-1). Por otro lado, CARDINAL está formada por un dominio FIIND y otro CARD que interacciona con una segunda molécula de pro caspasa-1. A su vez, NALP3 posee un dominio C-Terminal con repeticiones ricas en leucina (LRR), capaces de sensar señales y un dominio pirina (PYD), el cual es fundamental en esta cadena, ya que interactúa con el dominio PYD de la proteína ASC. Es así como el inflamasoma NALP3 es estimulado a reconocer a través de sus LRR distintos compuestos que incluyen RNA bacteriano, ATP, cristales de ácido úrico (que explica la inflamación producida en la gota), imiquimod, bajas concentraciones de K intracelular y la radiación UVB, liberando formas activas de caspasas-1 a través de estas proteínas adaptadoras, clivando unidades de pro IL-1 β y liberando finalmente IL-1 β , potente estimulador de la inflamación. Además, se

estimularía la liberación de IL-18 y al Factor Nuclear Kappa B (FN- κ B). Por otro lado, el inflamasoma NALP3 estaría regulado a través de la inhibición de ASC por una proteína pirina intracelular.^(3,4)

Es así como el inflamasoma se convierte en la piedra angular y antes desconocida de la activación de la inmunidad innata. Esto nos permite entender los periodos de inflamación mediada por la inmunidad innata a través de la desregulación del inflamasoma por mutaciones en los genes que codifican partes fundamentales de este complejo, como ocurre en la fiebre mediterránea familiar o en las criopirinopatías.

Fiebre mediterránea familiar (FMF)

Es una enfermedad autosómica recesiva, descrita en 1908 por Janeway y Mosenthal, que consiste en periodos recurrentes de fiebre y serositis. Asimismo, constituye el síndrome febril periódico más frecuente. Afecta grupos étnicos y descendientes del Mediterráneo, como los judíos sefardíes y ashkenazis, armenios y turcos. Se reportan menos casos en griegos, italianos y japoneses. En general pueden afectar a cualquier grupo etario; sin embargo, el 80% de los pacientes debutan con síntomas antes de los 20 años, siendo la relación hombre-mujer de 1,5-2:1.⁽⁵⁻⁷⁾

Dentro de la patogenia de la enfermedad ocurre una mutación en el gen MEFV (MEditerranean FeVer) en el brazo corto del cromosoma 16 descrita en forma independiente por grupos norteamericanos y franceses en 1997. Este gen codifica la proteína *pirina* (“fuego y fiebre” en griego, por grupos americanos [8]) o marenostriina

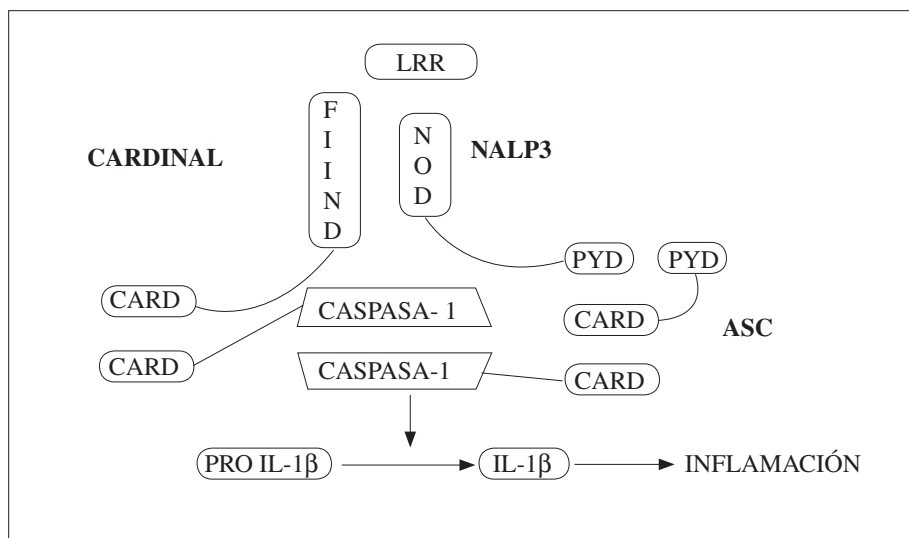


Figura 1. Inflamasoma NALP3. Modificado desde Drenth JPH, van der Meer JWM. The Inflamasome - A Linebacker of Innate Defense. N Engl J Med 2006 (Aug 17): 355:730.

(“*mare nostrum*” por el grupo francés [9]), cuya función sería inhibir la proteína ASC que libera la caspasa-1 y, por lo tanto, la producción de IL-1 β y del FN-KB.

Clínicamente la FMF se caracteriza por episodios febriles autolimitados, de uno a tres días de duración, asociados a artritis (principalmente monoarticular de rodillas, tobillos y caderas en orden de frecuencia) y dolor abdominal en cerca del 90 % de los pacientes secundarios a peritonitis. En algunos casos pueden formarse bridas, ocasionando episodios de obstrucción intestinal. Otra manifestación característica es la formación de un eritema erisipeloides en la cara anterior de la pierna y en el dorso del pie, que coincide con los períodos febriles. Pueden asociarse también mialgias, pleuritis, pericarditis,⁽¹⁰⁾ signos de escroto agudo por inflamación de la túnica albugínea y meningitis aséptica. Se ha reportado una mayor incidencia de vasculitis de Schönlein-Henoch y poliarteritis nodosa.⁽¹¹⁾ Los pacientes permanecen asintomáticos en períodos intercrisis y recurren en forma irregular (una vez por semana, o durante semanas o meses sin crisis).

La principal causa de mortalidad es la progresión hacia el desarrollo de amiloidosis secundaria (AA), principalmente de localización renal.⁽¹²⁾ Los hallazgos de laboratorio incluyen leucocitosis y aumento de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), VHS, fibrinógeno y proteína amiloide sérica A (SAA).⁽¹³⁾

El tratamiento de elección es la colchicina, propuesto por Goldfinger en 1972,⁽¹⁴⁾ siendo un 5%-10% resistentes a la terapia.⁽¹⁵⁾ Se utilizan 1 a 2 mg diarios para prevenir los períodos febriles y prevenir el desarrollo de amiloidosis AA. En pacientes no respondedores, o que no toleran la colchicina, se ha reportado el uso de interferón alfa, talidomida, infliximab y etanercept. Desde que se conoce que la mutación de la proteína pirina induce a los precursores de la formación de IL-1 β , se ha utilizado anakinra en reportes de casos como potencial alternativa de tratamiento en este tipo de pacientes.⁽¹⁶⁾

Síndrome periódico asociado al receptor del TNF α (TRAPS, Tumor necrosis factor [TNF] receptor associated periodic syndrome)

Conocido también como fiebre familiar de Hibernia, es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta, descrito en 1982, en una familia de ascendencia irlandesa.⁽¹⁷⁾ Normalmente, cuando el TNF se une a su receptor TNFRSF1A induce cambios conformacionales en el dominio extracelular que genera señales intracelulares pro inflamatorias. Una vez que el receptor se ha activado, la porción extracelular se libera a través de la acción de

una proteasa, por lo cual se mantiene unido al TNF como receptor soluble, limitando la acción sobre la célula. En los pacientes con TRAPS se han descrito más de 80 tipos de mutaciones en el brazo corto del cromosoma 12. Esta mutación recae principalmente en la porción extracelular del receptor, reduciendo la acción de la proteasa, por lo cual el TNF permanece unido a su receptor, manteniendo un estímulo inflamatorio. A su vez esto se relaciona a un descenso del nivel de unidades de TNFR soluble observado en estos pacientes.⁽¹⁸⁾

Clínicamente se manifiesta por períodos de inflamación más prolongados que la FMF, caracterizados por fiebre de cinco a 21 días, la cual es recurrente cada cinco o seis semanas. El dolor abdominal es el segundo síntoma en frecuencia, que puede ser secundario a peritonitis aséptica como a inflamación de los músculos de la pared abdominal, pudiendo presentar, al igual que en la FMF, episodios de obstrucción intestinal por formación de bridas. Las manifestaciones mucocutáneas le siguen en frecuencia, caracterizado por un eritema macular migratorio centrífugo, desde tronco hasta extremidades.⁽¹⁹⁾ También se asocian mialgias migratorias, las cuales serían secundarias a una fasciitis y no por miositis,⁽²⁰⁾ dolor torácico por pleuritis, y artralgiyas y/o sinovitis monoarticular que se registran hasta en un 1/3 de los pacientes. Una característica frecuente es la presencia de edema periorbitario, aunque se han reportado casos de conjuntivitis, uveítis y episcleritis.⁽¹⁸⁾ El factor desencadenante no se conoce claramente, aunque algunos pacientes lo relacionan a trauma o estrés psíquico o físico.

La edad de comienzo es a los tres años en promedio (rango de dos semanas hasta 53 años), pudiendo haber familiares afectados (no siempre). Si bien se describió inicialmente en un grupo familiar irlandés, cualquier grupo étnico puede estar afectado. En Chile, los dos primeros casos se reportaron en 2006.⁽²¹⁾ De los exámenes de laboratorio destaca una intensa reacción inflamatoria, con leucocitosis, gran neutrofilia y desviación a izquierda. Al igual que en la FMF, hay aumento de PCR, VHS y proteína sérica amiloide. Se destacan en algunos casos trombocitosis, anemia normocítica normocrómica y aumento policlonal de inmunoglobulinas (principalmente IgA), sin detección de autoanticuerpos. El pronóstico en general sería benigno, determinado por desarrollo de amiloidosis tipo AA y glomerulopatía secundaria.

En cuanto al tratamiento, se caracterizan por no responder a la colchicina, pero sí a corticoides y en cierta forma a antagonistas del receptor del TNF. Se ha visto que el uso de etanercept asociado a corticoides disminuye los períodos febriles, pero no los suprime, por lo cual serviría como ahorrador de esteroides,⁽²²⁾ aunque se ha reportado

una falta de respuesta en dos pacientes tratados.⁽²³⁾ Anakinra se ha utilizado en un reporte de caso, por lo que la IL-1 tendría un papel en la patogenia.⁽²⁴⁾

Síndrome de Hiper IgD (HIDS, Hyper immunoglobulinemia D syndrome)

Es un trastorno autosómico recesivo, descrito en 1984 en seis pacientes holandeses, por Van der Meer.⁽²⁵⁾ Ocurre con mayor frecuencia en parientes con ascendencia francesa, alemana y también en italianos. La relación hombre-mujer es de 1:1.

Dentro de la patogenia ocurren mutaciones en el gen MVK, localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (cromosoma 12q24) que codifica una mevalonato kinasa (MVK), relacionada a la síntesis de colesterol y de isoprenoides.⁽²⁶⁾ Un déficit de MVK produce aumento de ácido mevalónico en la orina, por lo que se postula que el aumento de los niveles de ácido mevalónico o el déficit de metabolitos formados como los isoprenoides desencadenan episodios de inflamación.

Es desconocido cómo la alteración de esta kinasa y su déficit lleva al aumento de IgD y a los síntomas, pero los aumentos de IgD pueden causar aumentos significativos de TNF α y de IL-1 27. Sin embargo, a pesar que inicialmente se encontraron altos niveles de IgD y que dieron el nombre al síndrome, se ha visto en pacientes que portan la mutación que la sensibilidad de altos valores de IgD es del 79%, por lo cual no en todos los pacientes es una característica constante y su rol en el diagnóstico sería limitado. Además se ha visto aumento de IgD en otros SAI.⁽²⁸⁾

El inicio de los síntomas puede ocurrir desde los seis meses y se caracterizan por fiebre de tres a siete días, cada cuatro a seis semanas e intervalos libres de meses o años y que aumentan de frecuencia durante la adolescencia. Se asocian linfadenopatías cervicales, dolor abdominal, acompañado a veces de vómitos y/o diarrea. También se describen cefalea, artralgias/artritis, aftas orales o genitales, rash pleomórfico y ocasionalmente esplenomegalia.⁽²⁵⁾ Las crisis pueden desencadenarse por vacunación, infección viral, trauma o estrés. Las crisis tienden a disminuir en la edad adulta y el pronóstico es bueno, ya que, a pesar del aumento de amiloide sérico, el desarrollo de amiloidosis no es frecuente.

En el estudio de laboratorio se encuentra un aumento de IgD (>100 UI/ml); también puede haber aumento de IgA. Similarmente como los síndromes mencionados, ocurre un alza de la PCR, VHS y la proteína amiloide sérica en los períodos de fiebre.⁽²⁹⁾

En cuanto a la terapia, no hay tratamiento efectivo conocido. Se han usado colchicina, corticoides, talido-

mida, siendo todos inefectivos. Se ha especulado sobre el eventual beneficio de simvastatina, un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, con lo que se consigue una disminución de la producción de ácido mevalónico, sustrato de la mevalonato kinasa defectuosa. Se ha observado que su uso produce una disminución del ácido mevalónico en la orina, asociado a una disminución de los días con fiebre. Por otro lado, se han tratado cuatro pacientes con etanercept y uno con anakinra en forma empírica con buenos resultados.⁽³⁰⁻³²⁾

Fiebre periódica acompañada de estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (PFAPA, Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis)

A diferencia de las anteriores, consiste en un síndrome esporádico (no familiar hereditario) pediátrico, cuyo nombre fue acuñado en 1989.⁽³³⁾ Se caracteriza por episodios febriles de tres a seis días cada tres a ocho semanas asociados a faringitis exudativa o no exudativa, aftas orales dolorosas, linfadenopatías (adenitis) cervicales dolorosas,⁽³⁴⁾ y cuyos brotes se inician en la primera infancia (2-4 años) y finalizan habitualmente antes de los 10 años. Es frecuente la presentación con calofríos, fatigabilidad, cefalea y dolor abdominal. Su patogenia, base genética y prevalencia son desconocidas. Entre los episodios, los pacientes están asintomáticos, mantienen un crecimiento normal y las crisis tienden a resolverse a los 10 años. El diagnóstico requiere descartar fiebre infecciosa, neutropenia ciclica, TRAPS, HIDS y FMF.

En cuanto a la terapia, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) presentan escasa utilidad. La mayoría mejora con ciclos cortos de tratamiento con prednisona a 1 mg/kg/d.⁽³⁵⁾

Anecdóticamente se ha utilizado cimetidina 2-4 mg/kg/d con efecto poco claro; también se han realizado tonsilectomías con resolución de las crisis.⁽³⁶⁾

Síndromes asociados a criopirinas

Corresponden a tres síndromes que comparten una mutación en el gen CIAS-1 localizado en el brazo largo del cromosoma 1: el síndrome autoinflamatorio familiar asociado a frío (FCAS, Familial cold autoinflammatory syndrome), el síndrome de Muckle-Wells (MWS) y el trastorno inflamatorio multisistémico de inicio neonatal (NOMID, Neonatal onset multisystem inflammatory disorder), llamado también síndrome infantil crónico neurológico, cutáneo, articular (CINCA, Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular). Este gen codifica la proteína NALP3 o criopirina, componente fundamental del inflamasoma. El resultado de la mutación es la pro-

ducción de una proteína criopirina hiperreactiva,⁽³⁷⁾ con la consiguiente estimulación del inflammasoma NALP3, desencadenando mayor liberación de IL-1B y estimulación del FN KB. Su herencia es autosómica dominante y se caracteriza por grados variables en la severidad de presentación clínica, siendo el FCAS el más leve y CINCA/NOMID el más severo. En general, se caracterizan por episodios febriles recurrentes que se inician en la infancia, acompañados de un rash urticarial no pruriginoso, con artritis y/o artralgiás. En FCAS, los síntomas se desencadenan luego de la exposición al frío y se resuelven dentro de 24 horas, siendo característico el desarrollo de conjuntivitis luego de la exposición.

Por otra parte, el MWS se diferencia del anterior en que se asocia además hipoacusia sensorio neural. En CINCA/NOMID, la severidad de los síntomas es mayor, ya que los pacientes presentan meningitis crónica, uveítis, artropatías deformantes con hipertrofia patelar (pero que respeta caderas, hombros y columna), dismorfias faciales y hepato esplenomegalia, pudiendo conducir a muerte prematura. El desarrollo de amiloidosis AA es variable, siendo mayor en el MWS.⁽³⁸⁾

En general, el tratamiento con colchicina y glucocorticoides es inefectivo, respondiendo a tratamiento con inhibidores de IL-1 como anakinra. Se ha utilizado en los tres síndromes, produciendo una reducción en los síntomas diarios y cierta mejoría de la pérdida auditiva en un reporte de un caso portador del MWS.⁽³⁹⁾ A su vez, se ha evaluado en dos estudios de fase III la efectividad en la inhibición de IL-1 a través de Rinolacept (IL-1Trap) en pacientes con FCAS y MWS, disminuyendo los síntomas y los niveles de proteína amiloide sérica.⁽⁴⁰⁾

Síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA)

Es un síndrome raro, autosómico dominante, descrito en 1997, caracterizado por artritis pauciarticular destructiva de codos, rodillas y tobillos, que se manifiesta en la primera década de la vida, acné severo en la adolescencia y pioderma gangrenoso, con punción estéril de abscesos.⁽⁴¹⁾ Hasta el momento se ha descrito en dos grupos familiares.

Ocurriría una mutación en el gen PSTPIP1 que codifica una proteína que se une a la pirina.⁽⁴²⁾ Esta mutación incrementaría la unión de esta proteína a la pirina, con lo cual disminuye la inhibición sobre la proteína ASC del inflammasoma. Se ha utilizado terapia con glucocorticoides, anakinra⁽⁴³⁾ y 1 caso con etanercept.⁽⁴⁴⁾

Síndrome de Blau

Descrito en 1995 en cuatro generaciones de un grupo

familiar. Es una enfermedad autosómica dominante que consiste en una inflamación granulomatosa de la piel, ojos y articulaciones. Hay desarrollo de artritis en la primera década de la vida, observándose granulomas en las biopsias sinoviales y un rash eritematoso papular, a veces transitorio.⁽⁴⁵⁾ Ocurre una mutación en el gen CARD 15 en el cromosoma 16 (16q12) que codifica una proteína llamada NOD2, en forma similar al inflammasoma NALP3 o criopirina, la cual posee tres dominios: un dominio CARD, otro NOD y un dominio LRR que reconoce muramyl dipéptido presente en bacterias. Una vez activado por este último, NOD2 interactúa con una proteína RICK (RIP2-like kinase), en lugar de la proteína ASC, que finalmente activa al FN KB.^(46, 47) Mutaciones en el gen CARD 15 también se han encontrado en niños con sarcoidosis de inicio temprano, enfermedad que presenta similitudes con el síndrome Blau, por lo que se postula que ambas podrían ser un espectro de la misma enfermedad.⁽⁴⁸⁾

Conclusión

Los síndromes autoinflamatorios son enfermedades de muy baja frecuencia y quizás aún subdiagnosticadas, de reciente descripción y que tienen en común, salvo PFAPA, la transmisión de mutaciones de genes relacionados a la regulación de la inflamación.

Su estudio ha enriquecido el conocimiento médico y ha permitido conocer los mecanismos de enfermedad relacionados a la activación de la inmunidad innata y que permiten idear una estrategia terapéutica en el manejo de estos síndromes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:108-17.
2. Montero M. A new era for innate immunity. *Allerg Immun* 2008; 36(3):164-75.
3. Church L, Cook G, McDermott M. Primer: inflammasomes and interleukin 1 in inflammatory disorders. *Nature Clinical Practice Rheumatology*; (2008) 4:34-42.
4. Petrilli V, Martinon F. The inflammasome, autoinflammatory diseases, and gout. *Joint Bone Spine* 2007; 74:571-576.
5. Padeh S, Berkun Y. Auto-inflammatory Fever Síndromes. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33:585-623.
6. Yao Q, Furst DE. Autoinflammatory diseases: an update of clinical and genetic aspects. *Rheumatology* 2008; 47:946-951.
7. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium: clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* 1998; 77:268-97.
8. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell* 1997; 90:797-807.

9. A candidate gene for familial Mediterranean fever. The French FMF Consortium. *Nat Genet* 1997; 17:25-31.
10. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM* 1997 (Oct); 90(10):643-7.
11. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M, Turgan C, Turkmen A, Akpolat I, Danaci M, Besbas N, Akpolat T. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF?. *Semin Arthritis Rheum* 2001 (Feb); 30(4):281-7.
12. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, et al. International Study Group for phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1706-12.
13. Ozel AM, Demirtürk L, Yazgan Y, et al. Familial Mediterranean fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Digest Liver Dis* 2000; 32:504-9.
14. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972; 287:1302.
15. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, Schafer C, Stojanov C, Timmann C, Keitzer R, Ozdogan H, Ozen S. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007; 119:e474-e483.
16. Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2008; 167:695-696.
17. Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BHB, Toghil PJ. Familial Hibernian fever. *Q J Med* 1982; 204:469-80.
18. Masson C, Simon V, Hoppe E, Insalaco P, Cisse I, Audran M. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): definition, semiology, prognosis, pathogenesis, treatment, and place relative to other periodic joint diseases. *Joint Bone Spine* 2004; 71:284-90.
19. Hull K, Drewe E, Aksentijevich I, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:349.
20. Hull K, Wong K, Wood GM, Chu WS, Kastner DL. Monocytic fasciitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2189-94.
21. Álvarez-Lobos M, Hunter B, Cofré C, Benítez C, Talesnik E, Oyarzo M, Aróstegui J, Yagüe J. Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). Report of two cases. *Rev Méd Chile* 2006; 134:1558-1561.
22. Drewe E, McDermott EM, Powell PT, Isaacs JD, 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 (Oxford)* 2003; 42:235-9.
23. Jacobelli S, Andre M, Alexandra JF, Dode C, Papo T. Failure of anti-TNF therapy in TNF receptor 1-associated periodic syndrome (TRAPS). *Rheumatology* 2007; 46:1211-2.
24. Simon A, Bodar E, Van der Hist JG, et al. Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in TRAPS. *Am J Med* 2004; 117:208.
25. Van der Meer JWM, Vossen JM, Radl J, et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984; 1:1087-90.
26. Houten SM, Kuis W, Duran M, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999; 22:175-7.
27. Drenth JP, Göertz J, Daha MR, van der Meer JW. Immunoglobulin D enhances the release of tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta as well as interleukin-1 receptor antagonist from human mononuclear cells. *Immunology* 1996; 88:355-62.
28. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland MO, Delpech M, Grateau G, Ravet N. Diagnostic value of serum immunoglobulinemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007 (Oct); 46(10):1597-600. Epub 2007 Sep 5.
29. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JM. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD study group. *Medicine* 1994; 73:133-44.
30. Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, et al. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2645.
31. Bodar EJ, van der Hilst JC, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med* 2005 (Jul-Aug); 63(7):260-4.
32. Topaloglu K, Ayaz NA, Waterham HR, Yüve A, Gumruk F, Sanal O. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome; treatment with etanercept and follow-up. *Clin Rheumatol* 2008 (Oct); 27(10):1317-20. Epub 2008 May 28.
33. Marshall GS, Edwards KM. PFAPA syndrome [letter]. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:658.
34. Miller LC, Sisson B, Tucker LB, et al. Prolonged fevers of unknown origin in children: patterns of presentation and outcome. *J Pediatr* 1996; 129:419.
35. Padeh S, Breznjak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135:98.
36. Abramson JS, Givner L, Thompson JN. Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:119.
37. Drenth J, Van der Meer J. The Inflammasome. A Linebacker of Innate Defense. *N Engl J Med* 2006; 355(7):730-732.
38. Stankovic K, Grateau G. Auto inflammatory syndromes: Diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine* 2007; 74:544-550.
39. Yamazaki T, Masumoto J, Agematsu K, Sawai N, Kobayashi S, Shigemura T, Yasui K, Koike K. Anakinra Improves Sensory Deafness in a Japanese Patient with Muckle-Wells Syndrome, Possibly by Inhibiting the Cryopyrin Inflammasome. *Arthritis Rheum* 2008 (Mar); 58(3):864-8.
40. Hoffman H, Throne M, Amar N, Sebai M, Kivitz A, Kavanaugh A, Weinstein S, Belomestnov P, Yancopoulos G, Stahl N, Mellis S. Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008 (Aug); 58(8):2443-52.
41. Lindor NM, Arsenaault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA Syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:611-5.
42. Wise C, Gillum J, Seidman C, Lindor N, Veile R, Bashiardes S, Lovett M. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002 (Apr 15); 11(8):961-9.
43. Dierselhuis M, Frenkel J, Wulffraat N, Boelens J. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. *Rheumatology* 2005; 44:406-8.
44. Cortis E, De Benedetti F, Insalaco A, et al. Abnormal production of the tumour necrosis factor alpha and clinical efficacy of the TNF inhibitor etanercept in a patient with PAPA syndrome. *J Pediatr* 2004; 145:851-5. Erratum in: *J Pediatr* 2005; 146:193.
45. Blau E. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr* 1985; 107:689-93.
46. Kanazawa N, Furukawa F. Autoinflammatory syndromes with a dermatological perspective. *Journal Dermatol* 2007; 34:601-618.
47. Punzi L, Furlan A, Podswiadek M, Gava A, Valente M, De Marchi M, Peserico A. Clinical and genetic aspects of Blau syndrome: A 25-year follow-up of one family and a literature review.
48. Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, Nishikomori R, Nakata-Hizume M, et al. Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kappa B activation: common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood* 2005 (Feb 1); 105(3):1195-7. Epub 2004 Sep 30.