

Aspectos más relevantes del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral

Most relevant aspects of tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome

Miriam de la Caridad Sánchez Segura, Vianed Marsán Suárez, Daily Pino Blanco, Gabriela Díaz Domínguez, Consuelo Macías Abraham

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Los desórdenes autoinflamatorios hereditarios constituyen una gama de condiciones heterogéneas que tienen como característica común la aparición de ataques no provocados de inflamación, la cual podría ser sistémica u ocurrir en nichos localizados del organismo. Dentro de estos se encuentran los síndromes hereditarios de fiebre periódica, caracterizados por ataques cortos y recurrentes de fiebre e inflamación localizada grave, que ocurre periódica o irregularmente y que no se explican por las infecciones usuales de la infancia. Forma parte de estas entidades el síndrome periódico asociado al receptor del factor necrosis tumoral, el cual se caracteriza por episodios de fiebre prolongada, mialgias, dolor abdominal, eritema cutáneo migratorio, conjuntivitis o edema periorbitario, con un patrón de herencia autosómico dominante. Lo más importante para el diagnóstico es el análisis genético y su pronóstico está determinado por la aparición de amiloidosis. En 1999, se descubrió su base genética, al identificarse las mutaciones causantes de la enfermedad en el gen que codifica para la superfamilia 1 A del receptor del factor de necrosis tumoral. En años recientes se han logrado avances significativos en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad gracias a un mejor conocimiento de su patogénesis. En este trabajo se describen los aspectos más relevantes en cuanto a patogénesis, relación de las mutaciones con el fenotipo de la enfermedad, características clínicas y tratamiento.

Palabras clave: desórdenes autoinflamatorios; TRAPS; patogénesis; mutaciones; inflamación; receptor.

ABSTRACT

Hereditary autoinflammatory disorders are a range of heterogeneous conditions that have as a common feature the appearance of unprovoked inflammatory attacks, which may be systemic or occur in localized niches of the body. Among these are hereditary periodic fever syndrome, characterized by short and recurrent attacks of fever and severe localized inflammation, occurring periodically or irregularly and not explained by the usual infections of childhood. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome is part of these entities and is characterized by episodes of prolonged fever, myalgias, abdominal pain, migratory cutaneous erythema, conjunctivitis and/or periorbital edema, with an autosomal dominant inheritance pattern. The most important for the diagnosis is the genetic analysis and its prognosis is determined by the appearance of amyloidosis. In 1999 its genetic basis was discovered by identifying disease-causing mutations in the gene encoding tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A. In recent years, significant advances have been achieved in the diagnosis and treatment of this disease, thanks to a better understanding of its pathogenesis. This paper describes the most relevant aspects regarding pathogenesis, relation of mutations with the disease phenotype, clinical characteristics and treatment.

Keywords: autoinflammatory disorders; TRAPS; pathogenesis; mutations; inflammation; receptor.

INTRODUCCIÓN

Los avances logrados en el campo de la biología celular y molecular han revelado que la orquestación aberrante del sistema inmunitario innato origina los denominados desórdenes autoinflamatorios hereditarios (DAI), una gama de condiciones heterogéneas que tienen como característica común la aparición de ataques no provocados de inflamación, la cual podría ser sistémica u ocurrir en nichos localizados del organismo.¹⁻³

Dentro de los DAI, los síndromes hereditarios de fiebre periódica (SHFP) constituyen el subgrupo más importante. Estas enfermedades están caracterizadas por ataques cortos y recurrentes de fiebre e inflamación localizada, grave, que ocurre periódica o irregularmente y que no se explican por las infecciones usuales de la infancia. Estos ataques sufren remisión espontánea sin que medie un tratamiento con antibióticos, antiinflamatorios o drogas inmunosupresoras.^{4,5}

Los SHFP incluyen 6 enfermedades: los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés); dos enfermedades con herencia autosómica recesiva (AR): la fiebre mediterránea familiar (FMF); el síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica (HIDS) y una entidad con patrón de herencia autosómico dominante (AD): el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral.⁵ Esta última fue descrita primero en 1982, en una familia de origen nórdico (irlandesa-escocesa) con múltiples miembros afectados por episodios de fiebre prolongada, mialgias, dolor abdominal, eritema cutáneo migratorio, conjuntivitis o edema periorbitario. Este cuadro recibió el nombre de fiebre hiberniana familiar para distinguirla de la FMF, con la cual comparte algunas semejanzas clínicas.⁵⁻⁷

Posteriormente recibió otros nombres como fiebre periódica benigna, FMF dominante y fiebre periódica dominante con amiloidosis.^{8,9} En 1999, se descubrió su base genética, al identificarse mutaciones causantes de la enfermedad en el gen que codifica para la superfamilia 1 A del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), también denominado p55 y CD120a, localizado en el cromosoma 12p13. Fue en este mismo año cuando se propuso el acrónimo de TRAPS (por sus siglas en inglés: *TNF Receptor- Associated Periodic Syndrome*) para designarla.^{5,8,9} Se han identificado más de 91 mutaciones diferentes en el gen TNFR1 y aproximadamente el 60 % están asociadas con el TRAPS.¹⁰

El TRAPS es el segundo DAI más común en todo el mundo, aunque puede variar la incidencia local, en dependencia del país considerado. La mayor incidencia estimada es de $5,6 \times 10^7$ personas/año y se considera más común en los países occidentales que en los asiáticos.^{11,12} El diagnóstico se realiza mediante el análisis genético y su pronóstico está determinado por el desarrollo de amiloidosis tipo AA, la cual es consecuencia de los episodios inflamatorios repetidos y constituye la complicación más grave en estos enfermos, con un profundo impacto en la calidad de vida de estos pacientes, por lo que debe hacerse un diagnóstico temprano que permita indicar un tratamiento efectivo. En años recientes se han logrado avances significativos en el diagnóstico y tratamiento del TRAPS gracias a un mejor conocimiento de su patogénesis.^{5,13,14}

PATOGÉNESIS DEL TRAPS

El TRAPS es causado por mutaciones del gen TNFRSF1A que codifica para el receptor 1 del TNF, el cual disminuye el nivel de TNFRSF1 soluble, lo que conduce a la neutralización del TNF α .¹⁵ El TNFR1 es miembro de la amplia superfamilia del receptor para TNF que comprende 30 receptores y 19 ligandos asociados. Aunque bajo condiciones de reposo la mayoría del TNFR1 es almacenado dentro del aparato de Golgi, una fracción de este *pool* intracelular global es transportada a la superficie de la célula, donde sufre clivaje y el TNFR1 soluble es liberado al torrente sanguíneo donde se une al TNF libre circulante y atenúa la inflamación.^{5,16} En los pacientes afectados por el TRAPS hay un defecto del desprendimiento del receptor que da lugar a una señalización continua por TNF, la cual deviene en una respuesta inflamatoria.^{17,18}

Modelos moleculares de mutantes de TNFR1 han predicho que las mutaciones en este receptor asociadas al TRAPS pueden afectar profundamente el tráfico del receptor.¹⁹ De acuerdo con esta predicción se ha reportado que un número de mutaciones en el TNFR1 resulta en la retención intracelular de los receptores mutantes en el retículo endoplásmico más probablemente debido a la oligomerización anormal de dichos receptores a través de uniones disulfuro no fisiológicas,^{16,20} lo cual en determinadas circunstancias podría estimular la producción de citocinas proinflamatorias.⁹ Estas mutaciones sin sentido, en el dominio extracelular del receptor, afectan tanto su tráfico como su plegamiento y conducen a pérdida de la función normal más que a ganancia de función, lo que hace que la patogénesis del TRAPS sea un enigma.^{8,21}

En algunos pacientes con TRAPS se han encontrado otros mecanismos, por lo que se ha planteado la existencia de un mecanismo diferente que explique la inflamación observada en esta enfermedad. Esto ha conducido al desarrollo de otras teorías.¹⁶

La activación del factor nuclear kappa β (NK-kappa β), independientemente del TNF, también está involucrada en la patogénesis del TRAPS. Algunos hallazgos sugieren que, al menos en algunas mutaciones, la señal del TNFR1 procedente de la superficie

celular podría estar asociada con una ruta indirecta de activación del NK-kappa β , que no involucra la activación del TNF.^{22,24} Recientemente, se ha comunicado que diferentes mutaciones en el TRAPS estimulan actividades distintas de algunas subunidades de la familia NK-kappa β , específicamente aquellas que resultan en actividad elevada de la subunidad p65 de este factor desencadenan la secreción incrementada de interleucina 8 (IL-8), mientras que las que aumentan la actividad de la subunidad c-Rel, dan lugar a un incremento en la secreción de IL-1 e IL-12.²⁴ Además de este mecanismo, la supervivencia celular y la inflamación mediada por el TNF puede resultar de vías adicionales como las de transducción de señales de las proteínas quinasas inducidas por mitógenos (MAPK, del inglés *mitogen-activated protein kinase*).

Por ejemplo, se sabe que la vía MAPK p38 es importante en la respuesta celular a estímulos inflamatorios y al estrés medioambiental y recientemente ha estado ligada a la fisiopatología de varias enfermedades, incluido el TRAPS, por lo que las anomalías encontradas en dicha enfermedad podrían resultar de señales del TNFR1 independientes de ligando.²¹ Además, el mal plegamiento de estas quinasas es el responsable del almacenamiento intracelular del TNFR1 mutado dentro del RE, ya que esta es una proteína mal plegada, que no puede ser transportada a la superficie de la célula, donde podría activar señales estimuladoras o inducir estrés intracelular, o tal vez la activación del inflamasoma.^{8,17,18}

Alternativamente, la activación de MAPK manejada en el TRAPS podría a su vez ser inducida indirectamente a través de otros mediadores que incluyen las especies reactivas de oxígeno (ERO) mitocondriales, las cuales pueden sostener la señal MAPK mediante la inactivación de MAPK fosfatasa.²⁵ La activación de las MAPK es posteriormente incrementada por la estimulación a través de receptores tipo *toll*, lo que contribuye también a la producción de citocinas mediadoras de la inflamación. Se ha especulado acerca de que estos eventos actúan como un mecanismo suplementario para el fenotipo del TRAPS.^{9,21,26,27} Se ha encontrado que las ERO están elevadas en las células inmunes procedentes de pacientes con este síndrome, las cuales son responsables de la capacidad oxidativa incrementada y de la producción de citocinas proinflamatorias, al perpetuar la producción de IL-1 mediante la activación del inflamasoma NLRP3.^{6,28} (por sus siglas en inglés: *NOD-like receptor family pyrin domain containing 3*), el cual es un complejo multiproteico crucial en la respuesta inmune innata a la infección y al estrés celular, a través del cual se produce la maduración de citocinas proinflamatorias, pro-IL-1 β y pro-IL-18. La activación no regulada de este complejo en respuesta a estímulos (endógenos o exógenos) no patogénicos puede conducir a enfermedades graves.³⁰⁻³² Evidencias tempranas sugieren que el uso de drogas anti-IL-1 como la anakinra muestra resultados alentadores en el tratamiento de los pacientes con TRAPS, lo que apoya la idea de que la IL-1 podría participar en la amplificación de las vías proinflamatorias en estos enfermos. Otro candidato potencial es la IL-6, la cual también podría inducir la activación de citocinas y se ha encontrado elevada en células mononucleares de pacientes con ciertas mutaciones TRAPS en respuesta a la estimulación proinflamatoria.^{24,32}

Por último, otro mecanismo propuesto guarda relación con la autofagia, la cual evita el daño celular mediante la eliminación de proteínas mutantes mal plegadas que se acumulan bajo diferentes condiciones patológicas. La regulación negativa de la autofagia incrementa la respuesta inflamatoria, por lo que representa un posible evento patogénico común a un número de DAI, entre los que se encuentra el TRAPS.³³ Estudios previos sugieren que el daño mitocondrial puede ser una causa de activación del inflamasoma NLRP3 y la autofagia son importantes como regulador intrínseco del macrófago de este inflamasoma.³⁴ Recientemente, la autofagia selectiva de la mitocondria, denominada mitofagia ha surgido como proceso central en el mantenimiento de la homeostasis mitocondrial, lo que conduce a la prevención de la hiperinflamación desencadenada por la activación del inflamasoma NLRP3.³¹

Los estudios realizados han demostrado que las mutaciones en el gen TNFRSF1A no solo inducen la retención citoplásmica del receptor, sino que además provocan defectos en la inducción de la apoptosis inducida por el TNF y disminución del NK- β , por lo que el deterioro de la autofagia parece ser un mecanismo importante en la patogénesis del TRAPS, que contribuye a la inflamación característica de esta enfermedad.^{22,33,35}

RELACIÓN DE ALGUNAS MUTACIONES CON LA PATOGÉNESIS DEL TRAPS

Un estudio genético realizado recientemente entre pacientes japoneses con TRAPS reveló que la variante genética más común fue la T61L (49 % de los casos), la cual además se identificó en 8 de 363 controles sanos, pero su significado patogénico aún no está esclarecido. Los defectos en los residuos de cisteína y la variante T50M se asociaron con expresión disminuida del receptor en la superficie celular. Es de destacar que esta mutación interrumpe un residuo de treonina altamente conservado, el cual está asociado con una unión de hidrógeno intracatenaria. También se ha predicho que otras mutaciones no cisteína interrumpen la estructura secundaria del receptor, por lo que se alteran las características de unión al TNF o el plegamiento de la proteína.³⁶

En pacientes con TRAPS que tienen la mutación C73R en el receptor se han comunicado niveles elevados de TNFRSF1 en la superficie celular, en ausencia de estímulos proinflamatorios. Como dicha mutación no da lugar a defectos en el desprendimiento del TNFR1, este hecho condujo a los autores a especular que podría más bien resultar en un fallo para retener al receptor dentro del aparato de Golgi. Además de todas las mutaciones encontradas en el TRAPS, solo la C73R tuvo una penetrancia completa.³⁷

Greco y colaboradores, en fecha reciente identificaron una nueva mutación en el gen TNFRSF1A denominada C.262t> C; 559P, en el residuo 88 de la proteína madura, en un paciente con TRAPS. La nueva mutación produjo un tráfico celular defectuoso y la activación constitutiva del TNFR1. Dicha mutación también determina la activación constitutiva de la vía de la IL-1R, la inhibición de la apoptosis y la activación persistente e incrementada del factor NF- κ B, así como la secreción de citocinas en respuesta a la estimulación con IL-1 β .³⁸

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El TRAPS está caracterizado por episodios recurrentes de fiebre e inflamación localizada. La presentación clínica de esta enfermedad puede ser variable en términos de duración de los ataques febriles, la periodicidad y las manifestaciones que le acompañan.³⁹ Entre los factores desencadenantes de los episodios se encuentran el estrés físico, el psicológico, la ovulación y la menstruación.⁵

La edad media de comienzo de los síntomas es a los 3 años (edad preescolar), sin embargo, también se han descrito casos de comienzo en la edad adulta, aún en la 6ta. década de la vida.^{14,40} Los ataques son más prolongados que en otros SHFP, con una duración de hasta 3 semanas y se repiten cada 4-6 semanas, con períodos de exacerbación, pero algunos pacientes refieren una sintomatología persistente, sin claros intervalos asintomáticos. Las crisis son precedidas por ciertos pródromos como la cefalea, el edema periorbitario, malestar general o un dolor muscular profundo, de

comienzo progresivo, el cual se incrementa durante 2-3 días hasta alcanzar una intensidad determinada, para luego disminuir progresivamente.^{5,41} La fiebre, que siempre está presente en los niños, puede faltar en los adultos. El síntoma más diferenciado del TRAPS es la mialgia que puede afectar solo a un área corporal de forma característica y aumentar o disminuir en intensidad con el paso de los días. Cuando esta afecta al área correspondiente a una articulación puede haber derrame articular y contractura periarticular transitoria, así como también del miembro afectado.^{41,42}

La fiebre típicamente dura de 1-3 semanas.^{39,43} Una de las manifestaciones más típicas es la ocurrencia de un *rash* migratorio en piel debido a una fascitis monocítica, que algunos autores describen como una placa eritematosa focal, que simula la erisipela, situada sobre el área de mialgia, que durante el proceso inflamatorio se desplaza de forma centrífuga y puede llegar a tener varios centímetros de diámetro. Son dolorosas a la palpación, calientes y palidecen a la presión. Pueden adquirir otras formas diferentes como: eritema generalizado, lesiones urticarianas, placas serpinginosas, celulitis, paniculitis y otras. Tienen un típico patrón migratorio, con distribución distal-proximal. Esta manifestación es tan característica del TRAPS que cuando se presenta, aún en ausencia de otras manifestaciones debe promover el análisis genético.^{8,13,39,41-43}

El dolor abdominal es frecuente; se presenta hasta en el 92 % de los enfermos y es debido a inflamación de la cavidad peritoneal y de los músculos de la pared abdominal, pero usualmente es menos intenso que el que se presenta en los pacientes con FMF.^{5,43}

Otras manifestaciones digestivas descritas son: vómitos, estreñimiento y fenómenos de oclusión o pseudocclusión intestinal.^{41,42} Algunos enfermos han sido intervenidos quirúrgicamente por un abdomen agudo que puede ser motivado por una peritonitis inflamatoria estéril.^{5,45}

Las manifestaciones oculares son muy frecuentes y aparecen en más del 80 % de los casos estudiados. Estas pueden observarse en forma de conjuntivitis, uveítis, edema o dolor periorbitario (uni o bilateral), este último puede aparecer en forma prodrómica. El edema periorbitario es considerado como un signo patognomónico de la enfermedad.^{5,41,42,46}

La inflamación de las serosas es una característica común de los pacientes con TRAPS, la cual usualmente ocurre en forma de poliserositis.^{5,13,44} En una larga serie de casos reportados se describió en aproximadamente el 27 % de los enfermos la presencia de pericarditis o de pleuritis.^{43,45,46} Otros investigadores han encontrado pericarditis idiopática recurrente como la única manifestación clínica del TRAPS. Esta asociación se ha comunicado hasta en el 6-10 % de los casos. Una historia familiar positiva para pericarditis o para síndrome de fiebre periódica, una pobre respuesta a la colchicina y recurrencia de los ataques después de 1 año de iniciado dicho tratamiento, así como la necesidad de utilizar agentes inmunosupresores deben hacer sospechar la presencia de mutaciones en el gen TNFRS1A en pacientes con pericarditis recurrente.^{47,48}

Existen otras manifestaciones de la enfermedad menos frecuentes, como las adenopatías, que pueden presentar una distribución difusa o estar localizadas en la región cervical, el dolor torácico, de causa reumática o pleurítica (por afectación pleural o de los músculos intercostales), presentes en el 57 % de los casos y la diarrea o el dolor testicular o escrotal que pueden aparecer, pero su frecuencia es baja.^{43,44,47}

Los episodios inflamatorios recurrentes, a lo largo de los años, llevan a la aparición de amiloidosis secundaria, la complicación más grave del TRAPS, que puede aparecer en el 25 % de los casos. Por lo general, es el riñón el primer órgano afectado y su signo más precoz es la presencia de proteinuria.^{5,46,49}

RELACIÓN DE LAS MUTACIONES CON EL FENOTIPO DEL TRAPS

Hasta la fecha cerca de 145 variantes de secuencia que pueden producir el desarrollo de la enfermedad se han relacionado con el TRAPS. La relación entre las mutaciones y el fenotipo de la enfermedad no está bien esclarecida, debido a la existencia de una gran heterogeneidad entre las diferentes mutaciones, así como entre los pacientes con la misma mutación.⁵⁰ La mitad de las mutaciones relacionadas con la enfermedad dan lugar a sustituciones de aminoácidos en los dominios ricos en cisteína del receptor TNF maduro, lo que origina cambios en la estructura terciaria de este. Estas mutaciones muestran mayor penetrancia con un fenotipo y un curso más grave de la enfermedad. Por el contrario, mutaciones como la R92Q y la P46L se asocian con menor penetrancia y un curso clínico más leve.^{3,5} En un estudio reciente se observó que las mutaciones de baja penetrancia en el gen TNFRSF1A pueden ser detectadas en cerca del 6 % de los pacientes con pericarditis recurrente.⁴⁸

Resulta interesante que una comparación realizada entre pacientes con mutaciones de alta penetrancia con otros de penetrancia baja reveló que estos últimos tienen una enfermedad de comienzo más demorado, con baja incidencia de los síntomas y signos más típicos como por ejemplo el *rash* migratorio en piel, la miositis y el edema periorbitario.⁵¹

Entre las mutaciones del gen TNFRSF1A descritas, la mutación R92Q heterocigótica de baja penetrancia es la más frecuentemente encontrada en los pacientes con TRAPS y pericarditis idiopática aguda. Aproximadamente el 25 % de los pacientes con TRAPS presentan mutaciones que involucran residuos de cisteína y están asociadas con un fenotipo más grave de la enfermedad y un riesgo elevado del desarrollo de amiloidosis renal, por lo general manifestada como proteinuria como primer signo de esta complicación.^{52,53}

Otras mutaciones no estructurales y de baja penetrancia, por ejemplo, P46L y R92Q pueden predisponer a la inflamación en respuesta a estímulos no específicos, o sea, se asocian a un fenotipo autoinflamatorio, pero raramente se observa un curso crónico de la enfermedad en estos pacientes. Su verdadero significado clínico es ampliamente debatido.^{54,55} No obstante, se ha planteado que algunas mutaciones se asocian con formas más leves de la enfermedad. Por ejemplo, la sustitución R92Q en la mayoría de los casos conlleva a un curso mucho más leve del TRAPS que aquellos pacientes con mutaciones estructurales del gen, con un alto porcentaje de resolución espontánea y evidente mejoría de los episodios de fiebre recurrente.⁵²

Se ha comunicado en los pacientes con TRAPS un riesgo incrementado de enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis y el infarto agudo de miocardio. En este sentido se encontró relación entre el hallazgo de una nueva mutación, la V173D en una familia australiana, donde 2 miembros desarrollaron daño cardiovascular agudo (ataque fatal al corazón y trombosis arterial periférica) debido a un posible mecanismo aterogénico de la mutación.⁵⁶

Cosan F y colaboradores reportaron el hallazgo de una nueva mutación en el gen TNFRSF1A, la C29R heterocigótica, en una paciente de 47 años, de origen turco, con TRAPS, quien desde su infancia padecía ataques recurrentes de fiebre, *rash* urticariano, conjuntivitis, artralgia, mialgia, dolor abdominal, dolor torácico, cefalea, fatiga y respuesta de fase aguda muy elevada.⁵⁷

Se ha descrito una mutación V20A en el gen TNFRSF1A que provocó la aparición de síntomas gastrointestinales periódicos como náuseas, vómitos, diarrea y fatiga extrema, sin otras manifestaciones más características del TRAPS, es decir, estuvieron ausentes la fiebre, artralgias o lesiones cutáneas en dichos pacientes.⁵⁸

TRAPS Y SU ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES

Es bien conocido que los DAI pueden sobrelaparse. Salsburg y colaboradores encontraron que una mutación en el gen TNFR1 no descrita anteriormente, responsable de los síntomas del TRAPS, provocaba a la vez síntomas del HIDS.⁵⁹ De igual manera se describió un paciente con una mutación en el gen del TRAPS y otra en el gen causante de la FMF cuya enfermedad autoinflamatoria, desde el punto de vista fenotípico, resultó una mezcla de ambas entidades.⁶⁰

El TRAPS comparte algunas manifestaciones clínicas con la FMF, el más común DAI de herencia autosómica recesiva, tales como la fiebre y el rash cutáneo. Nonaka y colaboradores reportaron el primer caso conocido de asociación entre estas dos enfermedades en una paciente de 54 años de edad que padecía de lupus eritematoso sistémico (LES), la cual presentaba episodios febriles recurrentes, artritis *yrash* en piel. La respuesta incompleta de la fiebre a la colchicina hizo sospechar la presencia de TRAPS. Las pruebas genéticas revelaron una mutación T611 heterocigótica en el gen TNFRSF1A que codifica para el receptor del TNF y es responsable del TRAPS. A esta paciente se le diagnosticó FMF sobrelapada con TRAPS además de su enfermedad de base, el LES.⁶¹

En fecha reciente, se reportó un paciente que padecía TRAPS, en el cual se encontró una mutación homocigótica tipo R92Q que presentó cuadro de fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenitis, síntomas que son característicos de PFAPA (por sus siglas en inglés, *periodicfever, aphthousstomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*).⁶²

También se ha comunicado que la señalización del TNF está implicada en la fisiopatología de la esclerosis múltiple (EM). La mutación R92Q en el gen TNFR1 es un factor de riesgo genético para el desarrollo de esta enfermedad. Se han descrito pacientes con EM y dicha mutación, que además presentan síntomas de TRAPS, es decir, que esta mutación parece ser un factor de riesgo genético para ambas enfermedades. Una alteración en la señalización TNF-TNFR1 conllevaría a un incremento de las señales proinflamatorias y el fenotipo clínico final estaría determinado por otros factores genéticos o ambientales aún no identificados.^{63,64}

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico del TRAPS lo más importante es el análisis genético, ya que no existen exámenes de laboratorio que sean específicos del síndrome; aunque hay muchos pacientes que presentan todas las características clínicas de la enfermedad, en los que no se ha encontrado ninguna de las mutaciones descritas.^{5,14,65}

Durante los episodios existe una intensa reacción de fase aguda, con incremento de la proteína C reactiva y de la proteína sérica del amiloide. Puede encontrarse además anemia, neutrofilia, desviación izquierda y un aumento de la velocidad de sedimentación; estas alteraciones tienden a disminuir durante los períodos en que el paciente está libre de síntomas.^{5,14,66}

Aunque los SHFP, incluido el TRAPS, comienzan principalmente en la infancia temprana, no debe descartarse el diagnóstico únicamente por la edad del paciente, ya que se han comunicado casos diagnosticados en la edad adulta.^{13,38}

Las lesiones cutáneas tan características del TRAPS, descritas como dolorosas debido a la mialgia subyacente, tampoco muestran un patrón histológico específico del síndrome. El hallazgo más característico es la presencia de un infiltrado dérmico perivascular, compuesto por linfocitos y monocitos, que desde el punto de vista inmunohistoquímico consiste en células positivas para los marcadores CD3, CD4, CD8 y CD68 y negativas para CD20 y CD79a.^{5,64,67} No obstante, los hallazgos cutáneos son de particular importancia en el TRAPS, ya que pueden brindar una orientación diagnóstica de la enfermedad.⁶⁷

Por último, se debe tomar en consideración para el diagnóstico que este síndrome puede asociarse a otras enfermedades y que ya se han descrito casos en los que la única manifestación fue la presencia de una pericarditis recurrente.^{5,47,56-59}

TRATAMIENTO

La complejidad de la patogénesis del TRAPS se sugiere por la cantidad de tipos diferentes de tratamiento que se han utilizado en el manejo de estos pacientes.⁵ Los esteroides, en dosis mayores que 20 mg/d han sido útiles para controlar los síntomas clínicos a corto plazo, pero con resultados variables; su efecto puede potenciarse con la colchicina, cuyo uso en los períodos asintomáticos podría reducir el riesgo de amiloidosis. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se utilizan para atenuar los síntomas y en casos de aparición de tolerancia o dependencia al tratamiento con esteroides.³⁶

La identificación de mutaciones en TNFRSF1A como causa genética del TRAPS coincidió con el amplio uso de agentes biológicos en Medicina y surgió la posibilidad de que el bloqueo del TNF podría representar potencialmente la principal arma terapéutica en el TRAPS, lo que abre nuevas elecciones de tratamiento para esta compleja enfermedad. La terapia anti-TNF en el TRAPS se ha basado en el uso del etanercept, una proteína de fusión humana TNFR (p75)-Fc que comprende 2 receptores unidos por un fragmento Fc de la IgG1. Se administra en dosis de 25 mg, 2 veces a la semana por vía subcutánea (sc) y ha permitido acortar la duración y frecuencia de los brotes con una disminución de las dosis de esteroides a utilizar.^{5,13} Sin embargo, se ha descrito una disminución en la respuesta con el decursar del tiempo, lo cual puede deberse a una acción no específica del etanercept en el TRAPS; su eficacia puede reflejar propiedades antiinflamatorias "genéricas".⁵

Se comunicó el caso de una paciente de 14 años de edad, con TRAPS que mantuvo fiebre periódica, dolor abdominal y elevación de marcadores inflamatorios durante 2 años, que después de una respuesta parcial al tratamiento esteroideo, respondió dramáticamente al etanercept, y que permaneció libre de síntomas durante un período de 2 años con dicho tratamiento.¹²

Mientras que el etanercept ha demostrado ser útil en la prevención de los brotes de la enfermedad y para el tratamiento de la amiloidosis en algunos pacientes, los

anticuerpos monoclonales (Ac Mo) anti-TNF (adalimumab, infliximab) se han asociado a un agravamiento del síndrome, ya que paradójicamente pueden inducir respuestas inflamatorias.^{3,5,68,69} No obstante, se han reportado en la literatura pacientes con respuesta muy satisfactoria al tratamiento con infliximab.⁷⁰

El tocilizumab, un Ac Mo humanizado que se une al receptor celular para IL-6 ha sido efectivo en algunos pacientes. Con dicho tratamiento se consiguió abortar un brote agudo y prevenir nuevos brotes, a pesar de que se mantuvieron elevados los niveles de IL-1a y de IL-8.⁷¹

Se ha observado que un significativo grupo de enfermos necesitan cambiar a la terapia anti-IL-1 β , con el uso de agentes biológicos como la anakinra, un antagonista recombinante del receptor de IL-1 que produce bloqueo del receptor y reduce por tanto la actividad de las IL-1 α y 1- β . Se administra en dosis de 1-2 mg/kg/día por vía sc. Dosis estándar: 100 mg/24 h en adultos y 1 mg/kg/24 h en niños.^{49,72} Este agente ha mostrado resultados alentadores para el tratamiento del TRAPS, sobre todo en aquellos pacientes que no tuvieron buena respuesta al etanercept, con respuesta dramática en un caso familiar de TRAPS con angioedema migratorio recurrente como manifestación cutánea³⁹ y muy buena respuesta en un paciente con amiloidosis AA.⁴⁹

La sospecha clínica apoyada por el diagnóstico molecular representa una nueva perspectiva en relación al tratamiento y pronóstico de estos pacientes.⁷³

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Cantarini L. The hereditary Autoinflammatory disorders uncovered. *Autoimmun Rev.* Sept 2014;13(9):892-900.
2. Cantarini L, Lopalco G, Cattalini M, Vitale A, Galeazzi M. Interleukin-1: Ariadne's Thread in Autoinflammatory and Autoimmune Disorders. *Isr Med Assoc J.* 2015 Feb;17(2):93-7.
3. Meiorin SM, Espada G, Rose C. Enfermedades Autoinflamatorias en pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2013;111(3):237-43.
4. Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory diseases with periodic fevers. *Curr Rheumatol Rep.* 2017 Jul;19(7):41. doi: 10.1007/s11926-017-0670-8.
5. Aguado-Gil L, Irrarrazabal-Armendáriz I, Pretel-Irazabal M. Novedades en el diagnóstico y tratamiento del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(7):612-22.
6. Rigante D, Lopalco G, Vitale A, Lucherini OM, De Clemente C, Caso F, et al. Key facts and hot spots on tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Clin Rheumatol.* 2014 Sep;33(9):1197-207. doi: 10.1007/s10067-014-2722-z.
7. Mulley J, Saar K, Kewitt G, Rüschenhoff F, Phillips H, Colley A, et al. Gene Localization for an autosomal dominant familial periodic fever to 12p23. *Am J Human Genet.* 1998 Apr;62(4):884-9.
8. López Montesinos B. Síndromes hereditarios de fiebre recurrente. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:203-10.

9. Cattalini M, Soliani M, Lopalco G, Rigante D, Cantarini L. Systemic and organ involvement in monogenic autoinflammatory disorders: a global review filtered through internists lens. *Intern Emerg Med*. 2016 Sep;11(6):781-91.
10. Negm OH, Mannsperger HA, McDermott EM, Drewe E, Powell RI, Tood I, et al. A pro-inflammatory signalome is constitutively activated by C33Y mutant TNF Receptor 1 in TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *Eur J Immunol*. 2014 Jul;44(7):2096-110.
11. Lainka E, Neudorf U, Lohse P, Timmann C, Stojanov S, Huss K, et al. Incidence of TNFRSF1A mutations in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Rheumatol Oxford*. 2009 Aug;48(8):987-99.
12. Chen YJ, Yu HH, Yang YH, Lee WI, Chiang BL. Recurrent abdominal pain as the presentation of tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS) in a Asian girl: a case report and review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014 Dec;47(6):550-4.
13. Clementi A, Cruz DN, Granada A, Virzi GM, Battaglia G. Secondary amyloidosis in a patient carrying mutations in the familial Mediterranean fever (FMF) and tumour necrosis factor receptor-1 syndrome (TRAPS) genes. *Clin Kidney J*. 2013 Dec;6(6):613-17.
14. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, Gilbertson JA, Bybee A, Russell TL, et al. AA Amyloidosis complicating the hereditary periodic syndromes. *Arthritis Rheum*. 2013 Apr;65(4):1116-21.
15. Campbell L, Raheem I, Malemud CJ, Askari AD. The relationship between NALP3 and autoinflammatory syndromes. *Int J Med Sci*. 2016 May;17(5). pii:E725. doi:10.3390/ijms17050725.
16. Turner MD, Chaudry A, Nedjai B. Tumor necrosis factor receptor trafficking dysfunction open the TRAPS door to pro-inflammatory cytokine secretion. *Biosci Rep*. 2012 Apr 1;32(2):105-12.
17. Cantarini L, Lucherini OM, Muscari I, Frediani B, Galeazzi M, Brizi MG, et al. Tumor necrosis factor receptor - associated periodic syndrome (TRAPS): state of the art and future perspectives. *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(1):38-43.
18. Petterson T, Kantonen J, Matikainen S, Repo H. Setting up TRAPS. *Ann Med*. 2012;44(2):109-18.
19. Rebelo SL, Bainbridge SE, Amel-Kashipaz MR, Radford PM, Powell RJ, Tood I, et al. Modeling of tumor necrosis factor receptor superfamily 1A mutants associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome indicates isfolding consistent with abnormal function. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2674-87.
20. Lobito AA, Kimberley FC, Muppidi JR, Komarow H, Jackson AJ, Hull KM, et al. Abnormal disulfite-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). *Blood*. 2006 Aug 15;108(4):1320-7.
21. 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 USA 2010 May 25;107(21):9801-6.
22. Yousaf N, Gould DJ, Aganna E, Hammond L, Mirakian RM, Turner MD, et al. Tumor necrosis factor receptor 1 from patients with tumor necrosis factor receptor - associated periodic syndrome interacts with wild-type tumor necrosis factor receptor 1 and induces ligand-independent. Arthritis Rheum. 2005 Sep;52(9):2906-16.
23. Huggins ML, Radford PM, McIntosh RS. Shedding of mutant tumor necrosis factor receptor superfamily 1A associated with tumor necrosis factor - associated periodic syndrome (TRAPS): differences between cell types. Arthritis Rheum. 2004 Aug;50(8):2651-9.
24. Nedjai B, Hitman GA, Church LD, Minden K, Whiteford ML, McKu S, et al. Differential cytokine secretion resulting from p65 and c-Rel/NF-kappa β subunit signalling in peripheral blood mononuclear cells of TNFR-associated periodic syndrome patients. Cell Immunol 2011 Mar 1;268(2):55-9.
25. Kamata H, Honda S, Maeda S, Chang L, Hirata H, Karin M. Reactive oxygen species promote TNF alpha-induced death and sustained JNK activation by inhibiting MAP kinase phosphatases. Cell. 2005 Mar 11;120(5):649-61.
26. Dickie LJ, Aziz AM, Savic S, Lucherini OM, Cantarini L, Geiler J, et al. Involvement X-box binding protein 1 and reactive oxygen species pathways in the pathogenesis of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Ann Rheum Dis. 2012;71(12):2035-43.
27. Tsukamoto H, Ueda N, Horiuchi-T. Progress in classification and treatment for TNF receptor-associated periodic syndrome. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2011;34(5):361-8.
28. Bulua AC, Simon A, Maddipati R, Pelletier M, Park H, Kim Y, et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR-1-associated periodic syndrome (TRAPS). Exp Med. 2011 Mar 14;208(3):519-33.
29. Elliott EI, Sutterwala FS. Initiation and perpetuation of NLRP3 inflammasome activation and assembly. Immunol Rev. 2015 May;265(1):35-52.
30. Abderrazak A, Syrovets T, Couchie D, El Hadri K, Friguet B, Simmet T, et al. NLRP3 inflammasome: from a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases. Redox Biol. 2015;4:296-307. Doi: 10.1016/j.redox.2015.01.008.
31. Kim MJ, Yoon JH, Ryu JH. Mitophagy: a balance regulator of NLRP3 inflammasome activation. BMB Rep. 2016 Jul 20. Pii: 3616.
32. Russo RA, Katsicas MM. Autoinflammatory diseases. Medicina (B Aires). 2016;76(3):166-72.
33. Bachetti T, Ceccherini I. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome as a model linking autophagy and inflammation in protein aggregation diseases. J Mol Med (Berl). 2014 Jun;92(6):583-94.

34. Zhong Z, Sánchez-López E, Karin M. Autophagy, NLRP3 inflammasome and auto-inflammatory immune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jul-Aug;34(4 Suppl 98):12-6.
35. Bachetti T, Chiesa S, Castagnola P, Bani D, Di Zanni E, Omenetti A, et al. Autophagy contributes to inflammation in patients with TNFR-associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):1044-52.
36. Ueda N, Ida H, Washio M, Miyahara H, Tokunaga S, Tanaka F, et al. Clinical and genetic features of patients with TNFRSF1A variants in Japan. Findings of a nation wide survey. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jun 22. doi: 10.1002/art.39793.
37. Nedjai B, Hitman GA, Yousaf N, Chernajovsky Y, Stjernberg S, Petterson T, et al. Abnormal tumor necrosis factor receptor 1 cell surface expression and NF-kappa β activation in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):273-83.
38. Greco E, Aita A, Galozzi P, Gava A, Sfriso P, Negm OH, et al. The novel S59P mutation in the TNFRSF1A gene identified in an adult onset TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) constitutively activates NF- κ b pathway. *Arthritis Res Ther*. 2015 Apr 3;17:93. doi: 0.1186/s13075-015-0614-7.
39. Cattalini M, Meini A, Monori P, Gualdi G, Arisi M, Pelucchi F, et al. Recurrent migratory angioedema as cutaneous manifestation in a familial case of TRAPS: dramatic response to Anakinra. *Dermatol Online J*. 2013 Nov 15;19(11):204-5.
40. Rigante D, Lopalco G, Vitale A, Lucherini OM, De Clemente C, Caso F, et al. Key facts and hot spots on tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep;33(9):1197-207.
41. Radhakrishna SM, Grimm A, Broderick L. Novel mutation identified in severe early-onset tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a case report. *BMC Pediatr*. 2017 Apr 20;17(1):108. doi: 10.1186/s12887-017-0856-2.
42. Modesto C, Aróstegui JI, Yagüe J, Arnal C. Qué es lo que debo hoy saber sobre los síndromes autoinflamatorios? *Semin Fun Esp Reumatol*. 2007;8(1):34-44.
43. Khabazi A, Maralani M, Andalib S, Sakhinia E. A novel TNFRSF1A gene mutation in a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2016 Oct; pii. S 1658-3876(16)30064-4. doi: 10.1016/j.hemonc.2016.09.001.
44. Magnotti F, Vitale A, Rigante D, Lucherini OM, Cimaz R, Muscari I, et al. The most recent advances in pathophysiology and management mutation in a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2016 Oct 19; pii. S 1658-3876(16)30064-4. doi: 10.1016/j.hemonc.2016.09.001.
45. Tarantino G, Esposito S, Andreozzi L, Bracci B, D'Errico F, Rigante D. Lung involvement in children with hereditary autoinflammatory disorders. *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 15;17(12):pii:E2111.

46. Celebi-Tayfur A, Bilginer Y, finetti M, Gattorno M, Ozen S. Different Presentations in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome mutations: report of two cases. *Turk J Pediatr.* 2013 Jan-Feb;55(1):78-81.
47. Cantarini L, Lucherini OM, Baldari CT, LaghiPasini F, Galeazzi M. Familial clustering of recurrent pericarditis may disclose tumor necrosis factor receptor- associated periodic syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 May-Jun;28(3):405-7.
48. Cantarini L, Lucherini OM, Brucato A, Barone L, Cumetti D, Lacoconi F, et al. Clues to detect tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis: results of a multicentre study. *Clin Res Cardiol.* 2012 jul;101(7):525-31.
49. Gentileschi S, Rigante D, Vitale A, Sota J, Frediani B, Galeazzi M, et al. Efficacy and safety of anakinra in tumor necrosis factor receptor-associated syndrome (TRAPS) complicated by several renal failure: areport after long-term follow-up and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2017 Jul;36(7):1687-1690. doi: 10.1007/s10067-017-3688-4.
50. Savic S, Dickie LJ, Battelino M, McDermott MF. Familial Mediterranean fever and related periodic fever syndrome/autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 Jan;24(1):103-12.
51. Cantarini L, Lucherini OM, Vitale A, Sabadini L, Brizi MG, Frediani B, et al. Expanding spectrum of TNFRSF1A gene mutations among patients with Idiopathic recurrent acute pericarditis. *Intern Med J.* 2013 Jun;43(6):725-7.
52. Ruiz-Ortiz E, Iglesias E, Soriano A, Buján-Rivas S, Español-Rego M, Castellanos-Moreira R, et al. Disease phenotype and out come depending on the age at disease onset in patients carrying the R92Qlow-penetrance variant in TNFRSF1A gene. *Front Immunol* 2017. Mar 27;8:299.doi: 10.3389/fimmu.2017.00299.
53. Esatoglu SN, Hatemi G, Ugurlu S, Gokturk A , Tascilar K, Ozdogan H. Long-term follow-up of secondary amyloidosis patients treated withnecrosis factor inhibitor therapy: A STROBE-compliant observation al study. *Medicine (Baltimore).* 2017 Aug;93(34):e7859. doi: 10.1097/MD.0000000000007859.
54. Ravent N, Rovaghe S, Dodé C, Bienvenu J, Stirnemann J, Lévy P. et al. Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumour necrosis factor super-family 1A gene. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sept;65(9):1158-62.
55. Cantarini L, Rigante D, Merlini G, Vitale A, Caso F, Lucherini OM, et al. The expanding espectrum of low-penetrance TNFRSF1A gene variants in adults presenting with recurrent inflammatory attacks: clinical manifestations and long- term follow-up. *Semin Arthritis Rheum* 2014. Jun;43(6):818-23.
56. Stojanov S, Dejaco C, Lohse P, Hass K, Dufner C, Belohradelky BH, et al. Clinical and functional characterization of a novel TNFRSF1A c.605>A/V173D cleavage site mutation associated with tumour necrosis factor associated periodic syndrome (TRAPS), cardiovascular complications and excellent response to etarnecept treatment. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(9):1292-8.

57. Cosan F, Yazici A, Yilmazer B, Gul A, Ustek D, Cefle A. A novel TNFRSF 1 gene mutation in a Turkish family: a report of three cases. *Clin Rheumatol*. 2013 Mar;32 Suppl 1:S83-5.
58. Yoao 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 Jun;17(6):1445-6.
59. Saulsbury FT, Remmers EF, Aksentijevich IA. Novel mutation in TNFRSF1A associated with overlapping features of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and hiper-IgD syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jan;28(1):94-6.
60. Granel 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 Jul-Aug;25(4 Suppl 45):S93-5.
61. Nonaka F, Migita K, Iwasaki K, Shimizu T, Kawakami A, Yasunami M, et al. Overlap syndrome between Familial Mediterranean fever and tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome in a lupus patient. *Tohoku J Exp Med*. 2014;233(2):73-7.
62. Celebi-Tayfur A, Bilginer Y, Finetti M, Gattorno M, Ozen S. Different presentations in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome mutations: report of two cases. *Turk J Pediatr*. 2013 Jan-Feb;55(1):78-81.
63. Goris A, Fockaert N, Cosemans L, Clysters K, Nagels G, Bornen S, et al. TNFRSF1A coding variants in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2011 Jan;235(1-2):110-2.
64. 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 Res*. 2012 Jan;39(1):117-21.
65. Hosoya T, Mizoguchi F, Hasegawa H, Miura K, Koike R, Kubota T, et al. A case presenting with the clinical characteristics of tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) without TNFRSF1A mutations successfully treated with Tocilizumab. *Inter Med*. 2015;54(16):2069-72. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3371.
66. Ida H. Diagnosis and clinical examination of autoinflammatory syndrome. *Rinsho Byori*. 2015 May;63(5):598-604.
67. Schmaltz R, Vogt T, Reichrath J. Skin manifestation in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *Dermatoendocrinol*. 2010 Jan;20(1):26-9.
68. Drewe E, Powell RJ, McDermott EM. Comment on: Failure of anti-TNF therapy in TNF receptor 1-associated periodic syndrome (TRAPS). *Rheumatology*. 2007 Dec;46(12):1865-6.
69. Nedjai B, Timan 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 Feb;60(2):619-25.

70. Krelbaum 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 Aug 1;37(8):1780-2.

71. Akasbi N, Sovfoo MS. Successful treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with tocilizumab: A case report. *Eur J Rheumatol.* 2015 Mar;2(1):35-6.

72. Antón J. Síndromes periódicos asociados acriopirina. *Protocdiegn ter Pediatr.* 2014;1(217):211-7.

73. Ozen S, DemirS. Monogenic periodic fever syndrome: Treatment options for the pediatric patient. *Paediatr Drugs.* 2017 Aug;19(4):303-11. doi: 10.1007/s40272-017-0232-6.

Recibido: 20 de diciembre de 2017.
Aprobado: 3 de noviembre de 2017.

Miriam Sánchez Segura. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, Cuba, CP 10800.
Correo electrónico: rhematologia@infomed.sld.cu