

Zespoły gorączek nawrotowych

Donald P. Goldsmith, MD*

Doktor Goldsmith deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na treść niniejszego artykułu. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

* Professor of Pediatrics, Drexel University College of Medicine, Section of Rheumatology, St. Christopher's Hospital for Children, Philadelphia, Pa

Cele: Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Opisać różnice między gorączką nawrotową (zespoły autozapalne) a chorobami o podłożu autoimmunologicznym.
2. Przedstawić predyspozycje etniczne i podłoże genetyczne najczęściej występujących zespołów gorączek nawrotowych.
3. Rozpoznać istotne objawy najczęściej występujących zespołów gorączek nawrotowych.
4. Wymienić sposoby leczenia najczęściej występujących zespołów gorączek nawrotowych.

Wprowadzenie

Na długich listach przyczyn występowania u dzieci gorączki nieznanego pochodzenia wymieniane są trzy grupy chorób: choroby zakaźne, choroby nowotworowe oraz choroby zapalne/reumatyczne. Zespoły gorączek nawrotowych zalicza się najczęściej do kategorii reumatyczne/zapalne, ale ich prawidłowa klasyfikacja i patogenezę są niejasne. W ciągu ostatnich 10 lat poczyniono znaczące kroki na drodze do wyjaśnienia podłoża zespołów gorączek nawrotowych. Obecnie uważa się, że są one spowodowane pierwotnymi zaburzeniami regulacji wrodzonego układu odporności.

Podłoże wielu chorób reumatycznych uwzględnianych w różnicowaniu przyczyn gorączki nieznanego pochodzenia wyjaśnia się zaburzeniami w funkcjonowaniu adaptacyjnego, czyli nabytego układu odporności. Rozpoznanie antygeny przez adaptacyjny układ immunologiczny przebiega z udziałem limfocytów B i T i charakteryzuje się zwiększonym wytwarzaniem autoprzeciwciał lub autoreaktywnych limfocytów T.

Zaburzenia w obrębie wrodzonego układu odporności nie są związane z obecnością autoprzeciwciał ani limfocytów skierowanych przeciwko własnym antygenom, ale przejawem aktywacji niezależnych od antygenów mechanizmów zapalnych. Pierwotnymi efektorami komórkowymi i mediatorami wrodzonego układu odporności są granulocyty obojętnochłonne, makrofagi, komórki natural killer (a nie limfocyty T i B), czynnik martwicy nowotworów (TNF), interleukina 1 (IL-1) i IL-12.

Dążąc do precyzyjnej klasyfikacji stanów chorobowych, po uwzględnieniu wyników najnowszych badań, wprowadzono pojęcie choroby autozapalne. Wiele chorób z tej grupy jest wrodzonych, charakteryzujących się silną predyspozycją do występowania w pewnych grupach etnicznych. Z nozologicznego punktu widzenia zespoły gorączek nawrotowych można obecnie zaliczyć właśnie do grupy chorób autozapalnych.

Wiele chorób autozapalnych ujawnia się w dzieciństwie, a ich głównym objawem jest nawracająca gorączka. Mimo że choroby z tej grupy występują stosunkowo rzadko, pediatra powinien znać ich symptomatologię, sposób

dziedziczenia oraz zasady diagnostyki. Najnowsze badania naukowe wyjaśniły mechanizm działania białek, których mutacje zidentyfikowano w tych chorobach. Większość z nich to białka związane ze szlakami reakcji zapalnej, apoptozą i wytwarzaniem cytokin. W niniejszym opracowaniu skoncentrowano się na klinicznych aspektach pięciu rodzajów gorączek nawrotowych/chorób autozapalnych (tabela): 1) rodzinna gorączka śródziemnomorska (familial Mediterranean fever, FMF), 2) zespół gorączki nawrotowej zależny od receptora dla TNF (TNF receptor-associated periodic syndrome, TRAPS), 3) zespół hiperimmunoglobulinemii D (hyperimmunoglobulin D syndrome, HIDS), 4) kriopirynozależny zespół gorączek nawrotowych (cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS) obejmujący rodzinny autozapalny zespół reakcji na zimno (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), zespół Muckle'a-Wellsa (MWS) oraz noworodkową wieloukładową chorobę autozapalną (neonatal-onset multisystem inflammatory

Skróty:

CAPS	–	kriopirynozależne zespoły gorączek nawrotowych
CINCA	–	przewlekły niemowlęcy zespół nerwowo-skróno-stawowy
OB	–	odczyn Biernackiego
FCAS	–	rodzinny autozapalny zespół reakcji na zimno
FMF	–	rodzinna gorączka śródziemnomorska
HIDS	–	zespół hiperimmunoglobulinemii D
Ig	–	immunoglobulina
IL	–	interleukina
MVK	–	kinaza mewalonowa
MWS	–	zespół Muckle'a-Wellsa
NOMID	–	noworodkowa wieloukładowa choroba zapalna
NLPZ	–	niesteroidowe leki przeciwzapalne
PFAPA	–	zespół gorączki nawrotowej, aftowego zapalenia jamy ustnej, gardła i migdałków
TNF	–	czynnik martwicy nowotworów
TRAPS	–	zespół gorączki nawrotowej zależny od receptora czynnika martwicy nowotworów

TABELA. Zespoły gorączek nawrotowych/chorób autozapalnych

	Wiek, w którym pojawiają się objawy	Czas trwania/ częstość	Najważniejsze objawy
Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)	< 10 r.ż. (80%)	1-3 dni, co 4-8 tygodni	Gorączka, zapalenie otrzewnej, różnorodna wysypka, zapalenie pojedynczych stawów, skrobiawica
Zespół gorączki nawrotowej zależny od czynnika martwicy nowotworów (TRAPS)	3 r.ż. (mediana)	Dni-tygodnie/w nieregularnych odstępach	Gorączka, ból brzucha, zapalenie otrzewnej, silny ból mięśni z towarzyszącym rumieniem, zapalenie spojówek i obrzęk okolicy oczodołów, zapalenie dużych stawów
Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)	6 m.ż. (mediana)	4-7 dni/co 4-6 tygodni	Gorączka, ból brzucha, biegunka, plamkowo-grudkowa wysypka, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, czasami owrzodzenia
Rodzinny autozapalny zespół reakcji na zimno (FCAS) (kriopirynozależny zespół gorączki nawrotowej)	< 6 m.ż.	<24 h/objawy indukowane zimnem	Gorączka, dreszcze, wysypka pokrzywkopodobna, silne bóle stawów, zapalenie spojówek
Zespół Muckle'a-Wellsa (MWS) (kriopirynozależny zespół gorączki nawrotowej)	do 6 m.ż.	24-48 h/częste, czasami niemal stałe	Okresowe osłabienie, silne bóle kończyn, wysypka pokrzywkopodobna, utrata słuchu, skrobiawica
Noworodkowa wieloukładowa choroba zapalna (NOMID)/przewlekły niemowlęcy zespół nerwowo-skróno-stawowy (CINCA) (kriopirynozależny zespół gorączki nawrotowej)	do 6 m.ż.	Stałe	Gorączka, wysypka pokrzywkopodobna, destrukcyjna artropatia, przewlekłe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, utrata słuchu, zapalenie nerwu wzrokowego
Zespół gorączki nawracającej, aftowego zapalenia jamy ustnej, gardła i migdałków (PFAPA)	2-5 r.ż.	3-5 dni/co 4-6 tygodni	Okresowa gorączka, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie gardła, zapalenie migdałków

FDA – United States Food and Drug Administration, IL – interleukina, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

disease, NOMID)/przewlekły niemowlęcy zespół nerwowo-skróno-stawowy (chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome, CINCA), 5) zespół nawracającej gorączki, aftowego zapalenia jamy ustnej, gardła i migdałków (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis syndrome, PFAPA). Obecnie dostępne testy, oparte na sekwencjonowaniu DNA, umożliwiają rozpoznanie FMF, TRAPS, HIDS i CAPS w specjalistycznych laboratoriach. Dotychczas nie zidentyfikowano mutacji warunkującej PFAPA.

Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)

FMF jest najczęściej występującą chorobą autozapalną i dziedzicznym zespołem gorączek nawrotowych. Występuje przede wszystkim u ludności arabskiej, Turków i Ormian, Żydów nieaszkenazyjskich, Włochów, Greków i Libańczyków.¹ Obecnie, gdy możliwa jest identyfikacja uszkodzonego genu, chorobę rozpoznaje się na całym świecie. Choroba jest dziedziczona jako cecha recesywna.

U 90% pacjentów pierwsze objawy występują przed 20 rokiem życia. U około 80% pierwszy rzut choroby występuje przed 10 rokiem życia.

Każdy epizod choroby trwa 1-4 dni, ale zmienność osobnicza jest bardzo duża. Gorączka przekracza zwykle 38,5°C, często towarzyszy jej zapalenie błon surowiczych, najczęściej otrzewnej, w dalszej kolejności opłucnej, rzadziej osierdzia i moszny (zapalenie surowicówki tunica vaginalis). Ostatnia lokalizacja jest często mylona z ostrym skrętem jądra. U blisko 50% chorych obserwuje się przemijające zapalenie dużych stawów, zwykle zajęty jest jeden staw, najczęściej skokowy, kolanowy lub biodrowy. U 15-25% chorych na grzbietowej powierzchni stóp i stawu skokowego występuje różnorodna wysypka. Objawy ustępują samoistnie, a między kolejnymi rzutami choroby dziecko czuje się dobrze. Miejscowe powikłania występują rzadko, zazwyczaj jako przewlekłe zapalenie stawu biodrowego lub kolanowego, lub ograniczone zapalenie otrzewnej. Najpoważniejszym powikłaniem układowym przedłużających się

Sposób dziedziczenia	Predysponowane grupy etniczne	Zmutowany gen/kodowane białko	Leczenie
Autosomalny recesywny	Ormianie, Arabowie, Turcy, Włosi, Żydzi	<i>MEFV</i> /piryna	Kolchicyna Talidomid (?) Antagoniści TNF (?) Antagoniści IL-1 (?)
Autosomalny dominujący	Początkowo Irlandczycy i Szkoci, obecnie na całym świecie	<i>TNFRSF1A</i> /receptor p55TNF	Kortykosteroidy Antagoniści TNF (w celu zmniejszenia dawek steroidów) Antagoniści IL-1 (?)
Autosomalny recesywny	Francuzi, Duńczycy, inne narodowości europejskie	<i>MVK</i> /kinaza mewalonowa	NLPZ Kortykosteroidy Antagoniści receptora leukotrienowego (?) Antagoniści IL-1 (?)
Autosomalny dominujący	Europejczycy	<i>CIAS1</i> /kriopiryna	Antagoniści IL-1 (niedawna rejestracja FDA)
Autosomalny dominujący	Mieszkańcy Europy Północnej	<i>CIAS1</i> /kriopiryna	Antagoniści IL-1 (niedawna rejestracja FDA)
Autosomalny dominujący	Wszystkie grupy etniczne	<i>CIAS1</i> /kriopiryna	Antagoniści IL-1
Niedziedziczny	Wszystkie grupy etniczne	Nie zidentyfikowano	Cymetydyna Kortykosteroidy Tonsylektomia Kolchicyna (?)

rzutów choroby jest uogólniona skrobiawica, obejmująca przede wszystkim nerki. Chorzy na FMF są zagrożeni guzkowym zapaleniem tętnic i chorobą Schönleina-Henocha.²

Rozpoznanie ustala się na podstawie charakterystycznych objawów klinicznych, a potwierdza je wynik badania genetycznego. Gen warunkujący FMF (*MEFV*) jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 16p.^{3,4} Zidentyfikowano ponad 100 mutacji genu *MEFV*. Większość to zmiany sensu nukleotydów w eksonach 2 i 10. Białko kodowane przez *MEFV*, piryna, podlega ekspresji przede wszystkim w granulocytach obojętnochłonnych i monocytach. Piryna reguluje aktywację czynnika jądrowego κ -B, wpływa na wydzielanie IL-1 β i apoptozę. Zmieniona cząsteczka piryny staje się nieefektywnym inhibitorem odpowiedzi zapalnej, co prowadzi do nasilenia apoptozy i przekształceń IL-1 β .⁵

W okresach zaostrzeń choroby wzrasta liczba krwinek białych, stężenie białka C-reaktywnego i amyloidu A w surowicy, odczyn Biernackiego (OB) jest przyspieszo-

ny. Nieznacznie podwyższone wartości wskaźników stanu zapalnego utrzymują się również w okresach remisji.

Odległe rokowanie u chorych na FMF zależy od progresji skrobiawicy nerek. Jeśli nie zastosuje się leczenia profilaktycznego, rozwija się zespół nerczycowy i niewydolność nerek. Kolchicyna stosowana długotrwale zapobiega zarówno kolejnym rzutom choroby, jak i progresji skrobiawicy nerek.⁶ Długotrwale stosowanie kolchicyny u dzieci jest bezpieczne. Najistotniejsze objawy niepożądane, jakimi są dolegliwości żołądkowo-jelitowe (biegunka i nudności), zależą prawdopodobnie od wywoływanej przez kolchicynę nietolerancji laktozy.

Konsekwentna profilaktyka kolchicyną zapobiega nawrotom u 67% dzieci, u kolejnych 25% maleją nasilenie i częstość nawrotów gorączki. Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia zasadniczo zapobiega rozwojowi skrobiawicy. Kolchicyna może również zmniejszyć nasilenie już rozwiniętej skrobiawicy.

FMF oporny na kolchicynę zdarza się rzadko i uważa się, że dotyczy przede wszystkim chorych nieprzestrzegających zaleceń, zaobserwowano jednak także pewną predyspozycję genetyczną – szczególnie duże ryzyko rozwoju skrobiawicy dotyczy chorych z mutacją M6946V. U części chorych z potwierdzoną opornością na kolchicynę skuteczna jest kolchicina podawana dożylnie. W pojedynczych pracach wykazano ponadto korzystne działanie innych leków: antagonisty IL-1 (anakinra),⁷ antagonisty TNF (etanercept),⁸ oraz talidomidu.⁸

Zespół gorączki nawrotowej zależny od receptora czynnika martwicy nowotworów (TRAPS)

TRAPS, nazywany początkowo gorączką Hiberniana, jest chorobą autosomalną dominującą. Jako pierwsi opisał ją w 1982 roku Williamson i wsp.⁹ Zidentyfikowali oni 13 spokrewnionych chorych pochodzących z trzech pokoleń jednej irlandzkiej rodziny. W 1999 roku, po zidentyfikowaniu mutacji warunkujących chorobę, zlokalizowanych na chromosomie 12, w genie kodującym receptor TNF o masie cząsteczkowej 55 kDa (*TNFRSF1A*), nazwę zmieniono na TRAPS.¹⁰ Dotychczas zidentyfikowano ponad 80 mutacji, których nosiciele należą do różnych grup etnicznych.

Choroba ujawnia się zwykle w dzieciństwie i charakteryzuje epizodami gorączki nawracającej w nieregularnych odstępach. U niektórych chorych nawroty występują co 3-4 tygodnie, u innych tylko dwa lub trzy razy w roku.

Typowymi objawami są: dolegliwości ze strony jamy brzusznej, ból związany z zapaleniem opłucnej i silne, przeszywające bóle mięśniowe z towarzyszącą drobno- lub gruboplamistą wysypką. W okresie rzutu choroby zarówno ból mięśni, jak i wysypka rozprzestrzeniają się w kierunku dystalnych części kończyn, co pozwala różnicować TRAPS z typowym zapaleniem tkanki łącznej (cellulitis). Ból brzucha i wymioty mogą być tak silne, że sugerują ostry stan zapalny w obrębie jamy brzusznej. Typowym i częstym objawem TRAPS są zapalenie spojówek oraz obrzęk i ból okolicy oczodołu. U ponad 67% chorych występują bóle stawów i dotyczą zwykle pojedynczych stawów obwodowych. Jawne zapalenie stawów występuje rzadko.¹¹ U części chorych rozwija się skrobiawica nerek.

W okresach zaostrzeń wzrastają wartości wszystkich wskaźników ostrej fazy, pojawia się leukocytoza i poliklonalna gammopatia, obejmująca przede wszystkim immunoglobuliny klasy IgA. Nieco podwyższone wartości wskaźników ostrej fazy mogą się utrzymywać również w okresach remisji. Aktywność kinazy kreatynowej i aldolazy są prawidłowe. Obraz histopatologiczny biopsji skóry i mięśni odpowiada najczęściej monocytowemu zapaleniu powięzi lub limfocytowemu zapaleniu naczyń, rzadziej łagodnemu zapaleniu mięśni.¹²

We wczesnych opisach przypadków TRAPS zwracano uwagę na obserwowane u części chorych zmniejszenie stę-

żenia rozpuszczalnego TNFRSF1A. Sądzone, że nieprawidłowe uwalnianie zmienionych receptorów TNF w wiarygodny sposób wyjaśnia długotrwałe pobudzenie szlaków prozapalnych. Dalsze badania ujawniły jednak istnienie innych mechanizmów, takich jak nieprawidłowa apoptoza granulocytów obojętnochłonnych i zmiany w budowie receptorów, które zatrzymywane w siateczce endoplazmatycznej zwiększają prawdopodobieństwo autonomicznej aktywacji ligandów TNF.¹¹

Nie opracowano dotychczas standardu leczenia TRAPS. Glikokortykosteroidy znacznie zmniejszają nasilenie objawów, ale nie redukują częstości nawrotów. Stosowane u chorych z częstymi nawrotami przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami prowadzi do typowych powikłań. Nieskuteczne okazały się takie leki, jak dapson, kolchicina, azatiopryna, cyklosporyna i talidomid.

Logiczną konsekwencją poznania patofizjologii TRAPS (wiadomo, że wzrasta aktywność TNF) jest uwzględnienie inhibitorów TNF jako potencjalnych leków. Wstępne wyniki leczenia inhibitorem TNF, etanerceptem, były jednak tylko obiecujące, chociaż objawy zapalne w kolejnych rzutach były nieco mniej nasilone, ale nie udało się ich uniknąć. Etanercept tylko w niewielkim stopniu hamuje progresję rozwiniętej skrobiawicy. Może ograniczyć stosowanie steroidów, ale nie wpływa istotnie na przebieg choroby. Obiecująca jest długoterminowa skuteczność antagonisty IL-1, anakinry, zarówno w zwalczaniu objawów klinicznych, jak i laboratoryjnych.¹³

Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)

HIDS jest rzadko występującą chorobą autosomalną recesywną, która ujawnia się zwykle w pierwszym roku życia. Obecnie rozpoznawana jest coraz częściej, a mediana wieku rozpoznania wynosi 6 miesięcy. Ponad 60% chorych pochodzi z Danii i Francji. Pierwszych sześć przypadków HIDS opisał w 1984 roku Van der Meer i wsp.¹⁴ U wszystkich sześciu chorych powtarzały się epizody gorączki i bólu brzucha, którym towarzyszyły wymioty i biegunka. Inne typowe objawy to wysypka, bolesne powiększenie węzłów chłonnych (zazwyczaj szyjnych), bóle stawów i symetryczne zapalenie dużych stawów bez zmian destrukcyjnych.¹⁵ Może wystąpić owrzodzenie jamy ustnej lub pochwy. Wysypka ma charakter uogólnionych zmian rumieniowych, najczęściej drobno- lub gruboplamistych i grudkowych, rzadziej guzkowych. Gorączka narasta gwałtownie, często do 39°C, utrzymuje się przez 4-7 dni i nawraca w nieregularnych odstępach, co 4-8 tygodni. Czynnikiem inicjującym może być niewielki uraz, zakażenie wirusowe, szczepienie, zabieg chirurgiczny. Bardzo silny ból brzucha naśladuje ostre zakażenie w obrębie jamy brzusznej i może stanowić wskazanie do laparotomii zwiadowczej. Między rzutami choroby większość chorych czuje się dobrze, chociaż zmiany skórne i dolegliwości stawowe utrzymują się przez kilka dni. Epizody gorączki powtarzają się zwykle przez całe życie, ale ich częstotliwość jest największa w dzieciństwie.

W okresach zaostrzeń znacznie wzrasta stężenie białka C-reaktywnego i liczba krwinek białych oraz OB. Mimo że stężenie amyloidu A w surowicy jest zwiększone, skrobiawica rozwija się wyjątkowo rzadko. U około 80% chorych dzieci znacznie wzrasta stężenie immunoglobulin klasy IgD (>100 j./ml), duże jest również stężenie IgA. U części chorych w pierwszych 3 latach życia stężenie IgD jest prawidłowe.

Choroba spowodowana jest mutacjami genu kinazy mewalonianowej (MVK) zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 12.^{16,17} MVK jest kluczowym enzymem biosyntezy cholesterolu i izoprenoidów. Chociaż dokładny patomechanizm objawów nie jest znany, okresowa gorączka jest prawdopodobnie spowodowana zwiększeniem stężenia kwasu mewalonowego, zmniejszeniem stężenia izoprenoidów lub współistnieniem obu tych zaburzeń.

W najbardziej typowych przypadkach HIDS aktywność MVK jest zmniejszona do 5-15% wartości prawidłowych. Gdy MVK jest całkowicie nieaktywny lub aktywność jest wyjątkowo mała, rozwijają się dodatkowo objawy kwasicy mewalonianowej, takie jak mikrocefalia, opóźnienie rozwoju i dysmorfia twarzy. Dotychczas zidentyfikowano ponad 60 mutacji genu MVK związanych z HIDS. Interesujące, że zwiększone stężenie IgD jest charakterystyczne nie tylko dla HIDS. Stężenie IgD może być zwiększone nawet u 13% chorych na FMF. Nie wiadomo, w jaki sposób IgD uczestniczą w patogenezie HIDS, wykazano jednak, że zwiększają uwalnianie TNF- α przez ludzkie komórki jednojądrowe.

Dotychczas nie opracowano skutecznej metody leczenia HIDS. U niektórych chorych niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stosowane przez 4-7 dni w maksymalnych dawkach zmniejszają nasilenie epizodów gorączkowych. Stosowane równocześnie pulsy steroidowe (1 mg/kg przez 4-7 dni) mogą ograniczać objawy choroby skuteczniej niż NLPZ, ale ich stosowanie obciążone jest ryzykiem pojawienia się działań niepożądanych. Sporadycznie podawano kolchicynę, cyklosporynę i talidomid, ale nie okazały się skuteczne. Chociaż logiczne wydaje się stosowanie u chorych na HIDS leków z grupy statyn, to próby ich podawania nie były zachęcające, a u niektórych chorych doszło nawet do nasilenia objawów. Aktualnie prowadzone są badania oceniające skuteczność montelukastu, leku antyleukotrienowego.¹⁹ Nieskuteczny w hamowaniu rzutów gorączki okazał się antagonistą TNF, etanercept.²⁰ Obiecujące są wstępne wyniki badań oceniających skuteczność antagonisty receptora IL-1, anakinry. Doświadczenia w jej stosowaniu są wprawdzie niewielkie, ale zachęcają do dalszych badań.²⁰

Kriopirynozałe zespoły gorączek nawrotowych (CAPS)

FCAS, MWS i NOMID/CINCA to trzy choroby dziedziczone jako cechy dominujące związane z mutacjami genu *CIAS1* zlokalizowanego na chromosomie 1p44.²¹⁻²⁴ Jest to

gen kodujący pirynopodobne białko o nazwie kriopiryna, podlegające ekspresji przede wszystkim w granulocytach obojętnochłonnych krwi obwodowej, monocytach i chondrocytach. Chociaż każda z tych chorób przebiega w typowy dla siebie sposób, stanowią one kontinuum nasilenia choroby, a ich objawy częściowo się zazębiają. Najłagodniejszy fenotyp charakteryzuje FCAS, najpoważniejsze objawy są typowe dla NOMID/CINCA.

FCAS, rodzinny autozapalny zespół reakcji na zimno, nazywany wcześniej rodzinną zimną pokrzywką, opisano po raz pierwszy w 1940 roku.²⁵ Gorączka, dreszcze i pokrzywka występują od 30 minut do 4-6 godzin po ekspozycji na działanie niskiej temperatury i utrzymują się do 24 godzin. Typowe objawy towarzyszące to zapalenie spojówek, silne bóle i obrzęk stawów. Chociaż dolegliwości pojawiają się już w pierwszych 6 miesiącach życia, stają się szczególnie dokuczliwe u młodych dorosłych. Zaostrzeniom choroby towarzyszy leukocytoza. Może się rozwinąć skrobiawica. Dotyczy to zwłaszcza chorych z często powtarzającymi się zaostrzeniami choroby.

Zespół Muckle'a-Wellsa (MWS) po raz pierwszy opisano w 1962 roku jako chorobę dziedziczną dominującą, charakteryzującą się uogólnioną, nieswędzącą pokrzywką, pogłębiającym się niedosłuchem odbiorczym i skrobiawicą.²⁶ Opisano występujące okresowo epizody przeszywających bólów kończyn, zapalenia błony maziowej, gorączki i złego samopoczucia, określane mianem napadów. Może również wystąpić zapalenie spojówek. Objawy pojawiają się zwykle w dzieciństwie, a w okresie dojrzewania stopniowo rozwija się niedosłuch. U 25% chorych występuje ciężka postać skrobiawicy.

NOMID/CINCA po raz pierwszy został opisany równocześnie przez kilku autorów na początku lat 80. XX wieku.^{27,28} W Stanach Zjednoczonych chorobę określa się najczęściej skrótem NOMID, w Europie używany jest akronim CINCA. Wspólnymi dla NOMID/CINCA, FCAS i MWS objawami klinicznymi są: pokrzywka, nawracająca gorączka i bóle/zapalenie stawów.

Objawy kliniczne NOMID/CINCA są zwykle silniej wyrażone i bardziej stałe niż objawy FCAS, MWS i innych dziedzicznych zespołów gorączek nawrotowych, takich jak FMF. NOMID/CINCA charakteryzuje utrzymująca się niemal stale wysypka skórna, gorączka i złe samopoczucie oraz rozwój destrukcyjnego zapalenia stawów, często z masywnym przerostem chrząstek stawowych i szybko postępującym kostnieniem (dotyczy to zwłaszcza rzepki). Kolejnym problemem są nasilone zmiany w obrębie ośrodkowego układu nerwowego: przewlekłe aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, głuchota odbiorcza, obrzęk płamki i atrofia nerwu wzrokowego, zapalenie naczyń i upośledzenie umysłowe. U części chorych występuje dysmorfia twarzy: wydętne guzy czołowe i powiększenie czaszki. Utrzymujący się stan zapalny może prowadzić do rozwoju skrobiawicy. Odległe rokowanie dotyczące prawidłowego funkcjonowania jest często niekorzystne.

Zidentyfikowano ponad 40 mutacji w genie *CIAS1* związanych z CAPS. Niemal wszystkie warunkują nonsensowne zmiany nukleotydowe w obrębie eksonu 3. Kriopiryna, produkt genu *CIAS1*, ma domenę PYRIN, wspólną z piryną (białko zmutowane u chorych na FMF) i dlatego uczestniczy w transmisji sygnału nasilającego wytwarzanie IL-1, IL-18 i czynnika jądrowego κ -B.²⁹ Okazuje się, że kriopiryna o zmienionej budowie molekularnej nie podlega hamowaniu na dalszych etapach tego szlaku. Powyższe procesy regulacyjne zachodzą w obrębie wielocząsteczkowego kompleksu białkowego nazywanego inflamasomem.

W patogenezie CAPS istotne są również inne geny oraz czynniki środowiskowe, gdyż mutacje w genie *CIAS1* stwierdza się tylko u około 50% chorych na NOMID/CINCA.²² Możliwa jest zmniejszona penetracja genów, gdyż zdarza się, że zdrowi krewni są nosicielami mutacji występującej u chorego. Mimo że niektórym mutacjom towarzyszy niezmienny fenotyp, to pojedyncza nonsensowna mutacja może dawać różne, w znacznym stopniu pokrywające się fenotypy.

Zanim zidentyfikowano konkretne mutacje odpowiedzialne za wystąpienie CAPS i ustalono, że kluczowe znaczenie w jego patogenezie ma prawdopodobnie dodatnia regulacja IL-1, liczne próby stosowania silnie działających leków były zniechęcające. Dopiero niedawno wykazano korzystne działanie antagonistów IL-1. W wielośrodkowym badaniu koordynowanym przez National Institutes of Health wykazano, że 18 chorych na NOMID/CINCA zareagowało na 6-miesięczne leczenie anakiną.³ W lutym 2008 roku w Stanach Zjednoczonych Food and Drug Administration (FDA) zarejestrowała do stosowania u chorych na FCAS i MWS lek blokujący IL-1 o nazwie rilonacept.

Zespół gorączki nawrotowej, aftowego zapalenia jamy ustnej, gardła i migdałków (PFAPA)

Termin PFAPA pojawił się po opublikowaniu w 1987 roku opisu 12 chorych, u których okresowo występowała gorączka, zapalenie gardła i aftowe zapalenie jamy ustnej.³¹ W 1999 roku opisano dwie duże grupy chorych z podobnymi objawami.^{32,33}

Objawy PFAPA pojawiają się najczęściej między 2 a 5 rokiem życia. Dotychczas nie opisano dorosłych chorych, u których objawy wystąpiłyby po raz pierwszy. Choroba występuje nieco częściej u chłopców, nie obserwuje się predyspozycji etnicznych. W odróżnieniu od większości zespołów gorączek nawrotowych PFAPA występuje sporadycznie – nie zaobserwowano, aby była chorobą dziedziczną. W grupie chorych dzieci nie wykazano żadnej charakterystycznej mutacji w genie *MEFV*.³⁴ W niedawno opublikowanym badaniu, w którym uczestniczyło 40 dzieci z brzusznią postacią PFAPA, nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania polimorfizmów *CARD15/NOD 2*.³⁵

Pierwszym objawem jest nagle pojawiająca się gorączka, której często towarzyszą dreszcze. Ciepłota wzrasta gwałtownie do 40,0-41,0°C. Rzuty choroby trwają 3-5 dni i na-

wracają z niezwykłą dla danego chorego regularnością, co 3-5 tygodni. Między nawrotami wszystkie dzieci czują się bardzo dobrze, prawidłowo rozwijają fizycznie i umysłowo.

W ciągu 12-24 h od wystąpienia gorączki pojawiają się drobne, aftowe owrzodzenia zlokalizowane zwykle na wargach lub błonie śluzowej policzków. Te zmiany są umiarkowanie bolesne i ustępują, nie pozostawiając blizn. Większość epizodów przebiega z powiększeniem węzłów chłonnych szyjnych i zapaleniem gardła (bez nalotów). Inne nieswoiste objawy to: ból brzucha, bóle stawów i głowy. U większości dzieci stwierdza się przyspieszony OB, wzrost stężenia białka C-reaktywnego, leukocytozę, ale między zaostrzeniami choroby wszystkie wskaźniki laboratoryjne się normalizują. Wyniki posiewów z gardła w kierunku paciorkowców grupy A są ujemne. Zwiększone stężenie IgD opisano po raz pierwszy u chorych w Izraelu.³³ Stężenie IgD nie wzrasta do wartości obserwowanych u chorych na HIDS.

Rozpoznanie PFAPA ustala się na podstawie kryteriów zaproponowanych przez Thomasa i wsp.³² Muszą wystąpić wszystkie trzy objawy: 1) co najmniej trzy udokumentowane epizody gorączki utrzymującej się nie dłużej niż 5 dni, występujące w regularnych odstępach co 3-6 tygodni, 2) bolesne powiększenie węzłów chłonnych szyi, zapalenie lub aftowe owrzodzenie gardła oraz 3) prawidłowy rozwój fizyczny bez objawów chorobowych między epizodami. Kryteriami wykluczającymi są: 1) neutropenia w trakcie rzutu choroby lub na krótko przed nim (zawsze należy uwzględnić w różnicowaniu neutropenię cykliczną), 2) nietypowe objawy, 3) podwyższone wartości wskaźników ostrej fazy między rzutami choroby oraz 4) dodatni wywiad rodzinny w kierunku gorączki nawrotowej.

PFAPA jest chorobą samoograniczającą. U większości dzieci objawy ustępują po 5-7 latach. U niewielkiej grupy dzieci sporadyczne, nieregularne epizody nawracają jeszcze przez kilka lat po ustąpieniu klasycznych rzutów choroby.

Poglądy na temat leczenia PFAPA są zróżnicowane. Ze względu na łagodny przebieg leczenie nie jest konieczne, a decyzja o jego rozpoczęciu powinna uwzględniać potencjalne objawy niepożądane. Nieskuteczne są typowe niesteroidowe leki przeciwzapalne i paracetamol.

Dostępne są trzy typy terapii. Cymetydyna stosowana w dawce 20-40 mg/kg/24 h zwalcza objawy u około 30-40% dzieci.^{32,36} Również krótkotrwałe leczenie kortykosteroidami łagodzi objawy,³⁷ jednak niepokojące jest, że powtarzanie cykli tej terapii wydaje się skracać przerwy między rzutami choroby. Takie obserwacje dotyczyły chorych leczonych w Stanach Zjednoczonych, w mniejszym stopniu w Izraelu.

W przypadku dzieci niereagujących na farmakoterapię przeprowadza się tonsilektomię. W dwóch opublikowanych niedawno badaniach, z których jedno było randomizowanym kontrolowanym badaniem klinicznym, wykazano, że jest to bardzo skuteczne postępowanie.^{38,39} Sposób leczenia PFAPA jest zindywidualizowany i zależy od częstości i nasilenia nawrotów, oceny lekarskiej i wyбору rodziców.

Praktyczne zalecenia kliniczne

PFAPA występuje często i jest rozpoznawana na całym świecie. W pewnych grupach etnicznych często występuje również FMF. Pozostałe choroby autozapalne występują rzadko, ale dzięki wzbogaceniu wiedzy na ich temat są obecnie rozpoznawane coraz częściej.

U każdego chorego z charakterystycznymi objawami należy poszukiwać dodatkowych cech klinicznych, które mogą sugerować rozpoznanie konkretnej jednostki chorobowej i pozwolią skierować dziecko na odpowiednie badania genetyczne.

Gattorno i wsp.⁴⁰ po przebadaniu 228 dzieci z nawrotową gorączką w wywiadzie stwierdzili, że następujące parametry pozostawały w niezależnej, dodatniej korelacji z pozytywnym wynikiem badania genetycznego: młody wiek w chwili wystąpienia objawów, dodatni wywiad rodzinny w kierunku gorączki nawrotowej, ból w klatce piersiowej, biegunka oraz aftowe zapalenie jamy ustnej. Badanie ograniczało się do chorych na FMF, TRAPS i HIDS.

Na podstawie przedstawionych danych można stwierdzić, że jeśli u dziecka wystąpiły dwa lub trzy udokumentowane, typowe epizody gorączki z towarzyszącym zespołem opisanych wcześniej objawów, należy brać pod uwagę rozpoznanie zespołu gorączki nawrotowej i skierować dziecko do pediatry reumatologa lub lekarza doświadczonego w diagnostyce i leczeniu chorób zapalnych. To on powinien podjąć decyzję o zasadności i ewentualnym wyborze badań genetycznych. Tego rodzaju badania są wykonywane w kilku laboratoriach specjalistycznych.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 30, No. 5, May 2009, p. e40: Periodic Fever Syndromes, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

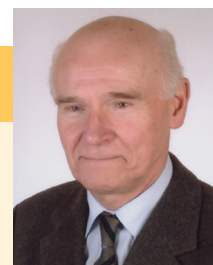
Piśmiennictwo

- Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other auto-inflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:108–117
- Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:1–11
- Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997;90:797–807
- A candidate gene for familial Mediterranean fever. The French FMF Consortium. *Nat Genet*. 1997; 17: 25–31
- Toutou I, Notaricola C, Grandemange S. Identifying mutations in autoinflammatory diseases: towards novel genetic tests and therapies. *Am J Pharmacogenet*. 2004;4:109–118
- Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1986;314:1001–1005
- Belkhir R, Moulouget-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med*. 2007;146:825–826
- Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(5 suppl 42): S99–S103
- Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BHB, Toghiani PJ. Familial Hibernian fever. *Q J Med*. 1982;204:469–480
- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97:133–144
- Masson C, Simon V, Hoppe E, Insalaco P, Sisse I, Audron M. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): definition, semiology, prognosis, pathogenesis, treatment, and place relative to other periodic disease. *Joint Bone Spine*. 2004; 71:284–290
- Drewe E, Lanyon PC, Powell RJ. Emerging clinical spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Comment on the articles by Hill et al and Dode et al. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1768–1769
- Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1516–1520
- Van der Meer JW, Vassen JM, Radi J, et al. Hyperimmunoglobulin D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet*. 1984; 1:1087–1090
- Drenth JP, Haagsma CJ, Van der Meer JW. Hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD study group. *Medicine*. 1994; 73:133–144
- Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nat Genet*. 1999;22:178–181
- Houten SM, Kuis W, Duran M, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet*. 1999;22:175–177
- Simon A, Drewe E, Van der Meer JW, et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:476
- Ryan JG, Goldbach-Mansky R. The spectrum of autoinflammatory diseases: recent bench to bedside observations. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:66–74
- Bodar EJ, Hilst JC, Drenth JP, Van der Meer JW, Simon A. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med*. 2005;63:260–264
- Feldmann J, Prieur A-M, Quartier P, et al. Chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIASI, a gene highly expressed in poly-morphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet*. 2002;71:198–203
- Aksentijevich I, Nowak M, Mallak M, et al. De novo CIASI mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multi-system inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:3340–3351
- Cuisset L, Drenth JP, Berthelot J-M, et al. Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44. *Am J Hum Genet*. 1999;65:1054–1059
- Hoffman HM, Wright FA, Broide DH, et al. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet*. 2000;66:1693–1698
- Kile RL, Rusk HA. A case of cold urticaria with an unusual family history. *JAMA*. 1940;114:1067–1068
- Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med*. 1962;31:235–248
- Hassink SG, Goldsmith DP. Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID). *Arthritis Rheum*. 1983;26:668–673
- Prieur AM, Griscelli C. Nosologic aspects of systemic forms of very early onset juvenile arthritis. Apropos of 17 cases. *Ann Pediatr (Paris)*. 1983;30:565

29. Askentjevich I, Putnam CB, Remmers EF, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:1273–1285
30. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Cana SW, et al. Neonatal onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin 1 beta inhibition. *N Engl J Med.* 2006;24:85–89
31. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987;110:43–46
32. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr.* 1999;135:15–21
33. Padeh S, Breznik N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr.* 1999;135:98–101
34. Cazeneuve C, Genevieve D, Amslem S, Hentgen V, Hau I, Reinert P. MEFV gene analysis in PFAPA. *J Pediatr.* 2003;142:140–141
35. Maschio M, Oretti C, Ventura G, et al. CARD15/NOD2 mutations are not related to abdominal PFAPA. *J Pediatr.* 2006; 149: 427
36. Feder HM Jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:318–321
37. Tasher D, Somkh E, Dalal I, et al. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child.* 2006;91:981–984
38. Renko M, Salo E, Putt-Laurila A, et al. A randomized controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2007;151:289–292
39. Licameli G, Jeffrey J, Luz J, et al. Effect of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134: 136–140
40. Gattorno M, Sormani P, D’Ossualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum.* 2008; 55:1823–1832

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Jacek Grygalewicz
Klinika Pediatrii CMKP w Warszawie



Przedstawiono nam grupę zapalnych chorób o charakterze nawrotowym, występujących wcześniej w dzieciństwie, nazywanych obecnie autozapalnymi, w których nie stwierdza się ani podwyższenia miana auto przeciwciał, ani antygenowo swoistych limfocytów T. Inicjatorem procesu zapalenia jest wrodzony układ odporności. Wobec faktu, że ich wspólnym objawem jest gorączka – utrzymująca się za każdym razem przez pewien określony czas, choroby te klasyfikowano wcześniej jako zespoły gorączek okresowych. Obraz kliniczny i przebieg tych chorób nadal stwarzają trudności w różnicowaniu i budzą wątpliwości przy wyborze metody leczenia. Zespołem „prototypowym”¹ jest okresowa gorączka śródziemnomorska, w rozpoznawaniu której najwcześniej nabrano klinicznego doświadczenia. Rodzinny charakter, regionalne występowanie i dostatecznie wyrazista symptomatologia zwykle pozwalały ustalić rozpoznanie i – od początku lat 70. XX w. – skutecznie leczyć kolchicyną. Przyczynę choroby można było wykryć dużo później, dopiero w 1997 roku, po sklonowaniu genu *MEFV*. Diagnostyka immunologiczna i molekularna wyraźnie ułatwiły rozpoznanie i klasyfikację również kilku innych, omówionych w artykule doktora Goldsmitha, chorób monogenowych. W toku prowadzonych badań nad patogenezą tych chorób dostrzeżono istotną rolę inflamasomu – wielocząsteczkowego kompleksu białkowego uczestniczącego w kontroli procesu zapalenia. Stwierdzono również, że ważną składową inflamasomu jest kriopiryna,^{2,3} której nadmiar

wywołany którąś z 41 poznanych mutacji genu kodującego to białko, prowadzi do zwiększenia wytwarzania interleukiny 1 (kriopirynopatie). Zwiększone wytwarzanie IL-1 stwierdza się również w razie braku prawidłowo działającej piryny (pyrin-marenostrin protein),⁴ co zdarza się w przypadkach gorączki śródziemnomorskiej.

Pomimo stałego pogłębiania wiedzy o występujących okresowo chorobach autozapalnych różnicowanie kliniczne nadal bywa trudne, między innymi z powodu licznych podobieństw w symptomatologii tych chorób. Trudności pojawiają się również w przypadkach, w których (na przykład) nawracający zespół TRAPS przebiega bez gorączki,⁵ a w zespole hiperimmunoglobulinemii D u 2-letniego dziecka z (jeszcze) prawidłowym stężeniem IgD rozwija się kliniczny obraz zespołu Schönleina-Henocha.⁶ Tymczasem na odkrycie i włączenie do omawianej grupy czekają z pewnością kolejne choroby autozapalne. Prawdopodobnie nie wszystkie będą się zaostrzać czy nawracać z widoczną regularnością, czego ilustrację już obecnie stanowią wywołane mutacją genu *NOD2* zapalne choroby ziarniniakowe (zespół Blau, sarkoidoza o wczesnym początku, choroba Crohna).⁷ Nie wszystkie też muszą być wywołane dającą się wykryć mutacją genetyczną: na przykład zespół PFAPA, który dotychczas spełnia tylko kliniczne kryteria włączenia do omówionej grupy chorób⁸ i w wypadku którego nie ma dostatecznych podstaw do leczenia antagonistami prozapalnych cytokin czy ich receptorów.

Piśmiennictwo

1. Ryan JG, Kastner DL. Fevers, genes and innate immunity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;321:169-184.
2. Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with criopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biologics.* 2010;4:131-138.
3. Goldfinger S. The inherited autoinflammatory syndrome: a decade of discovery. *Trans Am Clin Climatol Asso.* 2009;120:413-418.
4. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine.* 2009;76(3):227-233.
5. Kallinich T, Haffner D, Rudolph B, et al. Periodic fever without fever: two cases of non-febrile TRAPS with mutations in the TNFRSF1A gene presenting with episodes of inflammation or monosymptomatic amyloidosis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):958-960.
6. Wickiser JE, Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in a child with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2005;22(2):138-141.
7. Borzutzky A, Fried A, Chou J, et al. NOD2-associated diseases: bridging innate immunity and autoinflammation. *Clin Immunol.* 2010;134 (3):251-261.
8. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr.* 2010;99 (2):178-184.