

Fiebre periódica hereditaria

M. ESTÉBANEZ MUÑOZ, J. GÓMEZ CEREZO, M. LÓPEZ RODRÍGUEZ, B. PAGÁN MUÑOZ, F. J. BARBADO HERNÁNDEZ

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid

PERIODIC FEVER FAMILIAL

RESUMEN

Las enfermedades que se incluyen dentro del grupo de fiebres periódicas hereditarias forman parte del nuevo concepto de fenómeno “autoinflamatorio”. El conocimiento de esta entidad permite reconocer en la práctica clínica este grupo de enfermedades infrecuentes que se caracterizan por manifestaciones sistémicas inespecíficas recurrentes asociadas a elevación de reactantes de fase aguda con estudio de autoinmunidad negativo y sin evidencia de infección subyacente. La sospecha clínica apoyada en los avances de las técnicas de diagnóstico molecular permite dar al paciente una nueva perspectiva en cuanto al pronóstico y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Fiebre periódica. Fiebre mediterránea familiar. Síndrome hiper-IgD. Receptor de factor de necrosis tumoral (TNF). Síndrome de Muckle-Wells. Síndrome CINCA.

ABSTRACT

The familial periodic fevers are known as autoinflammatory syndromes. It is important in clinical practice to recognize these uncommon illnesses characterized by recurrent bouts of unspecific systemic symptoms associated to elevation of acute phase reactants without autoantibodies or underlying infection. The clinical suspicion supported on the molecular diagnosis represents a new perspective in relation to treatment and prognosis of these patients.

KEY WORDS: Periodic fever. Familial Mediterranean fever. Hyper-IgD syndrome. TNF receptor. Muckle-Wells syndrome. CINCA syndrome.

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.

INTRODUCCIÓN

El concepto de fiebre periódica, como sucede en la FOD, 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 (1).

El diagnóstico diferencial incluye infecciones (bacterias, virus...), neoplasias (cáncer de colon, linfoma,...), enfermedades autoinmunes (Still del adulto, enfermedad de Behçet, enfermedad de Crohn...), y un grupo de enfermedades de base genética caracterizadas por accesos de fiebre e inflamación con expresión clínica y bioquímica, sin aumento de autoanticuerpos. Este fenómeno es lo que se conoce como “autoinflamatorio”.

La mayoría de las enfermedades autoinflamatorias sistémicas siguen un patrón mendeliano, por lo que se abre una subcategoría conocida como fiebres periódicas hereditarias. Incluye la Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) y el síndrome de Hiper-IgD (HIDS) con herencia autosómica recesiva; y el síndrome

de fiebre periódica asociado al receptor de TNF (TRAPS) y las criopirinopatías (CAPS) con herencia autosómica dominante. El término de criopirinopatías engloba a tres enfermedades: el síndrome crónico infantil neurológico cutáneo y articular (CINCA), el síndrome de Muckle-Wells (MWS) y el síndrome de urticaria familiar al frío (FCAS), que comparten misma mutación genética con distinta expresión fenotípica (2).

¿Cuándo debemos sospecharlas? Aunque son, en general, enfermedades de inicio en la infancia, debido al retraso diagnóstico alcanzan en algunas ocasiones la edad adulta. Los puntos clave para el diagnóstico son:

- Antecedente familiar de fiebre recurrente.
- Aparición durante la crisis de dolor abdominal, signos musculares y rash cutáneo.
- Las crisis se presentan con un patrón recurrente irregular, siendo el intervalo intercrisis variable dentro de un mismo paciente.
- Repercusión bioquímica, con aumento de los reactantes de fase aguda durante el acceso o inmediatamente después (3).

La patogénesis de estas enfermedades se basa en una alteración en el control de las vías de inflamación y apoptosis. La mutación en las proteínas reguladoras, como la pirina en la

FMF y la criopirina en los CAPS, produce un aumento de la IL-1 β y del factor nuclear κ B, desencadenando las crisis inflamatorias (4,5)

En base al estado inflamatorio subyacente, el pronóstico de estas enfermedades lo va a marcar el desarrollo de amiloidosis reactiva o tipo AA.

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

EPIDEMIOLOGÍA

Es la más prevalente del grupo, con más de 100.000 pacientes en todo el mundo. Afecta predominantemente a las poblaciones del Mediterráneo: armenios, judíos sefardíes, turcos y árabes. En España se han identificado una agrupación de enfermos (82 casos) en Mallorca y de manera aislada en otras provincias (6).

PATOGENIA

En 1992 se descubrió el gen en el cromosoma 16. El gen MEFV codifica para la proteína pirina, implicada en tres vías conectadas entre sí: la apoptosis, la señalización dependiente del citoesqueleto y la secreción de citocinas. En su conformación normal, esta proteína inhibe la activación de la caspasa 1 limitando la inflamación. En cambio, su defecto se liga a la activación y migración de neutrófilos principalmente en serosas. Además se postula que existe una disminución en la actividad de la enzima inactivadora del factor quimiotáctico del complemento C5a que favorecería el reclutamiento de neutrófilos.

CLÍNICA

La clínica de FMF aparece en el 80% de los casos antes de los 20 años, pero en un 5% debuta en mayores de 30 años. La mayoría de los pacientes se presentan con crisis febriles y dolor secundario a la inflamación de las serosas (peritoneo, pleura, pericardio, sinovial, túnica vaginal). El dolor abdominal aparece en el 95% de los casos. En la forma típica, comienza en flanco, hipocondrio derecho y posteriormente se generaliza. La intensidad es variable, desde leve hasta poder simular cuadros de abdomen agudo, a menudo acompañado de vómitos y estreñimiento. El 45% de los pacientes, presenta dolor torácico unilateral secundario a pleuritis con derrame, y menos frecuentemente a pericarditis (1%). Algunos autores señalan que la monoartritis de grandes articulaciones acompañada de derrame articular puede llegar a ser la única manifestación de la FMF hasta en el 15% de los casos. Incluso el porcentaje de sacroileítis (10%) está aumentado en comparación a la población general (6). Por esto, la FMF debería incluirse en el diagnóstico diferencial de las espondiloartropatías seronegativas que no responden al tratamiento estándar, se presentan con amiloidosis o son HLA B27 negativo (7). Menos frecuente es el desarrollo de una artropatía crónica destructiva (1%), en cadera o rodilla, o la aparición de una poliartritis migratoria. En relación a las manifestaciones cutáneas, es característico un exantema tipo erisipeloide (20%) a nivel de los tobillos y dorso de los pies, a menudo acompañado de

artritis. En otros casos se presenta en forma de lesiones nodulares. Otras manifestaciones descritas son: meningitis aséptica, orquitis autolimitadas (1%), y mialgias subagudas. La esplenomegalia palpable, común a otras enfermedades con inflamación crónica, aparece en un 10-60% de los casos, y no es indicativo de amiloidosis. Se ha descrito la asociación con la Púrpura de Schönlein Henoch y la PAN (7%) (2,8).

En el brote típico la crisis tiene un inicio y un fin brusco, con una duración entre 12 horas y 3 días y suele afectar a un solo órgano. Sin embargo, existen otras formas de presentación atípica de difícil diagnóstico por una duración más prolongada de la crisis pudiendo alcanzar los siete días, no presentar fiebre ni dolor abdominal, y/o que la artritis afecte a articulaciones no específicas distintas de la cadera, rodilla, tobillo y muñeca.

Un menor número de pacientes debuta con proteinuria, sin haber presentado previamente accesos febriles (fenotipo II). El desarrollo de amiloidosis en estos casos se explica por la persistencia subclínica de un estado inflamatorio (9).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la FMF es clínico. Se han descrito una serie de criterios mayores y menores en función de la presentación típica o incompleta respectivamente (10,11). La combinación de estos criterios alcanza una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99%.

¿Cuál es el papel del estudio genético? Ante la sospecha clínica de FMF está indicado el estudio genético. Un estudio positivo (homocigosis o heterocigosis compuesta) confirma el diagnóstico. Sin embargo, si sólo se demuestra mutación en uno de los alelos no podemos excluir la enfermedad, ya que el estudio sólo abarca cinco (M694V, V726A, V680I, E148Q, V694I) de las más de 40 mutaciones descritas, lo que representa un 70-80% de los pacientes. Incluso en un menor número de pacientes, no se identifica ninguna mutación, aun codificando la región entera (5). Hay que señalar que las mutaciones menos frecuentes son las que se asocian a clínica atípica y además aparecen en poblaciones donde la enfermedad es menos prevalente, lo que dificulta el diagnóstico. En estos casos, se recomienda iniciar tratamiento con colchicina, una buena respuesta terapéutica apoyará el diagnóstico.

En las poblaciones de mayor prevalencia, se han identificado portadores asintomáticos con mutaciones en los dos alelos. Esto plantea la cuestión de si el *screening* genético estaría indicado en estos grupos para prevenir el desarrollo de amiloidosis (fenotipo II).

El estudio genético, además tiene un interés pronóstico, ya que la mutación M694V se asocia a peor pronóstico.

TRATAMIENTO

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 AA.

El alivio sintomático de las crisis se consigue con el uso de antiinflamatorios sistémicos. Sin embargo, es la colchicina la que 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 1-1,5 mg/día.

En los pacientes que ya presentan proteinuria, el tratamiento con colchicina a dosis más altas (2-2,5mg/día) disminuye la excreción de proteínas y evita la progresión renal. Cuando existe ya una insuficiencia renal avanzada no tiene efecto beneficioso. En estos casos, la presencia de amiloidosis sistémica no supone una contraindicación para el trasplante renal, debiéndose mantener la dosis diaria de colchicina para evitar la progresión del depósito en otros órganos y en el riñón trasplantado (12).

La colchicina es bien tolerada y segura a largo plazo, incluso durante el embarazo. Los principales efectos adversos, son la diarrea transitoria, la pancitopenia y la azoospermia reversible.

Otros tratamientos propuestos, para el 5-10% de pacientes no respondedores, son el IFN- α y la adición de colchicina intravenosa al tratamiento oral con el fin de aumentar los niveles plasmáticos del fármaco.

La dosis de colchicina se va a ajustar en función de los niveles de proteína sérica AA, responsable del depósito de amiloide. El objetivo es mantener una concentración inferior a 10 mg/l.

PRONÓSTICO

No todos los pacientes con FMF van a desarrollar amiloidosis. La incidencia varía ampliamente dependiendo del grupo étnico, desde un 34% en los judíos sefardíes a un 2% en los judíos ashkenazis, según las series. Se ha identificado una mutación (M694V) asociada a mayor frecuencia de implicación articular, inicio más temprano y mayor riesgo de amiloidosis. La diferente prevalencia de esta mutación entre los distintos grupos étnicos se correlaciona con el riesgo de amiloidosis. El haplotipo (1,1/1,1) del gen SAA1, independientemente del genotipo también se ha identificado como de peor pronóstico. Incluso el sexo masculino aumenta el riesgo de 1,2- 4 veces según algunos estudios.

La correlación entre amiloidosis e inicio, número y severidad de los ataques no está bien establecida. Soher y cols., no encontraron asociación; sin embargo, Ayse Cefle y cols., en un estudio con 503 pacientes con FMF con o sin amiloidosis, la mayor frecuencia de pleuritis, artritis, eritema erisipeloides e inicio temprano de la enfermedad se asoció a mayor riesgo de amiloidosis (13). Se postula que una mayor concentración sérica de proteína sérica AA secundaria a mayor severidad de las crisis sea la responsable.

El efecto de factores medioambientales hasta ahora desconocidos, se evidencia por la mayor prevalencia de amiloidosis entre pacientes con FMF que viven en Armenia a aquellos armenios que viven en EE.UU. (14).

SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR DE NECROSIS TUMORAL

La mayoría de los casos están descritos en niños de origen nórdico, por lo que inicialmente se conoció como Fiebre Hiberna. Posteriormente están emergiendo casos en todo el mundo, incluso entre árabes, judíos ashkenazis y sefardíes.

PATOGENIA

Se han identificado más de 30 mutaciones localizadas en el gen TNFRSF1A, en el brazo corto del cromosoma 12. La mutación afecta al dominio extracelular del receptor de TNF 55 kDa. La activación del receptor por TNF estimula una proteasa que libera al receptor de la superficie celular, limitando la respuesta celular a la citokina. En los pacientes con TRAPS los niveles de TNFR soluble son inferiores a 1 ng/ml entre las crisis, y permanecen bajos o alcanzan transitoriamente valores normales durante las crisis de forma paralela al aumento del TNF.

Algunos pacientes con cuadro clínico compatible con TRAPS no presentan ninguna de las mutaciones conocidas, lo que se conoce con el término de "TRAPS -negativo". Esto sugiere la participación de otros mecanismos o de la existencia de otras mutaciones no descritas (15).

CLÍNICA

Al igual que en la FMF la clínica suele aparecer antes de los 20 años. El dolor abdominal acompañado de vómitos y estreñimiento es casi constante. El dolor torácico se justifica por pleuritis aséptica o por la afectación de los músculos de la pared torácica. Sin embargo, existen varios aspectos que nos ayudan a diferenciarla de FMF:

—Transmisión vertical, siguiendo un patrón dominante. Hay que señalar, que aunque la FMF típicamente sigue una distribución horizontal, puede simular una herencia dominante debido a la alta prevalencia de individuos heterocigotos en poblaciones de alto riesgo.

—Crisis de duración más prolongada, desde 5 días hasta 3 semanas.

—Lesiones cutáneas específicas de esta enfermedad que aparecen hasta en el 85% de los casos. Consisten en lesiones pseudocelulíticas dolorosas de inicio en parte proximal de miembros superiores e inferiores que migran hacia las zonas más distales, acompañadas de dolor muscular y artralgias localizadas. Es también típico la aparición de edema periorbitario eritematoso asociado a conjuntivitis dolorosa.

—Respuesta inicial al tratamiento con corticoides.

En algunos pacientes las manifestaciones son muy imprecisas por la penetrancia incompleta del gen. Presentándose como dolor muscular periódico o conjuntivitis recurrente, y en otros sólo fiebre periódica.

La implicación destacada del sistema musculoesquelético, generalmente afectando a un sólo grupo muscular, se correlaciona en la RM con edema del tejido subcutáneo, fascia y músculo. Sin embargo, el estudio histológico revela una fascitis monocitaria, sin miositis, ni vasculitis.

En cuanto al tratamiento, esta enfermedad implica poco a los neutrófilos por lo que el uso de colchicina no ofrece ningún beneficio. Los corticoides a dosis mayores de 20 mg al día, controlan la clínica a corto plazo. Sin embargo, la aparición de tolerancia y dependencia hace que se necesite asociar dosis de AINES con el tiempo. El etanercept, molécula que mimetiza el efecto del receptor TNF soluble, administrado a dosis de 25 mg dos veces por semana de forma subcutánea, ha demostrado acortar la duración del brote y disminuir la frecuencia, permitiendo reducir las dosis de corticoides. Se desconoce si evitará el desarrollo de amiloidosis, pero ya hay un caso publicado de reversión del síndrome nefrótico.

El pronóstico lo marca el desarrollo de amiloidosis, que ocurre en el 14-25% de los casos. En estos casos, debemos realizar *screening* de proteinuria cada 6-12 meses a los familiares.

SÍNDROME DE HIPERINMUNOGLOBULINEMIA D

La mayoría de los casos descritos pertenecen a Holanda y Francia. La clínica comienza generalmente en el primer año de vida. El brote se caracteriza por fiebre acompañada en más de dos tercios de los casos de signos locales: cefaleas, dolor abdominal a menudo con vómitos y diarrea, rash cutáneo, artralgias y monoartritis. A la exploración física destaca la aparición en más del 90% de los casos de adenopatías cervicales dolorosas. La crisis, habitualmente precipitada por un factor desencadenante banal (vacuna, trauma menor, cirugía,...), se precede de un escalofrío brusco seguido de un ascenso rápido de fiebre, que típicamente dura 7 días, y recurre de forma irregular a las 4-6 semanas.

En las pruebas complementarias destaca una elevación de IgD superior a 100 UI/ml, que persiste en lo periodos asintomáticos. Sin embargo, este dato no es una condición *sine qua non*, ya que en las primeras crisis y en niños menores de 3 años pueden aparecer valores normales. Tampoco es 100% específico, se ha observado elevación en otros síndromes periódicos, por lo que se considera un epifenómeno de las enfermedades autoinflamatorias. En el 80% de los casos se asocia a elevación de Ig A.

El diagnóstico es genético, demostrando la mutación en el gen MVK localizado en el brazo largo del cromosoma 12. En realidad, se trata de una enfermedad metabólica, ya que la mutación produce un déficit moderado de la mevalonato kinasa, enzima que participa en los primeros pasos de la síntesis del colesterol. La demostración bioquímica del déficit de actividad enzimática en los linfocitos circulantes es un procedimiento válido pero más costoso. La medición de los niveles de mevalonato en orina no tiene valor diagnóstico porque no aparece en todos los casos. No se sabe si es el acúmulo del mevalonato, o el déficit de los metabolitos no formados, los compuestos isoprenoides, son los responsables de los accesos inflamatorios. En base al conocimiento de la vía metabólica, y debido a los malos resultados del tratamiento antiinflamatorio y de la colchicina, se está ensayando actualmente la simvastatina, como inhibidor de la HMGCoA reductasa (16). Los estudios preliminares han dado buenos resultados en comparación al placebo. El anakinra, actualmente en estudio por su potencial efecto en los síndromes autoinflamatorios, podría abortar la crisis en un tratamiento a demanda en adultos con esta enfermedad, con el beneficio de evitar los efectos adversos a largo plazo (17).

El pronóstico es bueno a largo plazo. Los brotes se hacen menos frecuentes y menos sintomáticos con la edad adulta y generalmente no evoluciona hacia una enfermedad crónica del tejido conectivo. La aparición de amiloidosis es excepcional, con sólo dos casos descritos en la literatura.

CRIOPIRINOPATÍAS: FCAS, MWS Y CINCA

Las tres enfermedades están causadas por mutaciones en el gen CIAS1 que codifica para la proteína criopirina. Esta

proteína contiene en su extremo N-terminal un dominio pirina como la proteína de la FMF. Este dominio juega un importante papel en las cascadas de inflamación y apoptosis. Las dos proteínas se expresan mayoritariamente en neutrófilos, especialmente implicados en los procesos inflamatorios de las dos enfermedades.

Las tres representan un espectro de gravedad, con un nexo común: fiebre y erupción urticarial no pruriginosa de inicio en la infancia.

El FCAS y el MWS comparten los mismos síntomas a excepción de la sordera neurosensorial que aparece en el MWS. En las dos, las crisis se desencadenan por el frío, y comparten las manifestaciones comunes a otros síndromes autoinflamatorios: fiebre, dolor abdominal, manifestaciones articulares y rash. En los accesos inflamatorios destaca la afectación ocular tipo conjuntivitis, y en menor frecuencia la artritis. Aunque las lesiones urticariales son las que dan nombre al FCAS, es más frecuente un rash eritematoso maculopapular de predominio en miembros inferiores, que en los casos más severos puede extenderse a nalgas y cara, y asociar edemas en manos y en pies (18). La aparición tardía de las lesiones urticariales, varias horas después de la exposición al frío, es un signo que ayuda a diferenciar el FCAS del resto de urticarias familiares.

El CINCA (*Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular*) es el de peor pronóstico. La lesiones urticariales aparecen en los primeros días de vida. La afectación neurológica se manifiesta como cefalea crónica secundaria a meningitis crónica aséptica y retraso mental progresivo. Las artritis y artralgias, pueden conducir a una artropatía grave en la infancia. Es característico la hipertrofia rotuliana y de los cartílagos de conjunción, y la osificación "en miga de pan" de las epífisis de los huesos largos que puede generar importantes deformidades articulares y retraso en el crecimiento. Además la mayoría presentan dismorfia facial.

Hay que señalar que la clínica de estas enfermedades puede ser más constante que la del resto de síndromes, por eso la falta de periodicidad no lo descarta.

El diagnóstico es por estudio genético. La amiloidosis se desarrolla en un tercio de los pacientes con MWS, y es rara en el CINCA y FCAS.

El tratamiento con corticoides y colchicina ha resultado poco efectivo. El anakinra, un antagonista de la IL-1, representa una esperanza en el manejo terapéutico de estos síndromes. En los pacientes con FCAS, la administración precoz tras exposición al frío puede prevenir el brote y se han obtenido resultados positivos en pacientes con CINCA y MW.

CONCLUSIÓN

El conocimiento de estas enfermedades supone un nuevo enfoque en la aproximación diagnóstica del paciente con fiebre intermitente. Una adecuada anamnesis que incluya antecedentes familiares de crisis febriles y antecedentes personales de manifestaciones inflamatorias sistémicas recurrentes será clave en el diagnóstico.

Además, el estudio de las bases moleculares de estas enfermedades supone un avance en el conocimiento de los mecanismos reguladores de la inflamación y de la apoptosis, base para el diseño de nuevos fármacos antiinflamatorios.

Bibliografía

1. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 184-96.
2. Grateau G, Granel B, Hentgen V, Dode C, Cuisset L, Delpech M. Hereditary intermittent fever. *Presse Med* 2004; 33: 1195-206.
3. Grateau G. Musculoskeletal disorders in secondary amyloidosis and hereditary fevers. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 929-44.
4. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: Evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 108-17.
5. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2005; 10: 1-8
6. Buades Reines J, Aguirre Errasti C. Familial Mediterranean fever. *Med Clin (Barc)* 200; 30; 117: 142-6.
7. Incel NA, Saracoglu M, Erdem HR. Seronegative spondyloarthritis of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2003; 23: 41-3.
8. Joost PH, Drenth MD, PhD, Jos WM, van der Meer MD, PhD. Hereditary Periodic Fever. *N England J Med* 2001; 345: 1748-57.
9. Van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 2005; 5: 87-98.
10. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literatura. *Am J Med* 1967; 227-53.
11. Eliakim M, Levy M, Ehrenfeld M. Recurrent polyserositis. Familial Mediterranean fever. Periodic disease. Amsterdam: Elsevier North Holland; 1981.
12. Keven K, Sengul S, Kutlay S, Ekmekci Y, Anadol E, Nergizoglu G, Ates K, Erturk S, Erbay B. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: A single-center experience. *Transplant Proc* 2004; 36: 2632-4.
13. Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, Inanc M, Ocal L, Aral O, et al. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatol Int* 2005; 25: 442-6.
14. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 453-62.
15. Masson C, Simon V, Hoppe E, Insalaco P, Cisse I, Audran M. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): definition, semiology, prognosis, pathogenesis, treatment, and place relative to other periodic joint diseases. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 284-90.
16. Grose C. Periodic fever in children with hyperimmunoglobulinemia D and mevalonate kinase mutations. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 573-4. *Rheumatol Int* 2005; 10: 1-8.
17. Bodar EJ, van der Hilst JC, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: Introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med* 2005; 63: 260-4.
18. Pradalier A, Cauvain A. The "self-inflammatory syndrome". *Pathol Biol (Paris)* 2005; 11: