



Iatreia
ISSN: 0121-0793
Universidad de Antioquia

Moreno-Zuluaga, Catalina; Velásquez-Lopera, Margarita María
TRAPS, síndrome periódico asociado al receptor de
necrosis tumoral: inmunopatogénesis y enfoque clínico
Iatreia, vol. 31, núm. 4, 2018, Octubre-Diciembre, pp. 380-392
Universidad de Antioquia

DOI: 10.17533/udea.iatreia.v31n4a05

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180557542005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

TRAPS, síndrome periódico asociado al receptor de necrosis tumoral: inmunopatogénesis y enfoque clínico

Catalina Moreno-Zuluaga¹, Margarita María Velásquez-Lopera²

RESUMEN

El síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), se caracteriza por episodios de fiebre de más de 10 días de duración, mialgias migratorias, pseudoceñilitis, dolor abdominal y edema bipalpebral. Su principal complicación es la amiloidosis y la falla renal producida por el estado inflamatorio crónico. Es una enfermedad autosómica dominante por mutación en el gen TNFRSF1A que codifica el receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNF). En las hipótesis elaboradas para explicar la enfermedad se describen la alteración en la liberación del receptor de TNF mutado, la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NFkB) de forma independiente, las proteínas mal plegadas y alteraciones en el tráfico del receptor mutado, llevando a la acumulación de especies reactivas del oxígeno y defectos en la muerte celular por autofagia y apoptosis. Se han dirigido muchos esfuerzos en descubrir las bases inmunopatogénicas del TRAPS, dificultado por el elevado número de mutaciones encontradas, que se traducen en diferentes mecanismos y formas de presentación de la enfermedad. El tratamiento se basa en el bloqueo del TNF y de la interleuquina-1 (IL-1), la mejor comprensión de la inmunopatogénesis podría permitir un mejor seguimiento de los pacientes y el empleo de otras terapias.

PALABRAS CLAVE

Fiebre; Inflamación; Factor de Necrosis Tumoral Alfa; Receptores del Factor de Necrosis Tumoral

¹ Médica, Residente de Dermatología. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Dermatóloga. Doctora en ciencias básicas biomédicas, Inmunología. Profesora, Sección de Dermatología. Centro de Investigaciones Dermatológicas, CIDERM, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Margarita María Velásquez-Lopera; margarita.velasquez@udea.edu.co

Recibido: octubre 12 de 2017

Aceptado: marzo 21 de 2018

Cómo citar: Moreno-Zuluaga C, Velásquez-Lopera MM. TRAPS, síndrome periódico asociado al receptor de necrosis tumoral: inmunopatogénesis y enfoque clínico. Iatreia. 2018 Oct-Dic;31(4): 380-392. DOI 10.17533/udea.iatreia.v31n4a05.

SUMMARY

Understanding the immunopathogenic bases and the clinical approach of the periodic syndrome associated with the tumor necrosis receptor, TRAPS

Tumor necrosis factor receptor periodic syndrome (TRAPS) is characterized by episodes of fever of more than 10 days of duration, migratory myalgias, pseudocellulitis, abdominal pain and bipalpebral edema. It's main complication is amyloidosis and renal failure caused by the chronic inflammatory state. It is an autosomal dominant disease, by mutation in the TNFRSF1A gene encoding tumor necrosis factor (TNF) receptor 1. Among the hypotheses to explain the disease have been proposed the alteration in the release of the mutated TNF receptor; the activation of nuclear factor enhancer of the kappa light chains of independently activated B cells (NF κ B); poorly folded proteins, and alterations in the traffic of the mutated receptor. All of them, leading to the accumulation of reactive oxygen species and defects in cell death by autophagy and apoptosis. Many efforts have been directed to discover the immunopathogenic bases of TRAPS, which has been hampered by the high number of mutations found, which translate different mechanisms and forms of presentation of the disease. The treatment is based on the blockade of TNF and interleukin-1 (IL-1). The better understanding of immunopathogenesis could allow better monitoring of patients and the use of other therapies.

KEY WORDS

Fever; Inflammation; Tumor Necrosis Factor; Receptors; Tumor Necrosis Factor-alpha

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinflamatorias se caracterizan por episodios recurrentes de inflamación en ausencia de células T autorreactivas y autoanticuerpos, están causadas por mutaciones en los genes que codifican proteínas involucradas en la respuesta inmune innata. Un prototipo de estas enfermedades es el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), en el que se han descrito diferentes

tipos de mutaciones en el gen que codifica al receptor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), igualmente en otros procesos celulares como el mal plegamiento de las proteínas, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial (1, 2).

Los criterios diagnósticos de la enfermedad son episodios recurrentes que duran más de 5 días con manifestaciones de 2 a 9 meses, en los que aparecen síntomas inflamatorios como fiebre, dolor en las extremidades, eritema macular migratorio, mialgias, artralgias o sinovitis monoarticular, dolor abdominal, dolor en el pecho, conjuntivitis y edema periorbitario; puede haber varios miembros afectados de una misma familia. El diagnóstico requiere el análisis genético y su pronóstico está determinado por el desarrollo de amiloidosis secundaria a los episodios inflamatorios repetidos (3).

Se presenta una revisión narrativa de la literatura, cuya estrategia uso combinaciones de términos MESH tanto en búsqueda libre como avanzada, en las bases de datos PubMed y Science Direct. No se incluyó literatura gris.

Aspectos del TNF-alfa y sus receptores transmembrana y soluble

El TNF-alfa es una citocina proinflamatoria producida por macrófagos activados y por otras células como monocitos, neutrófilos, células asesinas naturales (NK) y células T. Ejerce efectos pleiotrópicos sobre la inmunidad, la inflamación, la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis; también actúa como un pirógeno endógeno (4).

Tiene dos formas biológicamente activas, una forma transmembrana (tmTNF) y una soluble (sTNF). El tmTNF-alfa es un precursor del sTNF, que es liberado después de ser procesado por TACE (enzima convertidora del TNF). La forma soluble de esta enzima tiene el efecto de neutralizar el TNF (2).

El TNF-alfa se expresa como un homotrímero que ejerce sus actividades a través de la unión a dos tipos de receptores: TNFR1 y TNFR2 (5), que son glicoproteínas transmembrana caracterizadas por tener una región extracelular con 4 dominios ricos en cisteína (CRD 1-4), cada uno con 3 enlaces de disulfuro de cisteína-cisteína. Además, poseen un dominio transmembrana que participa en la solubilización del receptor y

un dominio de muerte intracelular que está implicado en la transducción de señales. La unión de TNF al TNF-R1 induce una cascada de señalización a través de su dominio de muerte intracelular, que conduce posteriormente a la activación del complejo I (o inflamatorio) del NFkB y procede a la transcripción de genes anti-apoptóticos, pro-inflamatorios y del complejo II de apoptosis (caspasas) (6).

Antecedentes históricos

TRAPS se describió por primera vez en 1982, en familias irlandesas y escocesas con múltiples miembros y un síndrome hereditario de fiebre periódica. Presentaban semejanzas con la fiebre mediterránea familiar (FMF), siendo su primer nombre el de fiebre hiberniana familiar (FHF). Posteriormente se describieron nuevos casos, tanto familiares como esporádicos, que recibieron nombres diferentes, tales como fiebre periódica benigna, FMF dominante y fiebre periódica dominante con amiloidosis (7).

Desde el descubrimiento del gen responsable, TNFRSF1A, en 1999, la fisiopatología ha sido ampliamente investigada; sin embargo, la patogénesis de TRAPS aún no está completamente entendida, ya que presenta mucha heterogeneidad clínica entre las diferentes mutaciones, así como entre los pacientes con la misma mutación (8).

Bases genéticas

Aproximadamente 100 mutaciones en TNFRSF1A capaces de inducir el desarrollo de esta enfermedad han sido reportadas y registradas en la base de datos INFEVERS, que recopila todas las mutaciones responsables de los síndromes hereditarios de fiebre periódica, ahora denominados enfermedades inflamatorias hereditarias, entre las que están FMF, TRAPS, síndrome hiperinmunoglobulina D (SHID), síndrome de Muckle-Wells, Urticaria familiar por frío (FCU) y síndrome crónico infantil neurológico cutáneo y articular (CINCA) (9). Los estudios se han centrado en las mutaciones del dominio de las Pírinas, que son comunes en poblaciones ancestrales del Mediterráneo. Generalmente se ha reconocido que ocurren con más frecuencia en determinados grupos étnicos, como la FMF en judíos sefardíes, asquenazíes, armenios, árabes y turcos. En Latinoamérica existen al menos tres casos reportados de

FMF (10), la mayoría de reportes de TRAPS son de la población europea (11) y japonesa (12). No se encontraron publicaciones de casos de TRAPS en la literatura colombiana (13, 14).

El receptor TNFR1 está formado por tres tipos de estos dominios: el CRD1, o dominio preligando que interactúa con otros homólogos produciendo homotímeros; el CRD2 y CRD3 que interactúan con el factor de necrosis tumoral alfa (13). La mayoría de las mutaciones asociadas a TRAPS alteran la estructura tridimensional del TNFR1 al sustituir aminoácidos en los dominios ricos en cisteína y alterando los enlaces disulfuro (1,15).

Aún no es clara la relación entre el genotipo y el fenotipo de la enfermedad, dado que hay un alto grado de heterogeneidad entre las diferentes mutaciones y los pacientes con la misma mutación. Las que afectan los residuos de cisteína tienen una alta penetrancia de la enfermedad y una mayor probabilidad de progresión en amiloidosis (6, 16). En las de baja penetrancia los pacientes tienen síntomas inflamatorios leves que aparecen de forma tardía (en la adultez es más común su aparición) con bajo riesgo de desarrollar amiloidosis. Los cambios se caracterizan por introducir o eliminar residuos de prolina (P46L, L57P, S86P y R92Q) o interferir en los enlaces de hidrógeno que son los que dan la estabilidad del receptor (16).

Hay mutaciones raras que alteran aminoácidos individuales y no afectan los residuos de cisteína como la P46L y R92Q, éstas se asocian con manifestaciones más heterogéneas y benignas de la enfermedad. Ocurren en pacientes sin historia familiar, en familiares asintomáticos de un caso índice y en otras condiciones inflamatorias como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple (EM) y la ateroesclerosis; incluso, con menor frecuencia, en personas sanas. Esta mutación podría llevar a la coexistencia de EM y TRAPS (4).

Otra mutación recientemente descrita es la S59P o pSer88Pro, en la cual se sustituye prolina por serina. La estructura cíclica de la prolina genera una conformación rígida que interfiere, junto con otros aminoácidos, en la formación del enlace peptídico, afectando así la estructura secundaria de la proteína. El fenotipo de esta, se caracteriza por presentar gran inflamación, responder parcialmente al tratamiento con esteroides y con sensibilidad al inhibidor de

la IL-1. La S59P determina una activación constitutiva de la vía de IL-1 β , por lo que se relaciona con inhibición de la apoptosis y activación del factor de transcripción NF κ B, con el subsecuente incremento de citocinas proinflamatorias (17).

Es probable que varias mutaciones del TNFRSF1A aún no se hayan identificado, puesto que numerosos

pacientes con características clínicas de TRAPS no tienen ninguna de las descritas hasta la fecha (18-20).

Hipótesis de la patogénesis de TRAPS

La Figura 1 resume los eventos relacionados con la fisiopatología de TRAPS que se explican a continuación.

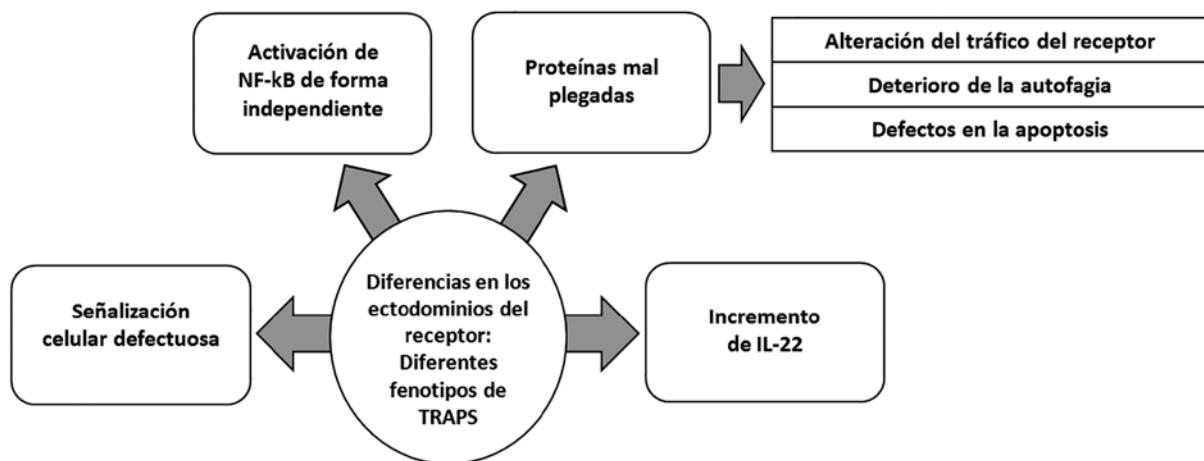


Figura 1. Eventos relacionados con la fisiopatología de TRAPS

Hipótesis de señalización celular defectuosa

Varios estudios han encontrado que la mayoría de los receptores de TNF mutados nunca alcanzan la superficie celular y quedan atrapados en el retículo endoplásmico, donde desencadenan una respuesta inflamatoria intracelular que resulta en la expresión constitutiva de citocinas proinflamatorias (3). La disminución del receptor de la membrana disminuye el desprendimiento de este y, por ende, de la forma soluble (6, 21).

Esta hipótesis surgió de la demostración de niveles desproporcionadamente bajos en sangre del receptor soluble del TNF durante los ataques en pacientes con las mutaciones C33Y, T50M, C52F y C88R (22). A diferencia de pacientes con artritis reumatoide, donde los niveles del receptor comienzan en el rango normal y pueden aumentar veinte veces (23).

Las mutaciones de sentido erróneo de cisteína generan una conformación alterada en el dominio extracelular (24), impidiendo la degradación proteolítica por TACE, una metaloproteína que escinde al TNFR1 en la membrana celular y libera sTNFR1 al torrente sanguíneo, donde se une al TNF circulante y atenúa la inflamación (25).

Este mecanismo es común a otras enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (13), aunque no se presenta en todas las mutaciones. Para los pacientes con disminución en sTNFR1 podría emplearse etanercept que neutraliza el TNF circulante (2).

Hipótesis de la reducción de la señalización de NF κ B

Una consecuencia de la mayoría de las mutaciones TRAPS es la activación del factor de transcripción

NFkB. Se describen mecanismos que regulan ascendenteamente la expresión del receptor de TNF, pudiendo causar activación celular a través de la vía de señalización de NFkB (15, 26).

Por otro lado, se describe que la señalización NFkB reducida es una característica de cuatro mutaciones TRAPS que se correlaciona con la reducción de la expresión de mTNF. La formación correcta del dominio extracelular de TNFRSF1A es importante para la localización y la función del receptor (27).

En TRAPS, la inflamación mediada por TNF, además de motivar la activación de NFkB, también puede resultar en la activación de vías adicionales como MAPK (proteincinasas asociadas a mitógenos), como en las mutaciones T50M y C33Y (6).

Simón *et al.*, en un estudio con ratones *knock-in* con sTNFR1 mutado encontraron que este no funcionaba como un receptor para TNF- α , pero inducía la inflamación mediante la acumulación intracelular con activación de la cinasa c-Jun N-terminal (JNK) y, la señalización de MAPK p38, posiblemente mediante la inducción de especies reactivas del oxígeno, lo que resulta en una mayor producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas (6, 28).

Hipótesis de las proteínas mal plegadas

Hay mutaciones que pueden tener un efecto más drástico en la estructura tridimensional del receptor. Enfermedades como la fibrosis quística, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, también involucran trastornos conformacionales, acumulación y agregación de proteínas mal plegadas (29, 30).

Se han descrito varias hipótesis de la etiología de la enfermedad basados en este concepto, como la internalización defectuosa, alteración en el tráfico intracelular del receptor, alteración en la apoptosis y la autofagia (15, 31). Las mutaciones pueden llevar a un defecto en la habilidad de las metaloproteínasas para escindir el TNFR1 de la membrana celular, disminuyendo la inactivación del receptor y permitiendo el estímulo repetido sobre el mismo (13).

Se sostiene que las mutaciones en los ectodominios de TNFRSF1A conducen a un cambio conformacional que causa el mal plegamiento con un efecto de ganancia de función. El TNFR1 mal plegado se retiene

en el retículo endoplásmico, presenta un tráfico defectuoso y no neutraliza el TNF, perpetuando así la inflamación. Posiblemente los receptores mal plegados se acumulan en el citosol y forman agregados que generan estrés al retículo endoplásmico; por otro lado, los agregados intracelulares de la proteína mal plegada podrían inducir la activación constitutiva de NFkB por señalización independiente del ligando (19-21).

Alteración del tráfico del receptor mutado

Cuando hay elevación de TNF, TNFR1 se transporta a la superficie celular, pero el receptor mutado es retenido en el citoplasma (21, 22, 26, 32, 33).

El mal plegado del receptor es una característica universal de mutaciones TNFR1 en TRAPS (22, 23, 25, 26-34). Por ejemplo, en ratones *knock-in* TNFR1 que expresan la mutación T50M, el receptor se retuvo específicamente en el retículo endoplásmico (34).

El receptor mutado sí interactúa y desencadena una respuesta inflamatoria, pero es incapaz de activar la vía de transcripción NFkB inducida por TNF- α , lo que conduce a la reducción de la apoptosis con el incremento en la supervivencia de las células inflamatorias activadas (35, 36).

Inicialmente se tenía precaución con esta hipótesis de mal plegamiento, porque aunque el TNF mal plegado inducía claramente una respuesta inflamatoria, este modelo era dependiente de datos generados en líneas celulares en lugar de células tomadas de pacientes con TRAPS (37). Posteriormente se encontró que los monocitos de los pacientes con esta tienen una mayor expresión de marcadores de estrés del retículo endoplásmico, como parte de la respuesta de la proteína mal plegada (2).

Deterioro de la autofagia

La autofagia está involucrada con la mayoría de las vías de respuesta al estrés celular, incluyendo las que participan en la eliminación de agregados de proteínas mal plegadas. Juega un papel crucial en el correcto funcionamiento del sistema inmune innato y ha demostrado ser el principal mecanismo celular a cargo de la eliminación TNFR1 (38).

La disminución de la autofagia, potencia la respuesta inflamatoria con activación del NFkB, producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y apoptosis (37).

Por otro lado, las ROS inducen la autofagia en monocitos de pacientes con TRAPS (39).

La alteración de la activación de NF_kB y la excesiva secreción de IL-1 β se han reportado tanto en modelos *in vitro* como en monocitos de pacientes con TRAPS, probablemente debido al deterioro de la autofagia (40). Además el NF_kB se activa por el inhibidor de la autofagia, mTOR (28).

En la mutación C55Y la autofagia se deteriora, se acumula p62 que genera la activación excesiva de NF_kB y los monocitos muestran una mayor secreción de la citocinas proinflamatorias como IL-1 β (37, 41).

Defectos en la apoptosis

Se cree que esta se produce por una diferencia en el umbral de activación, en donde posiblemente los genes de supervivencia son los primeros en ser activados y más tarde, tras la formación de un segundo complejo intracelular, se produce la vía de la apoptosis. La alteración en la apoptosis se ha asociado a formas graves de TRAPS, probablemente por su capacidad para sostener la activación e inflamación, ligando-dependiente e independiente NF_kB (17).

Los neutrófilos y los fibroblastos dérmicos de pacientes con TRAPS presentan disminución de la apoptosis cuando se exponen a TNF con acumulación de citocinas proinflamatorias IL-6 e IL-8, por activación de NF_kB (42).

La caspasa-8 es crucial para la inducción de apoptosis por TNF en los neutrófilos de los pacientes con TRAPS es menos activa (43) debido a que Beclin-1 está parcialmente secuestrado en los agregados que contienen TNFR1 mutado (44).

Los cambios conformacionales en la porción extracelular del TNFR1 interfieren con la internalización del receptor, lo que lleva a una formación defectuosa de complejo TNFR1 II que se requiere para la activación de la apoptosis, resultando en una acumulación de TNFR1 en la superficie celular, lo que genera una activación constitutiva del receptor y la consecuente activación de NF_kB (mutación C73R) (21).

Los pacientes con la mutación R92Q debutan en una edad más tardía. Generalmente en la edad adulta los episodios son de más corta duración, la erupción es menos típica, presenta menos dolor abdominal y en

el tratamiento requieren menos esteroide; en ellos los neutrófilos son resistentes a la apoptosis inducida por TNF- α (42, 45). Al parecer estos pacientes son más propensos a desarrollar otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes como artritis precoz, enfermedad de Behçet, trombosis venosa profunda extracraneal, aterosclerosis o pericarditis recurrente (4).

Producción de especies reactivas del oxígeno

Los ROS inducen la autofagia, la cual a su vez reduce eficazmente los niveles de ROS (46).

Las células de pacientes con mutaciones asociadas a TRAPS producen espontáneamente ROS en la mitocondria, implicados en la señalización TNFR1 independiente de la unión ligando-receptor, además de mejorar la señalización desencadenada por interacción de estos (47), la activación de la JNK (cinasa c-Jun N-terminal) y la actividad sostenida de MAPK que optimiza la respuesta inmune innata (48) y, al tiempo la activación de NF_kB en monocitos (49). Las ROS también se han asociado al defecto en la apoptosis en pacientes con TRAPS (49).

Alteración en la unión TNF-receptor

El mal plegado del receptor es una característica universal de las mutaciones en TRAPS. El TNFR1 mutado es incapaz de unirse a TNF (50).

Niveles elevados de expresión de IL-22

Esta citocina derivada de células T induce inflamación del hígado, páncreas, intestino y piel. Los niveles elevados de IL-22 se han descrito en TRAPS y en pacientes con psoriasis y pitiriasis rosada (51).

RELACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

El concepto de enfermedades autoinflamatorias fue inicialmente sugerido por Dan Kastner en 1999, quien reconoció un grupo de desórdenes inmunológicos caracterizados por episodios "aparentemente no provocados" de inflamación y fiebre sin títulos altos de autoanticuerpos ni de la activación de las células T antigenoespecíficas, lo que las diferencias de las enfermedades autoinmunes e implica

una desregulación en el sistema inmune innato (52). La definición original refería que la inflamación era “aparentemente sin provocación”, aunque ahora sabemos que con frecuencia existen factores desencadenantes como el frío en el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío, las vacunas infantiles en el SHID, el trauma físico en TRAPS y el síndrome PAPA (Artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné), el trauma mecánico en la piel y el tracto gastrointestinal en el síndrome DIRA (Deficiencia del antagonista

del receptor IL-1), el esfuerzo físico extenuante en la FMF, el estrés psicológico y los ciclos menstruales en varias de estas enfermedades (53).

Los síndromes autoinflamatorios se presentan típicamente en la infancia. El único que se manifiesta en la edad adulta es el síndrome de Schnitzler, en la sexta década. FMF, CAPS y TRAPS se asocian al aumento del riesgo de amiloidosis, ellos se benefician de la terapia de Bloqueo IL-1 de tempranamente (54). (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación general de las enfermedades autoinflamatorias

| Enfermedades autoinflamatorias |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Desordenes monogénicos |
| <i>Síndromes hereditarios de fiebre periódica:</i> |
| Fiebre Mediterránea Familiar |
| TRAPS |
| Síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS) |
| <i>Enfermedades autoinflamatorias persistentes:</i> |
| CAPS síndromes periódicos asociados a la criopirina: |
| Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío-FCAS |
| Síndrome de Muckle-Wells |
| Síndrome CINCA-NOMID |
| DIRA |
| PAPA (Síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné nódulo quístico) |
| <i>Artritis Granulomatosas Pediátricas:</i> |
| Síndrome de Blau |
| Sarcoidosis de inicio precoz |
| Desordenes poligénicos |
| Enfermedad de Behcet |
| Síndrome Schnitzler |
| Enfermedades autoinflamatorias metabólicas |
| Gota |
| Diabetes mellitus |

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con TRAPS presentan episodios febriles que suelen durar más de 10 días y los síntomas son casi continuos en un tercio de los pacientes. Muchos refieren no sentirse completamente bien entre un brote y otro (55, 56). En el resto de los pacientes se presentan brotes cada 2 a 9 meses. Más del 95 % de los pacientes presentan fiebre, la que siempre se manifiesta en la edad pediátrica (54).

El síntoma diferenciador más claro del TRAPS es la mialgia que la presenta aproximadamente el 90 % de los casos y afecta característicamente solo a un área corporal. La mialgia, típicamente sigue un camino migratorio en sentido centrífugo acompañando al exantema eritematoso. Se producen por una fascitis monocítica inflamatoria, no por miositis. Las artralgias son muy frecuentes, mientras que la artritis se manifiesta solo en un porcentaje pequeño de pacientes (56).

Las manifestaciones digestivas están presentes en 75 al 92 % de los casos. La más importante es el dolor abdominal, que puede ser secundario a una peritonitis inflamatoria o a una inflamación de los músculos de la pared abdominal, el dolor se puede confundir con un abdomen agudo y algunos son intervenidos (57). También se presenta vómito y constipación (3).

Las manifestaciones oculares son muy frecuentes, más del 80 % pueden ser conjuntivitis, edema y/o dolor periorbitario (unilateral o bilateral). El edema periorbitario puede aparecer de forma prodrómica. Existen otras manifestaciones menos frecuentes como las adenopatías, el dolor torácico (por afectación pleural o por afectación de los músculos intercostales), cefalea, linfadenopatías, dolor y edema testicular (3) (Tabla 2).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas, indicadoras de TRAPS

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Episodios recurrentes de síntomas inflamatorios que abarcan un período de más de 6 meses (varios síntomas generalmente ocurren simultáneamente) |
| Fiebre |
| Afectación gastrointestinal (diarrea, dolor abdominal, etc.) |
| Mialgia (migratoria) |
| Brote (erupción macular eritematosa asociada a las mialgias) |
| Conjuntivitis / edema periorbitario |
| Dolor torácico |
| Artralgia o sinovitis monoarticular |
| Linfadenopatías |
| Los episodios duran más de 5 días en promedio (variable) |
| Respuesta a glucocorticoides, pero no a colchicina |
| Otros miembros de la familia afectados (no siempre presente) |
| Cualquier etnia |

Los síntomas son acompañados de incremento en los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva (PCR), la haptoglobina, el fibrinógeno y la ferritina (56). Además de la neutrofilia, trombocitosis, el aumento de amiloide en suero y aumento policlonal de inmunoglobulinas, no se detectan autoanticuerpos. Estas alteraciones tienden a atenuarse durante los períodos asintomáticos (3). Hay casos de pacientes reportados cuya única manifestación es la pericarditis recurrente (58). En los niños pequeños con fiebre persistente de origen desconocido, debe sospecharse TRAPS (48).

Para los pacientes portadores de la variante R92Q de baja penetrancia, el fenotipo varía dependiendo de la edad de aparición. En una serie de 18 pacientes, el 61 % de los casos iniciaron en la infancia, y 39 % en la adultez. En todos los pacientes se presentó fiebre recurrente, mialgias y lesiones cutáneas. En los niños predominó un cuadro clínico de dolor abdominal,

vómito, adenitis cervical y faringitis, mientras que en los adultos fue más frecuente el dolor torácico, la cefalea y episodios más prolongados. En ambos casos, el pronóstico y el tratamiento no varió (49).

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Los hallazgos cutáneos son de particular importancia en TRAPS, ya que se ha demostrado que ayudan a orientar el diagnóstico. Estos ocurren por lo general durante los primeros dos años de vida (54).

Pueden ser máculas eritematosas o placas edematosas que semejan celulitis dolorosas, que inician en la zona proximal de miembros superiores e inferiores y migran hacia las zonas más distales. El tamaño de estas lesiones varía de 1 a 28 cm; son dolorosas a la palpación, calientes y blanquean con la presión (54). Pueden ser semejantes a la erisipela, la urticaria, el edema periorbitario y la estomatitis aftosa (54).

La histología de las lesiones cutáneas en TRAPS no es específica, no pueden diferenciarse de un exantema viral o de una reacción tipo enfermedad del suero. Se encuentra un infiltrado dérmico perivascular de linfocitos y monocitos (54). El hallazgo más característico es un infiltrado dérmico de linfocitos y monocitos. Por inmunohistoquímica se evidenció la presencia de células CD3+, CD4+, CD8+, CD68+, CD79a- y CD20-. Ninguna de las biopsias mostró vasculitis leucocitoclástica, granulomas o macrófagos multinucleados (15).

La IL-8 juega un papel regulador en monocitos y fibroblastos. Esta quimiocina parece tener un papel importante en las manifestaciones dermatológicas y en la fascitis monocítica de la afectación muscular durante los ataques de TRAPS (22).

COMPLICACIÓN

La amiloidosis ocurre en pacientes que padecen enfermedades inflamatorias de curso crónico, infecciosas y no infecciosas por la elevación repetida de sustancias de fase aguda, incluyendo al precursor amiloide SSA. Se manifiesta como un síndrome nefrótico que progresó a falla renal (21). Ocurre no solo en TRAPS, sino también en la fiebre mediterránea familiar y en la artritis reumatoide (59).

Presentan más riesgo los pacientes portadores de mutaciones que afectan a los aminoácidos cisteína, comparado con los portadores de mutaciones que afectan otros aminoácidos (el 24 frente al 2 %, respectivamente). El signo más precoz es la proteinuria (3).

TRATAMIENTO

Se basa en prednisolona o su equivalente a 20 a 30 mg/día (21). Los inmunomoduladores como metotrexate, azatioprina, ciclosporina o colchicina no ofrecen beneficio (21).

Los anti-TNF como etanercept (proteína de fusión que actúa como receptor señuelo del TNF) se emplean para disminuir la severidad, frecuencia y duración de los episodios, sin embargo, no es útil en todos los pacientes. Según el tipo de mutación de cada paciente se han descrito diferentes respuestas al infliximab, desde respuesta satisfactoria al medicamento hasta

reacciones inflamatorias paradójicas. Adalimumab ha sido útil, aunque también puede provocar estas reacciones paradójicas (60, 61).

El uso de terapia anti-IL-1, ya sea con anakinra que es una proteína recombinante, antagonista de IL-1, o canakinumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea IL-1B, se han demostrado respuestas satisfactorias, en especial en los pacientes que no han respondido a etanercept (12). En un estudio fase II, de prueba de concepto, con 19 pacientes, se evaluó la respuesta a la administración de canakinumab de 150 mg cada cuatro semanas por el transcurso de 4 meses, para luego ser suspendido hasta por 5 meses y reiniciado con las recaídas, con una administración en intervalos de 4 a 8 semanas por 24 meses. El canakinumab tuvo buena tolerancia y disminuyó rápidamente la actividad de la enfermedad, en promedio, a los 4 días. Luego de la suspensión hubo una reactivación con un promedio de 91.5 días (53).

A pesar de que el TRAPS cuenta con diferentes opciones de tratamiento, este aún es complejo, hay reportes de falta de respuesta al anakinra en pacientes con la mutación T50 M, en los que ya había fallado el tratamiento con etanercept.

De forma anecdótica, también se ha empleado moxifloxacino por la eliminación de los productos bacterianos o por sus efectos antiinflamatorios (62).

CONCLUSIÓN

Los síndromes autoinflamatorios están causados por mutaciones en genes que codifican proteínas fundamentales en la respuesta inmune innata. Suelen manifestarse tempranamente y afectan a varios miembros de la familia. Uno de estos es el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral, TRAPS. La mayoría de las mutaciones asociadas a este son puntuales y generan sustituciones de un solo aminoácido del ectodominio CRD1, CRD2 o CRD3. Las características clínicas más importantes de TRAPS son la fiebre y las mialgias migratorias, que van acompañadas de una erupción cutánea eritematosa que la mayoría de las veces simula una celulitis infecciosa con elevación de los reactantes de fase aguda. El diagnóstico tardío puede llevar a amiloidosis y finalmente, puede generar una falla renal. A pesar de que no

se conoce su prevalencia en nuestro medio, es posible que exista un importante subdiagnóstico que nos anima a estar alertas con los pacientes que manifiestan episodios febriles recurrentes.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jul;49(7):1215-28. DOI 10.1093/rheumatology/keq031.
2. Savic S, Dickie LJ, Wittmann M, McDermott MF. Autoinflammatory syndromes and cellular responses to stress: pathophysiology, diagnosis and new treatment perspectives. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012 Aug;26(4):505-33. DOI 10.1016/j.beprh.2012.07.009.
3. Aguado-Gil L, Irarrazaval-Armendáriz I, Pretel-Irazabal M. Advances in the diagnosis and treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Sep;104(7):617-22. DOI 10.1016/j.adengl.2012.11.020.
4. Caminero A, Comabella M, Montalban X. Role of tumour necrosis factor (TNF)-α and TNFRSF1A R92Q mutation in the pathogenesis of TNF receptor-associated periodic syndrome and multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2011 Dec;166(3):338-45. DOI 10.1111/j.1365-2249.2011.04484.x.
5. Puimègue L, Libert C, Van Hauwermeiren F. Regulation and dysregulation of tumor necrosis factor receptor-1. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014 Jun;25(3):285-300. DOI 10.1016/j.cytogfr.2014.03.004.
6. Simon A, Park H, Maddipati R, Lobito AA, Bulua AC, Jackson AJ, et al. Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 May;107(21):9801-6. DOI 10.1073/pnas.0914118107.
7. Mulley J, Saar K, Hewitt G, Rüschendorf F, Phillips H, Colley A, et al. Gene localization for an autosomal dominant familial periodic fever to 12p13. *Am J Hum Genet*. 1998 Apr;62(4):884-9.
8. De Pieri C, Vuch J, De Martino E, Bianco AM, Ronfani L, Athanasakis E, et al. Genetic profiling of autoinflammatory disorders in patients with periodic fever: a prospective study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Apr;13:11. DOI 10.1186/s12969-015-0006-z.
9. Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, et al. The ifevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat*. 2008 Jun;29(6):803-8. DOI 10.1002/humu.20720.
10. De Armas F, Díaz Berenguer Á, Raggio V, Dufrechou C, Goja B. Descripción de un caso de fiebre mediterránea familiar. *Arch Med Interna*. 2013 Dic;35(3):101-4.
11. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, Gilbertson JA, Bybee A, Russell TL, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum*. 2013 Apr;65(4):1116-21. DOI 10.1002/art.37827.
12. Nakamura M, Kobayashi M, Tokura Y. A novel missense mutation in tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) gene found in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) manifesting adult-onset Still disease-like skin eruptions: report of a case and review of the Japanese patients. *Br J Dermatol*. 2009 Oct;161(4):968-70. DOI 10.1111/j.1365-2133.2009.09409.x.
13. Peñaranda-Parada É, Spinel-Bejarano N, Restrepo JF, Rondón-Herrera F, Millán A, Iglesias Gamarra A. Enfermedades Autoinflamatorias. *Rev Colomb Reumatol*. 2010;17(2):86-95. DOI 10.1016/S0121-8123(10)70083-9.
14. Cañas CA. Autoinmunidad y autoinflamación. *Acta Med Colomb*. 2011;36(2):78-84.
15. Schmaltz R, Vogt T, Reichrath J. Skin manifestations in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *Dermatoendocrinol*. 2010 Jan;2(1):26-9. DOI 10.4161/derm.2.1.12387.
16. Horiuchi T. Trapped in TRAPS: Difficulty of Diagnosis due to Heterogeneity. *Intern Med*. 2015;54(16):1957-8. DOI 10.2169/internalmedicine.54.3969.
17. 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-κB pathway. *Arthritis Res Ther*. 2015 Apr;17:93. DOI 10.1186/s13075-015-0604-7.

18. Jesus AA, Fujihira E, Watase M, Terreri MT, Hilario MO, Carneiro-Sampaio M, et al. Hereditary autoinflammatory syndromes: a Brazilian multicenter study. *J Clin Immunol.* 2012 Oct;32(5):922-32. DOI 10.1007/s10875-012-9688-x. Erratum in: *J Clin Immunol.* 2012 Oct;32(5):933-5.
19. Cantarini L, Iacoponi F, Lucherini OM, Obici L, Brizi MG, Cimaz R, et al. Validation of a diagnostic score for the diagnosis of autoinflammatory diseases in adults. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011 Jul-Sep;24(3):695-702.
20. Cantarini L, Lucherini OM, Cimaz R, Rigante D, Baldari CT, Laghi Pasini F, et al. Typical and severe tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome in the absence of mutations in the TNFRSF1A gene: a case series. *Rheumatol Int.* 2012 Dec;32(12):4015-8. DOI 10.1007/s00296-010-1512-4.
21. Pettersson T, Kantonen J, Matikainen S, Repo H. Setting up TRAPS. *Ann Med.* 2012 Mar;44(2):109-18. DOI 10.3109/07853890.2010.548399.
22. Turner MD, Chaudhry A, Nedjai B. Tumour necrosis factor receptor trafficking dysfunction opens the TRAPS door to pro-inflammatory cytokine secretion. *Biosci Rep.* 2012 Apr;32(2):105-12. DOI 10.1042/BSR20110089.
23. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999 Apr;97(1):133-44.
24. Lobito AA, Gabriel TL, Medema JP, Kimberley FC. Disease causing mutations in the TNF and TNFR superfamilies: Focus on molecular mechanisms driving disease. *Trends Mol Med.* 2011 Sep;17(9):494-505. DOI 10.1016/j.molmed.2011.05.006.
25. Kimberley FC, Lobito AA, Siegel RM, Screaton GR. Falling into TRAPS—receptor misfolding in the TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(4):217.
26. Yousaf N, Gould DJ, Aganna E, Hammond L, Mirakian RM, Turner MD, et al. Tumor necrosis factor receptor I from patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome interacts with wild-type tumor necrosis factor receptor I and induces ligand-independent NF-kappaB activation. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep;52(9):2906-16.
27. Siebert S, Fielding CA, Williams BD, Brennan P. Mutation of the extracellular domain of tumour necrosis factor receptor 1 causes reduced NF-kappaB activation due to decreased surface expression. *FEBS Lett.* 2005 Sep;579(23):5193-8.
28. Djavaheri-Mergny M, Amelotti M, Mathieu J, Besançon F, Bauvy C, Codogno P. Regulation of autophagy by NFkappaB transcription factor and reactive oxygen species. *Autophagy.* 2007 Jul-Aug;3(4):390-2.
29. Gomes CM. Protein misfolding in disease and small molecule therapies. *Curr Top Med Chem.* 2012;12(22):2460-9.
30. Kjaer S, Ibáñez CF. Intrinsic susceptibility to misfolding of a hot-spot for Hirschsprung disease mutations in the ectodomain of RET. *Hum Mol Genet.* 2003 Sep;12(17):2133-44.
31. Salamanca S, Li L, Vendrell J, Aviles FX, Chang JY. Major kinetic traps for the oxidative folding of leech carboxypeptidase inhibitor. *Biochemistry.* 2003 Jun;42(22):6754-61.
32. Micheau O, Tschoopp J. Induction of TNF receptor I-mediated apoptosis via two sequential signaling complexes. *Cell.* 2003 Jul;114(2):181-90.
33. Todd I, Radford PM, Draper-Morgan KA, McIntosh R, Bainbridge S, Dickinson P, et al. Mutant forms of tumour necrosis factor receptor I that occur in TNF-receptor-associated periodic syndrome retain signalling functions but show abnormal behaviour. *Immunology.* 2004 Sep;113(1):65-79.
34. Lobito AA, Kimberley FC, Muppudi JR, Komarow H, Jackson AJ, Hull KM, et al. Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). *Blood.* 2006 Aug;108(4):1320-7.
35. Rebelo SL, Bainbridge SE, Amel-Kashipaz MR, Radford PM, Powell RJ, Todd I, et al. Modeling of tumor necrosis factor receptor superfamily 1A mutants associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome indicates misfolding consistent with abnormal function. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2674-87.
36. Sieber S, Lange N, Kollmorgen G, Erhardt A, Quaas A, Gontarewicz A, et al. Sharpin contributes to TNF α dependent NFkB activation and anti-apoptotic signalling in hepatocytes. *PLoS One.* 2012;7(1):e29993. DOI 10.1371/journal.pone.0029993.

37. 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. DOI 10.1007/s00109-014-1150-5.
38. Rosello A, Warnes G, Meier UC. Cell death pathways and autophagy in the central nervous system and its involvement in neurodegeneration, immunity and central nervous system infection: to die or not to die--that is the question. *Clin Exp Immunol*. 2012 Apr;168(1):52-7. DOI 10.1111/j.1365-2249.2011.04544.x.
39. Ashrafi G, Schwarz TL. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria. *Cell Death Differ*. 2013 Jan;20(1):31-42. DOI 10.1038/cdd.2012.81.
40. Churchman SM, Church LD, Savic S, Coulthard LR, Hayward B, Nedjai B, et al. A novel TNFRSF1A splice mutation associated with increased nuclear factor kappaB (NF-kappaB) transcription factor activation in patients with tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis*. 2008 Nov;67(11):1589-95.
41. Leah E. Pathology: Autophagy defect traps mutant TNF receptor in TRAPS. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Dec;8(12):691. DOI 10.1038/nrrheum.2012.207.
42. D'Osualdo A, Ferlito F, Prigione I, Obici L, Meini A, Zuliani F, et al. Neutrophils from patients with TNFRSF1A mutations display resistance to tumor necrosis factor-induced apoptosis: pathogenetic and clinical implications. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):998-1008.
43. Oral O, Oz-Arslan D, Itah Z, Naghavi A, Deveci R, Karacali S, et al. Cleavage of Atg3 protein by caspase-8 regulates autophagy during receptor-activated cell death. *Apoptosis*. 2012 Aug;17(8):810-20. DOI 10.1007/s10495-012-0735-0.
44. Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, Brech A, Bruun JA, Outzen H, et al. p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy. *J Biol Chem*. 2007 Aug;282(33):24131-45.
45. Negm OH, Mannsperger HA, McDermott EM, Drewe E, Powell RJ, Todd I, et al. A pro-inflammatory signature is constitutively activated by C35Y mutant TNF receptor 1 in TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *Eur J Immunol*. 2014 Jul;44(7):2096-110. DOI 10.1002/eji.201344328.
46. Vernon PJ, Tang D. Eat-me: autophagy, phagocytosis, and reactive oxygen species signaling. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Feb;18(6):677-91. DOI 10.1089/ars.2012.4810.
47. Ozsoy HZ, Sivasubramanian N, Wieder ED, Pedersen S, Mann DL. Oxidative stress promotes ligand-independent and enhanced ligand-dependent tumor necrosis factor receptor signaling. *J Biol Chem*. 2008 Aug;283(34):23419-28. DOI 10.1074/jbc.M802967200.
48. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med*. 2014;65:223-44. DOI 10.1146/annurev-med-061512-150641.
49. Bulua AC, Simon A, Maddipati R, Pelletier M, Park H, Kim KY, et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Exp Med*. 2011 Mar;208(3):519-33. DOI 10.1084/jem.20102049.
50. 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.
51. Nakamura M, Tokura Y. A novel missense mutation in tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) gene found in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with high serum interleukin (IL)-22. *Eur J Dermatol*. 2010 Jul-Aug;20(4):508-9. DOI 10.1684/ejd.2010.0951.
52. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). *Annu Rev Immunol*. 2009;27:621-68. DOI 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627.
53. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010 Mar;140(6):784-90. DOI 10.1016/j.cell.2010.03.002.
54. Lachmann HJ. Autoinflammatory syndromes as causes of fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)*. 2015 Jun;15(3):295-8. DOI 10.7861/clinmedicine.15-3-295.
55. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Sep;81(5):349-68.

56. Quillinan N, Mohammad A, Mannion G, O'Keeffe D, Bergin D, Coughlan R, et al. Imaging evidence for persistent subclinical fasciitis and arthritis in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) between febrile attacks. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul;69(7):1408-9. DOI 10.1136/ard.2009.118661.
57. Aróstegui JI. [Hereditary systemic autoinflammatory diseases]. *Reumatol Clin.* 2011 Jan-Feb;7(1):45-50. DOI 10.1016/j.reuma.2010.01.010.
58. Cantarini L, Lucherini OM, Baldari CT, Laghi Pasini F, Galeazzi M. Familial clustering of recurrent pericarditis may disclose tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 May-Jun;28(3):405-7.
59. Díaz-Villanueva JF, Díaz-Molina R, García-González V. Protein Folding and Mechanisms of Proteostasis. *Int J Mol Sci.* 2015 Jul;16(8):17193-230. DOI 10.3390/ijms160817193.
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 Aug;37(8):1780-2. DOI 10.3899/jrheum.091094.
61. Nedjai B, Hitman GA, Quillinan N, Coughlan RJ, Church L, McDermott MF, et al. Proinflammatory action of the antiinflammatory drug infliximab in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2009 Feb;60(2):619-25. DOI 10.1002/art.24294.
62. Weiss T, Shalit I, Blau H, Werber S, Halperin D, Levitov A, et al. Anti-inflammatory effects of moxifloxacin on activated human monocytic cells: inhibition of NF-kappaB and mitogen-activated protein kinase activation and of synthesis of proinflammatory cytokines. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Jun;48(6):1974-82.

