

## Revisión

# De la fiebre periódica a los síndromes autoinflamatorios

S. JIMÉNEZ TREVIÑO, E. RAMOS POLO

*Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias.*

### RESUMEN

En la consulta de Atención Primaria, el pediatra debe enfrentarse con relativa frecuencia con un niño con fiebre recurrente. La mayoría de las veces el diagnóstico es infecciones virales de repetición, pero detrás de este escenario se nos puede ocultar un síndrome autoinflamatorio. Los síndromes autoinflamatorios son un grupo de enfermedades caracterizado por inflamación recurrente o persistente, sin evidencia de etiología infecciosa o autoinmune. El retraso en el diagnóstico de estos cuadros es habitualmente la norma, y algunos de ellos tienen un regular pronóstico a largo plazo debido a la instauración de amiloidosis secundaria. La incidencia es baja, aunque está probablemente subestimada debido a la dificultad en el diagnóstico. Hay un grupo de síndromes autoinflamatorios en los que el síntoma guía es la fiebre periódica o recurrente, acompañada habitualmente de exantema cutáneo, dolor abdominal, artralgias o artritis y linfadenopatías. En esta revisión se describen estos cuadros, explicando de forma práctica cómo sospecharlos, diagnosticarlos y tratarlos.

**Palabras clave:** Fiebre recurrente; Síndrome febril periódico; Síndromes autoinflamatorios; Síndrome PFAPA.

### ABSTRACT

In the primary care consult, the pediatrician must face quite frequently with a child with recurrent fever. Most of the times the diagnosis is recurrent viral infections, but

behind this scenario an autoinflammatory syndrome might be missed. Autoinflammatory syndromes are a group of diseases characterised by recurrent or persistent inflammation, without an evidence of autoimmune or infectious etiology. The delay in the diagnosis in these diseases is important, and some of them have a poor longterm prognosis because of secondary amiloidosis. The incidence is low, but it is probable underestimated because of the difficulty in the diagnosis. There is a group of autoinflammatory syndromes in which the main symptom is periodic or recurrent fever, usually accompanied by skin rash, abdominal pain, arthralgias or arthritis and lymphadenopathy. In this paper we describe these entities, and summarize the way we can suspect, diagnose and treat these syndromes in a practical way.

**Key words:** Recurrent fever; Periodic fever syndrome; Autoinflammatory syndromes; PFAPA syndrome.

### INTRODUCCIÓN

En la consulta del pediatra de Atención Primaria y en las Urgencias de los Hospitales se atienden a una serie de pacientes que se etiquetan de "infecciones de repetición" y que ocultan los llamados "síndromes autoinflamatorios". Antes de llegar al diagnóstico de uno de estos cuadros, habitualmente el paciente pediátrico ha deambulado por varios médicos y ha recibido tratamientos ineficaces con múltiples antibióticos, innecesarios en casi todas las ocasiones.

La primera vez que se menciona un síndrome periódico en la literatura es en 1802, cuando Heberden describía

*Correspondencia:* Santiago Jiménez Treviño. Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. C/ Celestino Villamil s/n. 33006 Oviedo  
*Correo electrónico:* principevegeta@hotmail.com

© 2011 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

a un paciente que padecía un cuadro de ataques recurrentes consistentes en dolor abdominal, dolor torácico y en las extremidades. Desde entonces y hasta la inclusión por Kastner del término “síndromes autoinflamatorios” (SA)<sup>(1)</sup>, gracias a los avances en las bases genéticas y a los mejores conocimientos fisiopatológicos del sistema de la inflamación se van conociendo mejor estos cuadros, y lo que es más importante, con la aparición de la terapia biológica se están viendo resultados alentadores para el control de la inflamación y la evitación de secuelas tan temibles como la amiloidosis.

El objetivo de esta revisión es establecer una guía sobre cómo llegar al diagnóstico de estos cuadros, partiendo de un niño con cuadros de fiebre periódica, caracterizando posteriormente cada uno de los SA con una revisión de las terapias que poseemos para su tratamiento.

## ¿QUÉ ES UN SÍNDROME FEBRIL PERIÓDICO?

El concepto de fiebre periódica o recurrente, como sucede en la fiebre de origen desconocido, es arbitrario y no existe un acuerdo global. Se define como 3 o más episodios de fiebre de duración variable (desde unos días a varias semanas) en un período de 6 meses, separados por intervalos de tiempo de al menos una semana libres de síntomas. En la definición se excluye la recaída febril de una enfermedad previa conocida<sup>(2)</sup>. El diagnóstico diferencial incluye infecciones (bacterias, virus...), neoplasias (cáncer de colon, linfoma...), enfermedades autoinmunes (Still del adulto, enfermedad de Behçet, enfermedad de Crohn...), y los denominados síndromes autoinflamatorios, de los que hablaremos con más detenimiento posteriormente<sup>(3)</sup>.

Dentro de la fiebre periódica, es importante definir la regularidad de los episodios febriles:

- Hay algunos cuadros que dan intervalos muy regulares, predecibles, los padres incluso refieren que le va a tocar en un determinado día y suelen acertar. En el diagnóstico diferencial de estos cuadros entran muy pocas entidades, siendo el más frecuente el síndrome PFAPA (acrónimo en inglés de fiebre periódica, aftas, faringitis y adenopatías), que suele recurrir cada 21-28 días. Otros cuadros más raros en este grupo serían la neutropenia cíclica (cada 21-28 días) y la fiebre recurrente producida por *Borrelia* (cada 14-21 días).
- Existen otras entidades en que la fiebre no sigue un patrón tan exacto, pero en ocasiones (no casi siempre) sigue un intervalo regular, como son la fiebre mediterránea familiar (entre 7 y 28 días), el síndrome hiper IgD

**TABLA I.** DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA FIEBRE PERIÓDICA CON INTERVALOS IRREGULARES.

### 1. De origen infeccioso

- Virus:
  - Infecciones virales de repetición
  - Virus de Epstein-Barr
  - Parvovirus B19
  - Virus herpes simple
  - VIH
- Bacterias:
  - Infecciones bacterianas de repetición/Infección bacteriana oculta (excluir infección del tracto urinario)
  - Fiebre recurrente (*Borrelia*)
  - Meningococemia crónica
  - Absceso dental oculto
  - Brucelosis
  - Yersinia enterocolitica*
  - Micobacterias
- Parásitos:
  - Malaria

### 2. De causa inflamatoria/inmunológica:

- Enfermedad inflamatoria intestinal (habitualmente la enfermedad de Crohn)
- Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico
- Enfermedad de Behçet
- Síndromes autoinflamatorios:
  - Fiebre mediterránea familiar
  - HIDS
  - TRAPS
  - CAPS

### 3. Neoplasias:

- Linfomas

### 4. Otras causas:

- Fiebre de etiología desconocida
- Fiebre inducida por fármacos
- Fiebre de origen central
- Fiebre facticia

(cada 14-28 días) y la infección por virus de Epstein-Barr (entre 6 y 8 semanas).

- Cuando el intervalo es irregular o impredecible, el diagnóstico diferencial es ya muy amplio, siendo los cuadros a investigar los relacionados en la tabla I<sup>(2)</sup>.

Debemos tener claro que, dentro de todos estos diagnósticos diferenciales, probablemente el más frecuente es la infección vírica de repetición, por lo que inicialmente nuestro diagnóstico será éste.

Existen algunas claves diagnósticas que nos pueden orientar a pensar en estos cuadros:

- La frecuencia de estas infecciones de repetición es mayor de lo normal para la edad del niño (y situación de asistencia al colegio, guardería...).
- Los padres comentan una llamativa periodicidad.
- Los cuadros febriles ocurren también en épocas en las que no hay una alta frecuencia de viriasis en la población (en verano).
- Los estudios microbiológicos que realizamos son repetidamente negativos.

Como veremos posteriormente, algunos de estos cuadros presentan una buena respuesta a los corticoides orales, por lo que una prueba terapéutica con una dosis de 1 mg/kg de prednisolona (Estilsona®) puede ser otro punto clave en la aproximación al diagnóstico de un síndrome febril periódico.

#### ¿QUÉ ES UN SÍNDROME AUTOINFLAMATORIO?

Se denominan síndromes autoinflamatorios a un conjunto de entidades caracterizadas por episodios espontáneos, recurrentes, a veces persistentes, de inflamación sistémica, sin etiología infecciosa, neoplásica o autoinmune<sup>(4)</sup>. Todas ellas tienen en común una alteración de la inmunidad innata que conlleva una disfunción del sistema inflamatorio, a nivel del inflamasoma<sup>(5)</sup>. Recientemente han sido incluidos en la clasificación de las inmunodeficiencias primarias (IDP) en las revisiones periódicas del grupo de expertos formado por la *International Union of Immunology Societies* (IUIS)<sup>(6)</sup>.

En la gran mayoría de estos cuadros, la sintomatología comienza en la edad pediátrica. La manifestación más prevalente es la fiebre recurrente, que se suele acompañar de otros síntomas y signos de inflamación, en especial afectando a la piel, ojos, huesos, articulaciones, aparato digestivo, sistema nervioso central y membranas serosas. Debido a la importancia de la fiebre en el diagnóstico de los SA, en ocasiones también se les denomina síndromes febriles periódicos, aunque no es un sinónimo adecuado ya que la presencia de fiebre no es indispensable en algunos cuadros<sup>(7)</sup>.

Distinguimos dentro de los SA algunos cuadros de causa genética conocida, en la que se incluyen los síndromes febriles periódicos hereditarios y otros cuadros en los que la clínica articular es la principal del cuadro, como son las artritis granulomatosas pediátricas (síndrome de Blau y sarcoidosis de inicio precoz) y el síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA). Dentro de

los cuadros sin causa genética conocida está el síndrome PFAPA y la artritis idiopática juvenil sistémica

En esta revisión nos centraremos en los SA que típicamente presentan fiebre periódica o recurrente que nos hace sospechar este tipo de cuadros.

#### SÍNDROME PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenopathy*)

Es sin duda el SA más frecuente y el que encontraremos con relativa frecuencia en la clínica habitual. No se ha encontrado una causa genética para este cuadro, aunque se describen algunos casos con agregación familiar y no es infrecuente que los padres recuerden que ellos mismos de pequeños tuvieron fiebre en numerosas ocasiones<sup>(8-11)</sup>. Descrito por primera vez por Marshall en 1987<sup>(12)</sup>, se trataba de una cohorte de 12 niños con episodios periódicos de fiebre, malestar general, estomatitis aftosa, faringitis, cefalea y adenopatías cervicales. Se constataba elevación de los reactantes de fase aguda (RFA), pobre respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), y ya se describía una mejoría clínica significativa de los episodios con prednisona.

Se desconoce su etiopatogenia, aunque debido a los perfiles celulares y citoquímicos durante los ataques se piensa que puede deberse a una anormal respuesta inmune adaptativa a algún agente infeccioso capaz de inducir una rápida activación de las células de la inmunidad innata través de la vía Th1, lo que explicaría su ya conocida respuesta a los corticosteroides<sup>(13,14)</sup>.

La clínica suele comenzar antes de los 5 años, aunque hay algún caso descrito en pacientes mayores. No parece haber mayor predisposición en ningún grupo étnico, distribución geográfica o género<sup>(1)</sup>. Consiste en los episodios ya descritos anteriormente, con una cadencia entre los ataques de entre 3 y 6 semanas, y un período entre los mismos en los que el paciente se halla completamente asintomático. La fiebre suele ser elevada, con mala respuesta a los anti-térmicos habituales, acompañada frecuentemente de adenopatías cervicales, estomatitis aftosa (entre una y cinco aftas localizadas entre labios y encías y que remiten espontáneamente en poco tiempo<sup>(13)</sup>) y faringitis con cultivos virales y bacterianos negativos, en ocasiones asociada a amigdalitis exudativa. Al menos uno de estos tres síntomas cardinales debe aparecer en todos los casos. Además pueden acompañarse de náuseas, vómitos, tos, dolor abdominal, diarrea y exantema<sup>(4)</sup>. Los episodios suelen durar entre 3 y 5 días, y remiten espontáneamente. En el laboratorio se suele hallar leucocitosis, neutrofilia y elevación de los RFA. Puede apa-

TABLA II. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME PFAPA SEGÚN DISTINTOS AUTORES.

Thomas et al <sup>(15)</sup>	Padeh et al <sup>(16)</sup>
1. Episodios recurrentes de fiebre de inicio antes de los 5 años.	1. Fiebre recurrente a cualquier edad
2. Síntomas constitucionales en ausencia de infección de vías respiratorias altas con al menos uno de los tres siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estomatitis aftosa</li> <li>- Linfadenitis cervical</li> <li>- Faringitis</li> </ul>	2. Posible estomatitis aftosa
3. Exclusión de neutropenia cíclica.	3. Linfadenopatía cervical
4. Completamente asintomático entre episodios.	4. Exudación faríngea con cultivo negativo
5. Crecimiento y desarrollo normales.	5. Completamente asintomático entre episodios
	6. Rápida respuesta a una dosis única de corticoides

recer, como en muchos de los otros SA, también una moderada elevación de la inmunoglobulina (Ig)D (por debajo de las cifras que presenta el síndrome de hiper IgD), así como de la IgA y la IgM. Es obligatorio, ante la sospecha de este cuadro y de toda fiebre periódica, realizar un hemograma durante el brote para descartar la neutropenia cíclica.

No existe ninguna prueba específica de este cuadro, por lo que se debe diagnosticar clínicamente con los criterios de Thomas o los de Padeh, ya que probablemente merezca la pena incluir en los criterios la respuesta al corticoide (Tabla II). Si no existe historia o hallazgos sugestivos de otros SA no habría necesidad de estudio genético. Se ha publicado un algoritmo con un *score* diagnóstico (*score* de Gaslini)<sup>(17)</sup> que nos puede ayudar a decidir si ese cuadro que hemos etiquetado de PFAPA es susceptible de estudio genético, para evitar realizar el estudio en pacientes de bajo riesgo, en los que el seguimiento clínico puede ser suficiente. Para mayor facilidad, existe en Internet disponible una calculadora del *score* en el siguiente link: <http://www.printo.it/periodicfever/>

Bajo nuestro punto de vista, si hay dudas razonables debe ser realizado, debido a las consecuencias que podrían generarse de no diagnosticar alguno de los SA hereditarios, como puede ser la amiloidosis secundaria.

A largo plazo, la gran mayoría de los pacientes evolucionan favorablemente, permaneciendo asintomáticos entre los episodios y con un desarrollo pondero-estatural normal. Los ataques se repiten durante 4 o 5 años, tendiendo a espaciarse el intervalo entre ellos, hasta desaparecer.

El tratamiento de elección son los corticoides orales. Generalmente una o dos dosis de prednisona o prednisolona oral (1-2 mg/kg o incluso dosis inferiores) son suficientes para conseguir la finalización del brote, valiéndonos además como apoyo para el diagnóstico del cuadro. El tratamiento con corticoides orales, no obstante, reduce el intervalo entre los episodios en aproximadamente la mitad de

los pacientes<sup>(13)</sup>, por lo que es importante advertir este hecho a los padres de nuestros pacientes, ya que conseguimos un alivio espectacular de la sintomatología, pero a expensas en ocasiones de acortar los intervalos, lo que puede generar una importante ansiedad. Se ha descrito mejoría con el uso de la cimetidina a dosis de 150 mg/día en algunos pacientes, y se está probando también el uso de colchicina, aunque ambos con resultados muy variables y poco convincentes<sup>(18,19)</sup>.

En el momento actual, la única terapia que ha demostrado eficacia a largo plazo en estudios bien diseñados es la amigdalectomía, variando los resultados entre las series pero con una eficacia en el cese total de los episodios de entre el 60 y el 100% de los casos, y una disminución de los intervalos en aquellos casos en los que no cesan del todo los episodios<sup>(20,21)</sup>. Se propone cuando los esteroides no son capaces de controlar los síntomas o si se acortan excesivamente los intervalos libres de los mismos<sup>(4)</sup>.

Este va a ser el cuadro que más veremos en la consulta, de manera que a la gran mayoría de las fiebres periódicas que tengamos y que cumplan los criterios diagnósticos, incluso a los que faltando alguna característica respondan de forma típica a los corticoides orales, deberemos etiquetarlos de síndrome PFAPA, aunque una minoría de ellos oculten algún otro SA que deberemos investigar si el cuadro es importante o presenta además alguna otra característica diferencial de otros SA.

## FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es el paradigma de los síndromes autoinflamatorios, sin duda el mejor conocido, y se dispone desde hace muchos años de una terapia efectiva: la colchicina.

Presenta una incidencia especialmente alta en algunas poblaciones del mediterráneo oriental (judíos sefardíes, árabes, armenios y turcos).

La clínica suele comenzar antes de los 20 años en el 80% de los pacientes y consiste en episodios de fiebre de 1 a 3 días de duración acompañada de dolor secundario a polioseritis: dolor abdominal secundario a peritonitis, dolor torácico por pleuritis y pericarditis, dolor escrotal, artralgia e incluso artritis secundaria a la sinovitis inflamatoria (habitualmente oligoarticular de grandes articulaciones en extremidades inferiores). Se acompaña en ocasiones de un exantema erisipeloides. Los brotes duran entre horas y pocos días, pueden ser desencadenados por diversas situaciones (estrés, infecciones...) y recurren cada 4-5 semanas, aunque también pueden espaciarse meses e incluso años. La artritis suele ser la única que persiste una vez finalizado el brote, pudiendo permanecer durante semanas o meses.

Las alteraciones analíticas no difieren de las de los otros SA, con leucocitosis, trombocitosis y elevación de los reactantes de fase aguda, destacando en este caso por su importancia la elevación del amiloide sérico (AS). Los reactantes de fase aguda pueden permanecer elevados como signo de inflamación subclínica subyacente<sup>(3,4,7,22)</sup>. El diagnóstico sigue siendo clínico, y recientemente se han establecido unos criterios diagnósticos para pacientes pediátricos, donde la presencia de dos o más de los siguientes identifica pacientes con FMF con una sensibilidad del 86,5% y una especificidad del 93,6%<sup>(23)</sup>:

- Fiebre > 38°C de entre 6-72 horas de duración y más de 3 episodios
- Dolor abdominal de entre 6-72 horas de duración y más de 3 episodios.
- Dolor torácico de entre 6-72 horas de duración y más de 3 episodios.
- Artritis de entre 6-72 horas de duración y más de 3 episodios.
- Historia familiar de FMF.

El tratamiento de la FMF se basa en el control de las crisis, en evitar su aparición y, con ello, disminuir el riesgo de desarrollo de amiloidosis secundaria. En las crisis se pueden usar antiinflamatorios sistémicos, aunque sólo la colchicina ha demostrado mejorar el pronóstico de la enfermedad, consiguiendo una remisión completa de las crisis en el 60% de los pacientes y una disminución de la frecuencia en el 30%, a dosis de 0,03 mg/kg/día, controlándose normalmente con dosis de 1-1,5 mg/día. La colchicina es bien tolerada y segura a largo plazo, incluso durante el embarazo. Los principales efectos adversos son la diarrea transitoria, que en ocasiones es importante y lleva a la imposibili-

dad del tratamiento, la pancitopenia y la azoospermia reversible<sup>(3,4,7,22)</sup>.

En los pacientes no respondedores o intolerantes a la colchicina, el IFN- $\alpha$  y la adición de colchicina intravenosa al tratamiento oral son buenas alternativas. Se están describiendo buenas respuestas también con el uso de fármacos anti-TNF y antagonistas de IL1<sup>(24-26)</sup>.

Merece la pena comentar que, en los últimos tiempos y con la aparición del estudio genético, se está ampliando el espectro de la enfermedad, de forma que identificamos pacientes con mutaciones en el gen MEFV con manifestaciones atípicas como mialgias recurrentes o reumatismos palindrómicos, y con buena respuesta a colchicina<sup>(27,28)</sup>. Por ello, si en nuestro estudio de un paciente con un síndrome febril periódico hallamos una mutación del gen MEFV, se puede valorar el tratamiento con colchicina, cuya respuesta puede ser confirmatoria de que esa mutación es efectivamente la causa del cuadro, y no solamente un hallazgo casual.

## SÍNDROMES PERIÓDICOS ASOCIADOS A LA CRIOPIRINA (CAPS)

Son una serie de enfermedades de herencia autonómica dominante causadas por mutación en el gen CIAS1/NLRP3), que codifica una proteína denominada criopirina, proteína que contiene en su extremo N-terminal un dominio (pirina) que juega un importante papel en las cascadas de inflamación y apoptosis. Consta de tres cuadros clínicos claramente diferenciados que representan diferentes espectros de gravedad, y algunos fenotipos de solapamiento entre ellos: el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS), el síndrome de Muckle-Wells (MWS) y el CINCA (del acrónimo inglés *Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular*) también denominado NOMID (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease*)<sup>(29)</sup>. Inicialmente, estos síndromes se describieron como entidades aisladas e independientes, con cuadros clínicos característicos y etiologías desconocidas. El descubrimiento de la existencia de mutaciones en el mismo gen como la causa común para todas ellas ha permitido la incorporación del análisis mutacional como apoyo a la sospecha diagnóstica de estos procesos<sup>(22)</sup>.

### Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS)

Es el cuadro más benigno de los tres, descrito ya por Kyle y Rusk en 1940<sup>(30)</sup>. Consiste en un cuadro de lesiones cutáneas, artralgias o artritis, y febrícula o fiebre, tras la exposición al frío. Es importante diferenciarla de la *urticaria a fri-*

gore, en la que sólo hay clínica cutánea y el test del cubito de hielo es positivo (siendo negativo en la FCAS).

Hasta los años 90 el tratamiento de esta enfermedad se limitaba a las mismas medidas que su hermana de nombre, la *urticaria a frigore*: medidas de evitación de la exposición al frío (evitar el frío en general, sitios con aire acondicionado, actividades acuáticas...) y como tratamiento farmacológico se usaban antihistamínicos y antiinflamatorios no esteroideos y corticoides<sup>(31)</sup>. Tras el descubrimiento de que compartía una causa genética con el MWS y tras las experiencias positivas en este cuadro con los fármacos antagonistas de la IL1 (anakinra, rilonacept y canakinumab) comienzan a aparecer artículos con una excelente respuesta de este cuadro a los mismos fármacos<sup>(32-35)</sup>, y con mejoría incluso de la amiloidosis ya establecida<sup>(36)</sup>.

Al ser un cuadro relativamente benigno y con poco riesgo de amiloidosis (2%)<sup>(36)</sup>, conviene plantearse las limitaciones que produce la sintomatología en nuestros pacientes antes de pautarles una terapia biológica, que no está exenta de riesgos. Debemos valorar la calidad de vida de nuestros pacientes y el grado de sintomatología, ya que en ocasiones algunos de estos pacientes están muy afectados, buscando vivir en sitios cálidos, y frecuentemente confinados a su domicilio, único reducto donde pueden controlar la temperatura ambiente<sup>(31)</sup>.

### Síndrome de Muckle-Wells

Cuadro de gravedad intermedia dentro de las criopirropatías, se caracteriza por episodios periódicos de fiebre, exantema urticariforme (aunque a diferencia de la urticaria clásica, las lesiones no son evanescentes y migratorias, sino fijas), conjuntivitis y dolor abdominal. Dejado a su evolución natural, se describe amiloidosis secundaria en un cuarto de los pacientes y sordera en un 35% de los casos<sup>(22,29)</sup>. Los episodios no suelen estar desencadenados por el frío ni por otros factores (vacunas, etc.) y suelen responder al tratamiento con esteroides, aunque no se logra el control de la inflamación que es la que en definitiva marcará el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

Los corticoides a altas y bajas dosis han sido prácticamente la piedra angular del tratamiento, con éxito parcial, ya que en ocasiones se pagaba el precio del control de los síntomas con los efectos secundarios a largo plazo de estos tratamientos<sup>(37)</sup>. Se han usado también AINES en los brotes de fiebre y artralgias, antihistamínicos para control del exantema, colchicina para la nefropatía<sup>(38)</sup>, hemodiálisis<sup>(39)</sup>, clorambucil, dapsona, micofenolato mofetil e infliximab con respuestas poco satisfactorias<sup>(40)</sup>. En 2003 aparece la primera publicación en la que se presenta una respuesta espec-

tacular clínica y en parámetros inflamatorios en dos pacientes con MWS a un antagonista de IL1: anakinra<sup>(40)</sup>. Tras esta experiencia comienzan a aparecer numerosas publicaciones en las que se describen excelentes respuestas clínicas, analíticas, y con mejoría incluso de la sordera y la amiloidosis ya instauradas<sup>(41-45)</sup>.

Aprovechando estos buenos resultados terapéuticos con el bloqueo de la IL1, se comienza a ensayar nuevas moléculas con similar mecanismo de acción y que puedan ofrecer ventajas sobre el principal inconveniente de anakinra: debe ser administrado subcutáneo de forma diaria, reapareciendo la sintomatología entre 24 y 48 horas después de haber suspendido el tratamiento. Además, el pinchazo diario conlleva reacciones en el sitio de inyección hasta en el 71% de los pacientes<sup>(46)</sup>.

Dos moléculas de similar mecanismo de acción irrumpen en la literatura: canakinumab y rilonacept, ambas con muy buenos resultados, en ensayos clínicos controlados con placebo. Rilonacept ha sido el primer medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de FCAS y MWS en adultos y niños mayores de 12 años<sup>(47)</sup>, aunque no ha sido comercializado en Europa. Rilonacept se inyecta de forma semanal. Canakinumab ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes afectados de MWS y FCAS a partir de 4 años de edad, y su gran ventaja es la administración cada 8 semanas. Recientemente se han publicado muy buenos resultados con un seguimiento de una cohorte de pacientes con CAPS durante dos años en un estudio fase III<sup>(48)</sup>. De momento, el gran inconveniente que le vemos a canakinumab es su elevado precio, aparte de desconocer (con los tres fármacos) los posibles efectos adversos a largo plazo.

### Síndrome CINCA/NOMID

Es la criopirropatía más grave, que debuta habitualmente en el período neonatal, y consiste en un cuadro de lesiones urticariformes recurrentes (cerca del 100% de los casos), artropatía crónica con sobrecrecimiento de la rótula y afectación del sistema nervioso central (casi en el 100% de los pacientes, consistente en meningitis aséptica, hipertensión intracraneal, convulsiones y pérdida de visión). Los cuadros graves suelen presentar un fenotipo peculiar, con la frente abombada, nariz en silla de montar, y a veces, dedos en maza, y palmas y plantas arrugadas<sup>(1,3,4,7)</sup>. En muchos de los pacientes, aunque no en todos, el pronóstico a largo plazo es devastador, por el desarrollo de sordera, la afectación visual y el empeoramiento de la afectación del sistema nervioso central. Se ha ensayado aparte de los antiinflamatorios el tratamiento con drogas como la azatioprina, colchicina, ciclosporina, etanercept, infliximab, gammaglobulina

intravenosa, metotrexato, penicilamina, salazopirina y talidomida con resultados desalentadores<sup>(31,49-52)</sup>. De nuevo los antagonistas de la IL1 muestran una respuesta buena en esta entidad, aunque se precisan dosis más altas que en los otros fenotipos de CAPS<sup>(31,48)</sup>.

#### SÍNDROME DE HIPERINMUNOGLOBULINEMIA D Y FIEBRE PERIÓDICA (HIDS)

Entidad de herencia autonómica recesiva, se debe a mutaciones en el gen mevalonato kinasa (MVK), que codifica el enzima del mismo nombre. Las mutaciones en este gen pueden causar una disminución en la actividad del enzima, ocurriendo entonces el HIDS, o una ausencia total de la actividad enzimática ocasionando la aciduria mevalónica, una enfermedad incluida dentro de los llamados errores innatos del metabolismo.

El cuadro clínico típico del HIDS consiste en episodios de fiebre periódica de hasta 40°C, acompañado típicamente de adenopatías latero-cervicales, exantema máculo-papuloso, dolor abdominal, vómitos, diarrea, artralgias y artritis. Los episodios suelen comenzar antes del año de vida, duran entre 3 y 7 días y recurren cada 4-6 semanas, permaneciendo el paciente asintomático entre ellos<sup>(1,3,4,7,22,53)</sup>.

Aparte de la típica elevación de los RFA durante los episodios, se puede hallar en los brotes una elevación del ácido mevalónico en orina, lo que nos obliga a solicitarlo en cualquier niño con el diagnóstico de síndrome febril periódico. La IgD suele estar elevada por encima de 100 U/ml (14 mg/dl), aunque no es precisa su elevación para sospechar este cuadro, ya que puede tardar años en elevarse, y además tampoco es un hallazgo específico, dado que la IgD suele estar elevada en otros SA. La elevación de la IgD se suele acompañar de un aumento de IgA de forma paralela.

Para el diagnóstico definitivo se suele realizar la secuenciación del gen MVK, aunque si el cuadro es claro y la excreción de ácido mevalónico alta en los brotes, podría ser suficiente. También se puede diagnosticar demostrando la baja actividad del enzima MVK. El pronóstico a largo plazo es bueno, con un bajo porcentaje de amiloidosis o de secuelas articulares, pero existe una llamativa afectación de la calidad de vida<sup>(53)</sup>.

Los brotes responden parcialmente a la administración de corticoides, mejor la fiebre que las manifestaciones abdominales. Se ha ensayado en algunos pacientes el tratamiento con simvastatina y etanercept, y en los últimos años con anakinra, todos ellos con resultados aceptables, aunque son series de casos aisladas<sup>(54-57)</sup>.

#### SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TRAPS)

Es el cuadro de fiebre periódica familiar más frecuente después de la FMF. Presenta una herencia autonómica dominante, y está producido por una mutación en el gen TNFRSF1A que codifica el receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNF)<sup>(22)</sup>.

Se caracteriza por cuadros de fiebre prolongada, entre una y tres semanas de duración, sin una clara periodicidad entre ellos, y que puede ser desencadenada por infecciones, traumatismos, estrés, la menstruación...<sup>(22,58)</sup>. La fiebre es alta (40-41°C), y suele estar acompañada típicamente por sintomatología ocular (conjuntivitis y/o edema y dolor periorbitario), mialgias intensas migratorias, exantema maculopapuloso y doloroso en placas de distribución centrífuga y, como en otros SA, dolor abdominal y torácico secundario a poliserositis.

Los hallazgos analíticos no difieren significativamente del resto de los SA ya comentados, destacando la elevación del AS que llevará a largo plazo a una amiloidosis secundaria al 25% de los pacientes<sup>(1,3,4,7,22,58)</sup>. Es por ello que, tanto en el TRAPS como ya comentamos previamente en los CAPS, es necesario un tratamiento de fondo para evitar esta temida secuela.

Los corticoides mejoran la sintomatología en los brotes, pero no evitan el desarrollo de la amiloidosis. Se han probado distintos compuestos en este cuadro, obteniendo resultados ambiguos con infliximab<sup>(59,60)</sup>, aceptables resultados con etanercept<sup>(61,62)</sup>, y muy prometedores resultados con el bloqueo de la IL1 con anakinra<sup>(63-65)</sup>, en espera de resultados con canakinumab.

#### ACTITUD PRÁCTICA ANTE UN NIÑO EN EL QUE SE SOSPECHA UN SÍNDROME FEBRIL PERIÓDICO

Lo primero y lo más importante es la sospecha del cuadro, basándonos en una buena historia clínica: cuándo comenzaron los cuadros, en qué consisten, si son siempre iguales o no, qué otros síntomas o signos acompañan a la fiebre, la periodicidad de los brotes, la capacidad de predecirlos de los padres, si también ocurren en verano...

Es preciso realizar exploración física en los brotes y fuera de ella, para detectar la presencia o ausencia de aftas, adenopatías, artritis, faringitis...

En un primer nivel de sospecha debemos realizar estudios complementarios en brote y fuera de él:

- En brote debemos tomar cultivos faringeos de virus y bacterias, hemograma para descartar la neutropenia cíclica

ca, reactantes de fase aguda (PCR y AS si es posible), urocultivo, hemocultivos, coprocultivos si se acompaña de diarrea...

- Fuera de brote tenemos que realizar un estudio inmunológico básico: (inmunoglobulinas (incluyendo la IgD), autoanticuerpos, factor reumatoide, ASLO); bioquímica general que incluya LDH, VSG, ferritina y reactantes de fase aguda (PCR y AS de nuevo); radiografía de tórax y Mantoux; serología de virus y bacterias atípicas (ver Tabla I).

Con todos estos datos y habiendo descartado otras patologías, se puede valorar una prueba terapéutica con corticoide (1-2 mg/kg de prednisolona o metilprednisolona) y realizar el *score* de Gaslini<sup>(17)</sup>.

La gran mayoría de los cuadros corresponderán a síndrome PFAPA: si cumple criterios del mismo, responde a corticoides, el *score* es de bajo riesgo y la evolución clínica es buena, ése será nuestro diagnóstico.

Si por el contrario no encaja, cumple criterios de alto riesgo, o la evolución es tórpida en el tiempo se deberá valorar el estudio genético en un laboratorio especializado.

## CONCLUSIONES

Aunque no debemos olvidar que la causa más frecuente de la fiebre recurrente o periódica en los niños es infecciosa, hay que tener en mente los cuadros de fiebre periódica hereditaria.

Ante la sospecha de uno de estos cuadros, analíticas y cultivos en brote y fuera de él son obligatorios, y es de gran utilidad la prueba terapéutica con corticoide oral. Una vez que la sospecha sea muy importante, la dificultad radicará en distinguir un síndrome PFAPA de los otros SA, con la trascendencia de identificar de forma precoz aquellos que conllevan un peor pronóstico debido a la amiloidosis: FMF, TRAPS y CAPS. La terapia con colchicina en la FMF y los agentes biológicos (en especial los antagonistas de la IL1) en CAPS, TRAPS y HIDS pueden ser determinantes para evitar secuelas a largo plazo en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- De Sanctis S, Nozzi M, Del Torto M, Scardapane A, Gaspari S, de Michele G, et al. Autoinflammatory syndromes: diagnosis and management. *Italian Journal of Pediatrics*. 2010; 36: 57.
- John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002; 21: 1071-1077.
- Estébanez Muñoz M, Gómez Cerezo J, López Rodríguez M, Pagán Muñoz B, Barbado Hernández FJ. Fiebre periódica hereditaria. *An Med Interna (Madrid)*. 2008; 25: 93-97.
- Calvo Rey C, Soler-Palacín P, Merino Muñoz R, Saavedra Lozano J, Antón López J, Aróstegui JJ, et al. Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74: 194.e1-194.e16.
- Drenth JPH, Van Der Meer JWM. The inflammasome. A linebaker of innate defense. *N Engl J Med*. 2006; 335: 730-732.
- International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies; Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 1161-78.
- Jesus AA, Oliveira JB, Hilário MO, Terreri MT, Fujihira E, Wata-se M, et al. Pediatric hereditary autoinflammatory syndromes. *J Pediatr (Rio J)*. 2010; 86: 353-366.
- Antón-Martín P, Ortiz Movilla R, Guillén Martín S, Allende LM, Cuesta Rubio MT, López González MF, et al. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? *Eur J Pediatr*. 2011 May 3. [Epub ahead of print]
- Cochard M, Clet J, Le L, Pillet P, Onrubia X, Guéron T, et al. PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49: 1984-7.
- Valenzuela PM, Majerson D, Tapia JL, Talesnik E. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) in siblings. *Clin Rheumatol*. 2009; 28: 1235-7.
- Sampaio IC, Rodrigo MJ, Monteiro Marques JG. Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 254-5.
- Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987; 110: 43-6.
- Caorsi R, Pelagatti MA, Federici S, Finetti M, Martini A, Gattorno M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22: 579-84.
- Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108: 7148-53.
- Thomas KT, Feder Jr HM, Lawton AR, Edwards Km. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999; 135: 15-21.
- Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr*. 1999; 135: 98-101.
- Gattorno M, Sormani P, D'Ossualdo A, Pelagatti MA, Caroli F, Federici S, et al. A Diagnostic Score for Molecular Analysis of Hereditary Autoinflammatory Syndromes With Periodic Fever in Children. *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 6: 1823-1832.
- Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). Description of clinical manifestations,

- response to treatment and long-term follow-up in a large cohort of PFAPA patients. *Acta Paediatr.* 2010; 99: 178-184.
19. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr.* 2008; 97: 109.
  20. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2007; 151: 289-292.
  21. Pignataro L, Torretta S, Pietrogrande MC, Dellepiane RM, Pavesi P, Bossi A, et al. Outcome of tonsillectomy in selected patients with PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 135: 548-553.
  22. Antón J. Síndromes autoinflamatorios. *Med Clín (Barc).* 2011; 136(Supl 1): 3-9.
  23. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48: 395-8.
  24. Ozgocmen S, Akgul O. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2011 May 13. [Epub ahead of print]
  25. Mor A, Pillinger MH, Kishimoto M, Abeles AM, Livneh A. Familial Mediterranean Fever successfully treated with etanercept. *J Clin Rheumatol.* 2007; 13: 38-40.
  26. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine.* 2008; 75: 504-5.
  27. Ben-Chetrit E, Peleg H, Aamar S, Heyman SN. The spectrum of MEFV clinical presentations-is it familial Mediterranean fever only? *Rheumatology.* 2009; 48: 1455-1459.
  28. Koné-Paut I, Hentgen V, Guillaume-Czitrom S, Compeyrot-Lacassagne S, Tran TA, Touitou I. The clinical spectrum of 94 patients carrying a single mutated MEFV allele. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48: 840-2.
  29. Aróstegui J, Yagüe J. Enfermedades Autoinflamatorias Sistémicas Hereditarias. Síndromes Hereditarios de Fiebre Periódica. *Med Clín (Barc).* 2007; 129: 267-77.
  30. Kile R L, Rusk HA. A case of cold urticaria with unusual family history. *JAMA.* 1940; 114: 1067-68.
  31. Jiménez Treviño S, Ramos Polo E. Tratamiento de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS). *Med Clín (Barc).* 2011; 136(Suppl 1): 29-33.
  32. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, Cho JY, Nayar J, Mueller JL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet.* 2004; 364: 1779-85.
  33. O'Connell SM, O'Regan GM, Bolger T, Hoffman HM, Cant A, Irving AD, et al. Response to IL-1-receptor antagonist in a child with familial cold autoinflammatory syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2007; 24: 85-9.
  34. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, Snyder C, Plehn S, Barham B, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2432-42.
  35. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2443-52.
  36. Thornton BD, Hoffman HM, Bhat A, Don BR. Successful treatment of renal amyloidosis due to familial cold autoinflammatory syndrome using an interleukin 1 receptor antagonist. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 477-81.
  37. Buxtorf K, Cerottini JP, Fellrath JM, Debétaz LF, Guillod J, Panizzone RG. Muckle-Wells syndrome: 4 cases in three generations. *Ann Dermatol Venereol.* 2000; 127: 822-4.
  38. Bustorff MM, Oliveria JP, Moura C, Carvalho E, Faria V, Guerra L. Muckle-Wells syndrome nephropathy: lack of response to colchicine therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10: 709-10.
  39. Cledes J, Herve JP, Bernard E, Treguer H. [Improvement of Muckle-Wells syndrome by hemodialysis] *Nouv Presse Med.* 1980; 9: 2076-7.
  40. Hawkins PN, Lachman HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2583-4.
  41. Hawkins PN, Lachman HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 607-12.
  42. Alexander T, Klotz O, Feist E, Rütther K, Burmester GR, Pleyer U. Successful treatment of acute visual loss in Muckle-Wells syndrome with interleukin 1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 1245-46.
  43. Ramos E, Aróstegui JI, Campuzano S, Rius J, Bousoño C, Yagüe J. Positive clinical and biochemical responses to anakinra in a 3-year-old patient with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44: 1072-3.
  44. Mirault T, Launay D, Cuisset L, Hachulla E, Lambert M, Queyrel V, et al. Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1697-700.
  45. Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, McGrath JA, Bybee A, Gallimore JR et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 1591-7.
  46. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21; (1): CD005121.
  47. Church LD, Savic S, McDermott MF. Long term management of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): focus on rilonacept (IL-1 Trap). *Biologics.* 2008; 2: 733-42.
  48. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes *Ann Rheum Dis.* 2011 Aug 21. [Epub ahead of print]

49. Goldbach –Mandsky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI et al. Neonatal-Onset Inflammatory Disease Responsive to Interlukin-1b Inhibition. *N Engl J Med*. 2006; 335: 581-592.
50. Lovel DJ, Bowyer SL, Olinger AM. Interlukin-1 Blockade by Anakinra Improves Clinical Symptoms in Patients With Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 1283-1286.
51. Granel B, Serrantrice J, Desdier P, Weiler J. Dramatic improvement with anakinra in a case of chronic infantile neurological cutaneous and articular (CINCA) Syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 689-690.
52. Callejas JL, Oliver J, Martin J, Ortego N. Anakinra in mutation-negative CINCA syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 576-577.
53. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87: 301-10.
54. Korppi M, Van Gijn ME, Antila K. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome in children. Review on therapy with biological drugs and case report. *Acta Paediatr*. 2011; 100: 21-5.
55. Topaloglu R, Ayaz NA, Waterham HR, Yüce A, Gumruk F, Sanal O. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome; treatment with etanercept and follow-up. *Clin Rheumatol*. 2008; 27: 1317-20.
56. Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A, Frenkel J. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis* 2011 Aug 21. [Epub ahead of print]
57. Shendi HM, Walsh D, Edgar JD. Etanercept and anakinra can prolong febrile episodes in patients with hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *Rheumatol Int*. 2009 Dec 18. [Epub ahead of print]
58. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Caorsi R, Brisca G, Malattia C, et al. Diagnosis and Management of Autoinflammatory Diseases in Childhood. *J Clin Immunol*. 2008; 28(Suppl 1): S73-S83.
59. Nedjai B, Quillinan N, Coughlan RJ, Church L, McDermott MF, Hitman GA, et al. Lessons from anti-TNF biologics: infliximab failure in a TRAPS family with the T50M mutation in TNFRSF1A. *Adv Exp Med Biol*. 2011; 691: 409-19.
60. 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.
61. 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 literatura. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010; 23: 701-7.
62. Jesus AA, Oliveira JB, Aksentijevich I, Fujihira E, Carneiro-Sampaio MM, Duarte AJ, et al. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): description of a novel TNFRSF1A mutation and response to etanercept. *Eur J Pediatr*. 2008; 167: 1421-5.
63. 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.
64. 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.
65. Sacré 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. *J Rheumatol*. 2008; 35: 357-8.