

SINDROAME FEBRILE PERIODICE

Prof. Dr. V. Popescu

*Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică,
Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București*

REZUMAT

Bolile autoinflamatorii umane (cu excepția sindromului PFAPA – *periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome* –) constituie un grup de boli determinate genetic caracterizate prin inflamație aparent neprovocată, în absența unor cauze infecțioase sau autoimune. În ultima decadă s-au făcut impresionante progrese în înțelegerea acestor entități. Aceste progrese au permis o serie de intervenții terapeutice, care au determinat o ameliorare a morbidității, pe termen scurt și lung, a acestor boli. Sunt de așteptat noi progrese în cercetarea mecanismelor moleculare de bază ale acestor boli inflamatorii, care vor fi urmate de o terapie mai adecvată, și, în consecință, la rezultate mai bune în evoluția acestora.

Cuvinte cheie: Sindroame febrile periodice; boli autoinflamatorii umane; entități clinice; date de fiziopatologie și genetică; tratament; copil

ABSTRACT

Periodic fever syndromes

Human autoinflammatory diseases (except for the periodic fever, adenopathy, pharyngitis, aphthae syndrome – PFAPA –) are a heterogenous group of genetically determined diseases characterized by seemingly unprovoked inflammation, in the absence of autoimmune or infections causes. Tremendous advances in the understanding of these disorders have been seen in the last decade. This article discusses hereditary autoinflammatory syndromes that are associated with recurrent fevers.

Key words: Periodic fever syndromes; hereditary autoinflammatory syndromes; child

I. FEBRA MEDITERANIANĂ FAMILIALĂ

1. Introducere

Febra mediteraniană familială (FMF) este o maladie autozomal recesivă ce afectează grupuri etnice ce trăiesc în bazinul mediteranian: evreii sepharzi și ashkenazi, armenii, turcii, arabii și druzii (Sohar și colab, 1967). Cazuri de FMF, răspândite sporadic, au fost prezentate pretudindeni în lume; cu toate acestea se descriu cazuri în creștere și la alte etnii, ca grecii, italienii, japonezii și alții (La Regina și colab, 2004; Konstantopoulos și colab; 2003; Kotone-Miyahara și colab, 2004). Deși FMF există din timpurile biblice, această entitate a fost descrisă ca o afecțiune separată în 1945 (Heller și colab, 1955). Ca urmare a valurilor de emigrație a evreilor din Nordul Africii, Irak și Turcia în noul stat Israel, în anii 1950, Sohar și colab (1961) și Heller și colab (1966) au stabilit o descriere clinică detaliată a acestei entități.

Această descriere includea transmiterea recesivă, artrita, natura amiloidă a nefropatiei și denumirea de FMF.

Beneficiul profilaxiei cu colchicină a fost pentru prima oară sugerat de Goldfinger (1972) și mai târziu a fost asociat cu studii dublu-orb (Zemer și colab, 1974).

Gena responsabilă pentru FMF, MEFV, a fost localizată pe brațul scurt al cromozomului 16 (Pras și colab, 1992). Pysin – proteina codificată de gena

MEFV – este prezentă aproape exclusiv în neutrofile și în precursorii acestora (The International FMF Consortium, 1997; The French FMF Consortium, 1997).

2. Manifestări clinice

• *Episoadele febrile dureroase*

Aceste manifestări constituie caracteristica bolii. Episoadele febrile sunt caracterizate prin febră (38,5°-40°C), în multe cazuri fiind asociate cu semne de peritonită, pleurită sau sinovită acută (în principal la nivelul genunchiului, gleznei și șoldului). „Atacurile“ durează 1-3 zile și se rezolvă fără tratament. Între „atacuri“ pacienții sunt perfect sănătoși. Copiii acuză, în mod obișnuit, cefalee, modificarea stării generale și febră. Frecvent sunt notate prezența de afte orale recurente ce nu se asociază cu „atacuri“ febrile dureroase. Repetatele „atacuri“ la intervale neregulate și cu o frecvență neprecizată, mai degrabă decât „atacurile periodice regulate“, sunt tipice pentru FMF. Frecvența „atacurilor“ poate varia de la unul pe săptămână, la perioade de remisiune de săptămâni sau luni, cu nici o explicație.

În afara evoluției clasice a bolii, un pacient poate prezenta diverse forme de „atacuri“, iar recurența acestora în decursul anilor este comună (Sohar, 1967). La copii, „atacurile“ febrile singure pot fi prima manifestare a bolii, apărând cu ani înainte ca alte tipuri de „atacuri“ să apară. Aproximativ jumătate din cazurile de FMF prezintă simptome înainte de vârsta de 4 ani,

iar 80% au simptome anterior vârstei de 10 ani (studiu efectuat pe 704 cazuri de FMF urmăriți de *Pediatric National Clinic* din *Sheba Medical Center* din *Tel Hahsomea, Israel*).

- **„Atacurile“ abdominale**

În afară de episoadele febrile dureroase, o manifestare frecventă a FMF este constituită de „atacurile“ abdominale ce se întâlnesc la 90% dintre pacienți. Aceste „atacuri“/crize sunt caracterizate prin debut brusc al febrei și dureri abdominale generalizate (cu crușarea mușchilor abdominali), sensibilitate și distensie abdominală, ce mimează apendicita acută. După 6-20 de ore, semnele și simptomele diminuează și în 24-48 de ore „atacul“ este, de obicei, încheiat. Frecvent, durerile abdominale se asociază cu vărsături și diaree. Se notează că la mulți pacienți diareea încheie „atacul“ dureros. În cazurile severe sunt necesare rehidratarea pe cale intravenoasă și analgezicele.

Exudatul care se formează în peritoneu în cursul inflamației acute poate determina aderențe fibroase care, în rare cazuri, pot determina un ileus mecanic (Michaeli și colab, 1966). Aderențele fibroase sunt probabil cauza sterilității la unele femei afectate de FMF (Rabinovitch și colab, 1992). În studiul lui Padeh (2005) pe 704 cazuri de FMF, la 65 de copii (9%) s-a efectuat apendicectomie de urgență, dar numai 35 de pacienți (5%) au avut apendicită acută (verificată operator). Apendicectomia profilactică nu este recomandată, deoarece în cele mai multe cazuri atât copiii cât și părinții lor pot face o diferențiere clară între un atac abdominal din cadrul FMF și durerea abdominală de alte cauze (Padeh, 2005).

- **Inflamația tunicii vaginale a testiculului cu dureri acute la nivelul scrotului**

La sexul masculin, inflamația tunicii vaginale a testiculului poate mima un episod de torsiune a testiculului. În „atacul“ scrotal apare eritem și tumefiere dureroasă a scrotului, unilateral. Febra și durerea sunt prezente în toate cazurile. Episoadele sunt auto-limitate și durează de la câteva ore la 4 zile (Majeed și colab, 2000).

- **„Atacurile“ pleurale**

Acestea apar la 15-30% din pacienți (Saatci și colab, 1997). Se caracterizează prin o pleurită acută unilaterală, febrilă, ce seamănă cu „atacul“ peritoneal cu debutul său abrupt, cu recurență nepredictibilă și rezoluție rapidă. Respirația este dureroasă, iar zgomotele respiratorii pot fi diminuate în cazurile severe. Radiologic se evidențiază un revărsat pleural mic sau o „îngroșare“ pleurală.

- **„Atacurile“ pericardice**

Pericardita este o manifestare clinică rară a FMF. „Atacul“ se rezolvă în 1-3 zile. Padeh (2005) citează

numai 6 cazuri de FMF cu pericardită; 4 din acele cazuri aveau, de asemenea, alte forme de FMF, dar 2 aveau numai pericardită.

- **„Atacurile“ articulare**

Afectarea articulară este a doua manifestare clinică, ca frecvență, în FMF. Artrita acută din FMF debutează brusc și este însoțită de febră înaltă în primele 24 de ore. În cele mai multe cazuri este monoarticulară și interesează una din articulațiile mari ale extremităților inferioare (în ordinea: gleznă, genunchi, șold). Artrita durează mai mult decât alte manifestări ale FMF, având un vârf în cursul primelor 24-48 de ore, urmat de o diminuare progresivă și vindecare fără sechele. Atacurile sunt precipitate frecvent de traume minore rare de efort, cum ar fi o plimbare prelungită. Artrita din FMF diferă semnificativ de artrita din forma juvenilă idiopatică de artrită în multe privințe: articulația afectată este caldă, sensibilă la palpate și frecvent eritematoasă, asemănându-se cu artrita septică. Lichidul sinovial este steril, dar variază ca aspect de la „opalescent“ la „purulent“ și conține un număr crescut de leucocite neutrofile (Sohar și colab, 1967; Heller și colab, 1966).

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene sunt, în general, eficiente în artrita din FMF; naproxenul este utilizat, de obicei, cu succes în cursul „atacului“. Rar, pacienții cu FMF prezintă „atacuri“ de artrită prelungită, care persistă peste o lună (în 6% din cazuri la pacienții adulți – Sneh și colab, 1977). Aceste „atacuri“ apar de obicei la șold sau genunchi. Deși nedescrisă la copii, leziunea (cel mai frecvent coxo-femurală) poate fi severă și cauză de deformație permanentă, care poate necesita „înlocuirea“ articulației în cazurile întâlnite la adulți (Salai și colab, 1993).

- **Mialgia**

Durerea musculară apare la aproximativ 10% din copiii cu FMF. Durerea este, de obicei, ușoară, apare, în general, la nivelul extremităților inferioare, după exerciții fizice sau după o staționare în picioare, cu durată de câteva ore la o zi și diminuează la repaus sau la medicația antiinflamatoare nesteroidiană.

Langevitz și colab (1994) a descris pentru prima oară la pacienții cu FMF sindromul de mialgie febrilă prelungită. Acest sindrom se caracterizează prin mialgie severă, febră prelungită, dureri abdominale fără „afectare“ peritoneală, VSH crescută (în jur de 100 mm la o oră), leucocitoză și hiperglobulinemie. La pacienții tratați cu antiinflamatoare nesteroidiene „atacurile“ durează 6-8 săptămâni, dar cu o diminuare rapidă după tratamentul cu prednison 1 mg/kg (Langevitz, 1994). Deoarece, în rare cazuri, colchicina poate induce neuropatie este important de a diferenția miopatia indusă de colchicină de mialgia febrilă prelungită.

- **Manifestările cutanate**

„Atacurile“ de *eritem erizipel-like* sunt caracteristice în FMF și uneori acestea sunt asociate cu artrită. În studiul-cohortă pe 704 pacienți cu FMF, *eritemul erizipel-like* este prezent în 28,3% din cazuri. Leziuni caracterizate prin eritem cu margini tăioase/ascuțite, tumefiere, căldură și sensibilitate crescută/durere apar pe tegumentele extremităților inferioare. Localizată, de obicei, între genunchi și glezne, pe fața dorsală a piciorului, sau în regiunea gleznei, dermatita este adesea asociată cu creșterea bruscă a temperaturii corporale și durează 28-48 de ore (Sohar și colab, 1967; Azizi și colab, 1976). În mod eronat se face diagnosticul de celulită și se prescrie terapie cu antibiotice. Examenul histologic evidențiază edem al dermului superficial și infiltrate perivascularare răspândite, fără vasculită. În toate cazurile, examenul în imunofluorescență directă evidențiază depozite de C₃ în peretele vaselor mici ale plexului vascular superficial (Barzilai și colab, 2000).

- **Atacurile febrile izolate**

Izolată, creșteri de scurtă durată a temperaturii la 40° C, fără dureri sau semne inflamatorii localizate, apar în principal la copiii mari și durează câteva ore. Acest tablou al FMF este frecvent atribuit, în mod eronat, unei infecții virale (Sohar și colab, 1967). Rezultatul este o întârziere în diagnostic și în instituirea inițială a terapiei cu colchicină, în mod profilactic. În studiul lui Padeh (2005), la 50 de copii s-a constatat febră, ca unică manifestare a FMF, alte manifestări ale bolii dezvoltându-se la 4,5 ± 2,2 ani după debutul febrei.

- **Vasculitele în FMF**

Vasculitele sunt constatate în FMF cu o mai mare incidență decât la o populație neafectată. Purpura Schönlein-Henoch a fost raportată la 3-11% din pacienții cu FMF (Pras și colab, 1998; Schlesinger și colab, 1985). Poliarterita nodoasă (PAN) apare, de asemenea, mai frecvent la pacienții cu FMF cu o vârstă mai mică la debut (Sachs și colab, 1987). Deși durerile abdominale și febra apar atât în FMF, cât și în PAN, în schimb, hipertensiunea arterială, nefrita și persistența simptomelor sunt mai frecvente în PAN. Hematuria, câteodată numai microscopică, a fost observată la unii pacienți în cursul și între atacurile de FMF.

Variate tipuri de glomerulonefrită au fost raportate în FMF (Said și colab, 1992), dar datele sunt insuficiente pentru a determina dacă aceste afecțiuni sunt mai comune la pacienții cu FMF decât la populația generală. În studiul lui Padeh pe 704 pacienți copii, 2 copii aveau glomerulonefrită poststreptococică și 5 copii aveau nefropatie Berger. Hematuria microscopică tranzitorie este o manifestare comună.

- **Amiloidoza în FMF**

Amiloidoza apare frecvent la pacienții cu FMF netratați și este de tip AA (*amiloid seric A*). Amiloidoza este, de obicei, prezentă la pacienții cu FMF cu proteinurie abundentă ce conduce la sindrom nefrotic. Prevalența amiloidozei la copii în era colchicinei este necunoscută. În studiul cohortă a 704 copii văzuți de Padeh (2005) numai un copil a dezvoltat boală renală în stadiul final, probabil ca rezultat al slabei complianțe la terapia cu colchicină. Amiloidoza este mult mai comună la alte populații; cu toate acestea amiloidoza, de diferite magnitudini, a fost raportată la copiii din Turcia (Oner și colab, 2003). Într-un studiu pe 425 de copii turci cu FMF urmăriți în cadrul unui registru național pe 20 de ani, într-un centru de referință principal, 180 de copii au dezvoltat amiloidoză. În prezența unui istoric familial de amiloidoză plus consanguinitate în FMF, pacienții aveau o creștere a riscului de amiloidoză de 6,04 ori (Saatci și colab, 1997).

4. Investigații de laborator

În toate formele de crize/atac, leucocitoza și creșterea reactanților de fază acută, incluzând o VSH mare, niveluri crescute ale proteinei C reactive, fibrinogenului, haptoglobinei, C₃, C₄ și amiloidului seric A sunt caracteristice. Markerii inflamației frecvent diferențiază atacurile de FMF de bolile virale comune, durerile abdominale funcționale și sindromul de intestin iritabil. Creșterea PCR (proteinei C-reactive) se corelează mai bine cu *atacurile* din FMF, în care nivelurile sunt mult mai crescute decât în alte afecțiuni inflamatorii. Niveluri medii ale VSH au fost găsite în cursul *atacurilor*, în cazul pacienților cu FMF, din cohorta-studiu de copii, la valori de 52 ± 25 mm/oră. O VSH foarte crescută (80-120 mm/1 oră) a fost indicativă în multe cazuri de pneumonie sau vasculită. Proteinuria, ca un indicator de amiloidoză, se dezvoltă în decurs de ani, dacă FMF nu este tratată. Examenul de urină trebuie efectuat anual la toți pacienții cu FMF pentru detectarea microalbuminuriei.

5. Diagnostic pozitiv și diagnostic diferențial

Până în 1998 diagnosticul de FMF s-a efectuat numai pe baze clinice. Prezența de episoade febrile de scurtă durată însoțite de inflamația uncia din membranele seroase, dezvoltarea unei amiloidoze nefropatice și răspunsul la tratamentul cu colchicină constituiau bazele diagnosticului. Originea etnică a pacienților și istoricul familial de FMF pot ajuta direct medicul să corecteze diagnosticul, dar nu sunt cruciale pentru stabilirea diagnosticului de FMF.

Cele mai comune diagnostice diferențiale ale FMF sunt: durerea abdominală funcțională, sindromul de

intestin iritabil, infecțiile recurente (intercurente) la copilul tânăr.

Diagnosticul diferențial include, de asemenea, bolile caracterizate prin febră periodică, cum sunt:

- hiper Ig-D imunoglobulinemia (HIDS),
- tumor necrosis factor receptor – associated periodic syndrome (TRAPS),
- sindromul PFAPA (periodic fever, adenopathy, pharyngitis, aphtae),
- sindromul CINCA/NOMID (Chronic infantile neurologic, cutaneous and articular syndrome/Neonatal – onset multisystem inflammatory disease),
- MWS (Muckle-Wells syndrome) and
- FCUS (Familial cold urticaria syndrome) (tabelul 1).

6. Tratament

Până în 1973 tratamentul FMF era limitat la calmarea durerii. Tratamentul profilactic zilnic cu colchicină a fost sugerat de Goldfinger (1972) și evaluat prin studii dublu-orb (Zemer și colab, 1974).

Tratamentul se începe cu 1 mg colchicină pe zi (sau 1,2 mg în SUA, unde sunt disponibile tablete de 0,6 mg), în raport cu vârsta sau greutatea corpo-

rală. Doza se crește la 1,5 sau 2 mg, până ce remisiunea este realizată. Dozele mai mari de 1,5 mg trebuie divizate și date de 2 ori pe zi. Unii autori ajustează dozele în raport cu greutatea sau suprafața corporală.

Copiii sub vârsta de 5 ani necesită doze de colchicină de 0,07 mg/Kg/zi sau 1,9 mg/m²/zi. Aceste doze sunt de aproximativ 2,5-3 ori mai mari decât doza medie de colchicină la persoane în vârstă de 16-20 de ani (Ozkaya și colab, 2003). Omisiunea unei singure doze zilnice poate determina un „atac”/„criză”. Padeh și colab (2005) au constatat că 65% din pacienții cu FMF obțin o remisiune completă a „atacurilor” dacă aceștia iau corect doza zilnică de colchicină. 30% din pacienții cu FMF prezintă remisiune parțială, definită ca o scădere semnificativă în frecvența și severitatea „atacurilor”. La 5% din pacienții tratați, se notează că rata de remisiune a atacurilor rămâne neschimbată (Zemer și colab, 1974). Cu toate acestea, acești pacienți sunt menținuți la doza de 2 mg de colchicină pe zi pentru a preveni amiloidoza. Experiența diverșilor autori demonstrează că tratamentul profilactic continuu cu colchicină la pacienții cu FMF inhibă dezvoltarea nefropatiei amiloidozice.

Efectele adverse ale colchicinei sunt rare și în general ușoare, diareea și grețurile fiind cele mai comune.

Tabelul 1
Sindroame periodice febrile*

Boala	Transmișiunea	Gena	Proteina	Prezentare clinică	Amiloidoză	Tratament
FMF (Familial Mediterranean fever)	AR	MEFV (16p 13)	Pyrin	Atacuri recurente de febră și peritonită, pleurită, pericardită și erizipelike eritem	Da	Colchicină
PFAPA (Periodic fever, adenopathy, pharyngitis aphtae) syndrome	Sporadic	–	–	Episoade periodice de febră asociate cu stomatită aftoasă, faringită și adenită cervicală	Nu	Glucocorticoizi
TRAPS (Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome)	AR	TNFRSF _{1A} (12p 13)	TNF receptor 1	Atacuri recurente de febră, conjunctivită, dureri abdominale, rash, mialgii, pleurezie și artrite	Rar	Glucocorticoizi Etanercept
HIDS (Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome)	AR	MVK (12p 24)	Mevalonat kinaza	Atacuri periodice de febră, limfadenopatie, dureri abdominale, vărsături, diaree, cefalee și rash	Nu	Nici un tratament efectiv (simvastatine, etanercept, thalidomidă)
CINCA (chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome) /NOMID (neonatal-onset multisystem inflammatory disease)	AD	CIAS ₁ (1q 44)	NALP ₃	Triada: cutaneous rash, chronic meningitis and arthropathy. Febră, artrită deformantă, hepatosplenomegalie, evoluție prelungită	Da	Glucocorticoizi, MTX, etanercept, anakinra
MWS (Muckle-Wells syndrome) și FCUS (Familial cold urticaria syndrome)	AD	CIAS ₁ (1q 44)	NALP ₃	Febră, frisoane, răcire bruscă, afectare a stării generale, urticarie (indusă de frig), surditate de percepție progresivă, poliartralgii, mialgii, dureri abdominale periodice	Da	Anakinra, stanazolol

Abrevieri: AD = autozomal dominant; AR = autozomal recesiv; CINCA = chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrom; FCUS = Familial cold urticaria syndrome; FMF = Familial Mediterranean fever; HIDS = Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome; MTX = methotrexate; MWS = Muckle-Wells syndrome; NOMID = Neonatal-onset multisystem inflammatory disease; PFAPA = Periodic fever, adenopathy, pharyngitis, aphtae syndrome; TNF = Tumor necrosis factor; TRAPS = Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome.

* Padeh Shai – Periodic Fever Syndromes. *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 2, 577-609.

Aceste reacții adverse sunt controlate prin dietă și medicație antispastică gastrointestinală (Zemer și colab, 1974). Padeh și colab (2005) prescriu colchicina la copiii în jur de 1 an, în doză de 0,5 mg/zi, crescând doza la vârsta de 2 ani la 1,5-2 mg/zi (doza de la adult), fără să observe semne de toxicitate severă. Diareea este frecvent mai severă la copilul mic. Colchicina determină o malabsorbție a lactozei la pacienții cu FMF; această malabsorbție este responsabilă de efectele adverse gastrointestinale la colchicina (Fradkin și colab, 1995). Securitatea colchicinei este convingătoare mai ales deoarece, continuarea sa în cursul sarcinii este fără complicații (Rabinovitch și colab, 1992; Ben-Cherit și colab, 2003). La pacienții care nu răspund la colchicina, se indică colchicina pe cale intravenoasă sau IFN-alfa (Lidar și colab, 2003; Tunca și colab, 1997).

7. Analiză genetică și fiziopatologie

Gena MEFV

Gena responsabilă de FMF, MEFV, s-a constatat că este prezentă pe brațul scurt al cromozomului 16 în 1992 (Pras și colab, 1992). Locusul genei MEFV a fost descoperit în 1997 (*The International FMF Consortium*, 1997; *The French FMF Consortium*, 1997). Proteina *pyrin* (de la cuvântul grec pentru *fire* și *fever*) sau *marenostrin* (de la cuvântul latin pentru „*our sea*”) sunt denumirile date de *The International FMF Consortium* (1997) pentru *pyrin* și *The French FMF Consortium* (1997) pentru *marenostrin*.

Pyrim este găsită în mari cantități în neutrofile și este eliberată ca răspuns la stimuli inflamatori. În cazuri individuale cu tipul sălbatic al genei MEFV, *pyrin* are rol-cheie în reglarea intensității răspunsului inflamator. Recentă clonare a genei MEFV și rolul său posibil la nivelul leucocitelor sugerează că gena poate prezenta un avantaj asupra agenților infecțioși prevalenți în regiune. Pe de altă parte, s-a demonstrat că alte boli inflamatorii (ca scleroza multiplă) progresează rapid la pacienții purtători ai unei gene MEFV mutante, în particular M694V, datorită accentuării leziunilor inflamatorii determinate de „răspunsurile” autoimune (Shinar și colab, 2003). Clonarea genei MEFV din FMF și identificarea mutațiilor ce determină boala are ca scop realizarea unui test-diagnostic rapid și sigur în FMF (*International FMF Consortium*, 1997). După identificarea genei MEFV, 40 de mutații punctuale au fost raportate. O mutație specifică, M694V, a fost implicată ca factor de risc pentru amiloidoză. Foarte multe laboratoare efectuează de rutină testarea genetică în *screening*-ul FMF pentru cel puțin 5 dintre cele mai frecvente mutații (M694F, V726A, V680I, E148Q și M694I), celelalte mutații fiind găsite în mai puțin de 1% din alelele FMF. Analiza genetică aduce informații valoroase, în ceea ce privește diagnosticul clinic

și reasigurarea pacienților privind necesitatea unei profilaxii de lungă durată cu colchicină. Deoarece pacienții cu FMF prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea de amiloidoză, ce poate evolua spre insuficiență renală cronică, dacă nu sunt tratați (Sohar și colab, 1967; Zemer și colab, 1974), tratamentul cu colchicină trebuie să nu fie oprit până nu se demonstrează absența mutațiilor (zero mutații) și lipsa de răspuns la colchicină (figura 1).

Pacienții cu două mutații sunt diagnosticați ca prezentând FMF și vor primi terapie profilactică cu colchicină.

Pacienții cu o mutație trebuie considerați că prezintă probabil FMF, iar pacienții care nu prezintă nici o mutație trebuie considerați că posibil prezintă FMF.

Ultimele două grupe de pacienți trebuie trecute la proba de profilaxie cu colchicină pe o perioadă de 6 luni, urmată de o întrerupere progresivă a terapiei.

Acei care au un răspuns favorabil la colchicină sunt diagnosticați ca având FMF și trebuie să continue profilaxia.

Acei care nu au răspuns la profilaxia cu colchicină vor fi cercetați pentru alte etiologii.

II. SINDROMUL FEBRĂ PERIODICĂ, STOMATITĂ AFTOASĂ, FARINGITĂ ȘI ADENOPATIE CERVICALĂ

(Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome – PFAPA)

1. Introducere

Sindromul PFAPA este o entitate cu evoluție cronică, de cauză necunoscută, caracterizat prin episoade periodice de febră înaltă însoțite de stomatită aftoasă, faringită și adenită cervicală, adesea asociate cu cefalee sau dureri articulare sau abdominale (Thomas și colab, 1999). Acest sindrom aparține grupului sindroamelor febrile recurente, care includ: *artrita reumatoidă juvenilă cu debut sistemic*, *neutropenia ciclică* și *grupul de febre ereditare* (Dode și colab, 2002).

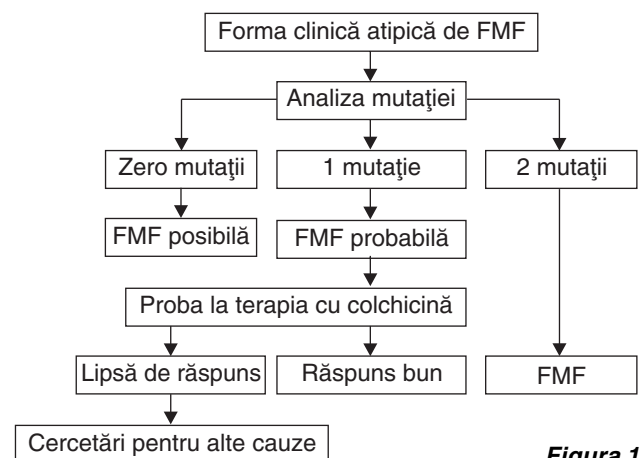


Figura 1

Algoritm diagnostic în forma atipică de FMF (După Padeh S – *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 2, 577-609).

2. Manifestări clinice

Episoadele febrile durează în medie 4-5 zile și se rezolvă spontan. Atacurile se repetă la 4-6 săptămâni interval, cu febră până la 40,5°C. Copiii afectați nu prezintă sechele pe termen lung. Episoadele de febră încep la vârsta de 4,2 ± 2,7 ani (Padeh, 2005). Febra, frisoanele, transpirațiile, cefaleea și durerile osoase și musculare sunt obișnuite.

Starea generală modificată, similar cu cea din faringita și amigdalita acută streptococică, dar cu culturi negative, și adenopatiile cervicale sunt tipice acestui sindrom. Mai puțin comune sunt aftele, durerile abdominale și artralgiile. O ușoară hepatosplenomegalie este observată la unii pacienți. Între episoade există o rezoluție completă a tabloului clinic; apetitul și tonusul copilului revin la normal, iar scăderea în greutate este recuperată. Copiii afectați cresc și se dezvoltă normal și pe termen lung nu rămân cu sechele. Tabloul clinic al pacienților cu PFAPA este prezentat în tabelul 2.

3. Investigații de laborator

Investigațiile de laborator la debutul febrei pun în evidență: nivelul hemoglobinei normal, leucocitoză moderată de $13 \times 10^9/\text{mm}^3$, VSH moderat crescută (41-56 mm/oră) și un număr normal al trombocitelor. Ig D serice sunt crescute în 66% din cazuri (12 din 18 pacienți la care s-au determinat) și normale în raportările făcute în SUA și în Europa (Padeh, 2005).

Studiile imagistice incluzând: filmele toracice, ale sinusurilor, gastrointestinale, CT-scan cranian și abdominal, *gallium scans* și *bone scans* sunt de obicei negative (Padeh, 2005).

4. Diagnostic diferențial

Febra periodică fără alte manifestări sistemice sau alte localizări ale bolii pune în discuție puține pro-

bleme de diagnostic diferențial. O boală infecțioasă sau malignitate este rar diagnosticată, în cazuri individuale ca o febră periodică predictibilă (Knockaert și colab, 1993; Cabral și colab, 1999). O febră inexplicabilă episodică poate fi o manifestare precoce care precedă o maladie Crohn cu luni sau ani înainte. Vârsta tânără, creșterea normală, starea generală relativ bună, nivelul de hemoglobină normal, VSH normală între episoadele febrile și absența recurențelor, precum și semnele și simptomele patologice ușoare legate de afectarea intestinală facilitează diferențierea sindromului PFAPA de boala Crohn. Febra recurentă poate fi asociată cu: anomalii de tipul imunodeficiențelor congenitale sau câștigate (Rosen și colab, 1995; Shyur și colab, 1991), cum ar fi deficiența totală a imunoglobulinelor, a Ig G sau a subclasselor acestora; hiperimunoglobulinemia M (mutații ale ligandului CD₄₀) (DiSanto și colab, 1993) și hiperglobulinemia E (Greimbacher și colab, 1990); disfuncția/deficiența limfocitelor T, celulelor fagocitare sau complementului; neutropenia ciclică (Yang și colab, 1994); și infecția cu HIV. Infecțiile severe sau în mod neobișnuit recurente nu se întâlnesc însă în sindromul PFAPA.

Leziunile orale nu sunt în mod distinct diferite de ulcerările aftoase, recurente, comune, văzute la pacienții fără boli sistemice, deși aceste ulcerări tind să fie singulare sau puține ca număr, largi, profunde și dureroase, ele fiind frecvent urmare a unei „injurii” neidentificate. Prevalența aftelor este de numai 22% la un grup de 220 pacienți cu sindrom PFAPA (Faddeh, 2005). Alte manifestări clinice ale bolii Behçet ca artrita, ulcerările genitale, uveita, leziunile cutanate de tipul eritem nodos-like, evidența unei vasculite sistemice și patergia nu sunt văzute la pacienții cu PFAPA. Artrita idiopatică juvenilă cu debut sistemic prezintă febră hectică, adenopatii generalizate, hepatosplenomegalie și artrită. Febra poate persista luni fără remisiune.

În comparație cu manifestările orale ușoare din sindromul PFAPA, copiii cu neutropenie ciclică prezintă ulcere bucale profunde și dureroase care frecvent durează peste o săptămână. În contrast cu PFAPA, gingivita și periodontita sunt comune la pacienții cu neutropenie ciclică. Otita medie bacteriană recurentă, sinuzita și faringita sunt frecvente în neutropenia ciclică. Celulita recurentă și furunculoza după înțepături de insecte, tăieturi minore sau prezența de abraziuni cutanate diferențiază neutropenia ciclică de alte sindroame febrile periodice.

Alte manifestări cum ar fi complicațiile infecțioase și neutropenia, elemente clinice ale neutropeniei ciclice și ale PFAPA sunt remarcabil similare. Deși sindroamele febrile periodice ereditare prezintă o parte din manifestările sindromului PFAPA, inflamațiile paroxistice seroase sau sinoviale constituie o manifestare

Tabelul 2
Prezentarea clinică a pacienților cu PFAPA*

Simptome	Thomas și colab (%)	Padeh și colab (%)
Febra	100	100
Amigdalită exsudativă	72	100
Afectarea stării generale	nu este prezentată	100
Adenopatia cervicală	88	100
Afte	70	68
Cefalee	60	18
Dureri abdominale	49	18
Artralgi	79	11
Frisoane	80	nu este prezentat
Tuse	13	nu este prezentat
Grețuri	32	nu este prezentat
Diaree	16	nu este prezentat
Rash	9	nu este prezentat

- Thomas KT, Feder Jr HM, Lawton AR et al – Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*, 1999, 135, 15-21.
- Padeh S, Brezniak N, Zemer D et al – Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome clinical characteristics and outcome. *J Pediatr*, 1999, 135, 98-101.

dominantă, cu febră mai puțin consecventă sau ciclică. În HIDS (*hiper-Ig D and periodic fever syndrome*) pacienții sunt predominant (dar nu exclusiv) de origine olandeză. Spre deosebire de PFAPA, simptomele abdominale, în special vărsăturile (56%) și diareea (82%) sunt manifestări dominante în HIDS (*hiper-Ig D and periodic fever syndrome*) și 80% au manifestări de tipul poliartralgiilor; stomatita aftoasă este însă absentă. Creșterea moderată a concentrației serice a Ig D și creșterea minimă spre moderată a nivelului Ig E au fost raportate însă și în sindromul PFAPA.

4. Fiziopatologie

Cauza PFAPA este necunoscută. O potențială cheie este similitudinea remarcabilă a episoadelor necompliate de neutropenie ciclică și a atacurilor febrile în PFAPA (Engervall și colab, 1995). Neutropenia ciclică este determinată de o anomalie neidentificată a celulelor precursorare hematopoietice (Dale și colab, 1988) sau de o alterare a reglării citokinelor (Engervall și colab, 1995). Mutațiile genei *ELA2* ce codifică *neutrofil-elastaza* determină o perturbare a interacțiunii între *neutrofil-elastaza* și *serpine* sau alte substraturi care reglează sincronizarea hematopoiezei (Horwitz și colab, 1995).

Este posibil ca PFAPA și neutropenia ciclică să facă parte/să prezinte aceleași căi ale disreglării imune (Fader, 2005).

Capacitatea unei singure doze de corticosteroizi de a stopa „atacurile“ din PFAPA sugerează că simptomele pot fi determinate de citokinele inflamatorii mai degrabă decât de infecție. Studiile preliminare asupra citokinelor la pacienții cu PFAPA indică faptul că mai multe citokine sunt crescute în cursul episoadelor febrile, cele mai remarcabile fiind γ -IFN, TNF și IL-6 (Thomas și colab, 1999). Se pare că un răspuns imun anormal al gazdei la microorganisme comune, încă neidentificate, prezente în amigdale sau mucoasele cavității orale, ar putea explica manifestările clinice.

S-a emis ipoteza că periodicitatea sindromului PFAPA ar fi datorită expresiei sau supresiei intermitente a antigenelor sau epitopilor agenților infecțioși sau ar fi datorită alterării naturii kinetice a răspunsului imunologic. Absența unor cazuri similare în familii sau a unor contacte strânse, absența unor cazuri multiple sezoniere sau în arii geografice anume și durata timp de ani fără evoluție progresivă sunt împotriva unei boli infecțioase.

5. Tratament

Un studiu *follow-up* pe 94 de copii cu PFAPA timp de 10 ani (Thomas și colab, 1999) face referiri la eficiența terapiei în febra periodică cu stomatită aftoasă, faringită și adenopatii cervicale. Se subliniază că *cimetidina*, care a fost utilizată la mai puțin de 1/3 din cei 94 de copii urmăriți, fie în scop terapeutic, fie în

scop profilactic, a fost parțial eficientă (la 43%). Prednisonul, în doză de 1-2 mg/kg/zi, administrat în două prize/zi, a fost eficient în 90% din cazuri; s-a evidențiat o rezoluție dramatică a febrei în 2-4 ore după administrare; de asemenea, o serie de simptome asociate au fost rezolvate, cu excepția stomatitei aftoase care a răspuns mai puțin rapid. Deși terapia cu corticoizi nu previne „atacurile“ următoare, pacienții continuă să răspundă la ciclul terapeutic cu corticoizi, reinstatuit. Unii pacienți din studiul citat (Thomas și colab, 1999) au prezentat defervescentă numai după o terapie de durată.

La mulți pacienți, ciclurile de febră devin mai „strânse“ ca spațiere, după inițierea terapiei cu glucocorticoizi, fenomen care este „neliniștitor“ pentru părinți, dar care întotdeauna dispăre în timp. Sindromul se rezolvă complet într-o perioadă de $8 \pm 2,5$ ani. La unii pacienți sunt eficiente cimetidina (Thomas și colab, 1999; Feder, 1992) (a se vedea mai sus) și amigdalectomia, asociată sau nu cu adenoidectomia. Specimenele histologice și examinarea în microscopie electronică a amigdalelor extirpate a fost nerelevantă, iar culturile erau negative. „Atacurile“ au continuat la 25% din cei amigdalectomizați, fapt care a dus la nerecomandarea acestei intervenții în sindromul PFAPA.

III. SINDROMUL PERIODIC ASOCIAT CU RECEPTORUL FACTORULUI DE NECROZĂ TUMORALĂ

(*Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*)

1. Introducere

Sindromul periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (*Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome* – TRAPS), anterior cunoscut ca *Febra Hiberniană Familială* (FHF), a fost prima oară descris în 1982 ca o boală periodică autozomal dominantă caracterizată prin *atacuri* recurente de febră, dureri abdominale, leziuni cutanate dureroase la palpare, localizate, și mialgii la persoane de origine scoțiană sau irlandeză.

Pleurezia, leucocitoza și VSH crescută sunt alte manifestări. Boala are o evoluție benignă, dar târziu cu amiloidoză secundară (Williamson și colab, 1982). Gena pentru tipul I TNF receptor (p55 TNF receptor) este localizată pe banda 12 p13.2 (Derre și colab, 1991; McDermott și colab, 1999). 20 de mutații au fost identificate de la descoperirea inițială a mutațiilor în superfamilia 1A a receptorului TNF (TNFRSF1A). Mutațiile raportate inițial la pacienți de origine irlandeză sau scoțiană au fost constatate ulterior la diverse etnii, fapt ce sugerează că diagnosticul de TRAPS nu trebuie exclus bazat pe originea etnică a pacientului (Drewe și colab, 2003).

2. Manifestări clinice și paraclinice

Vârsta medie de debut a sindromului TRAPS este de 3 ani (între 2 săptămâni și peste 40 de ani). Cel mai frecvent simptomele apar la vârsta școlară. *Atacurile* febrile sunt anunțate prin dureri severe localizate și contractura unui grup muscular, care sunt migratorii la cei mai mulți pacienți. *Rash*-urile cutanate, sensibile la atingere/presiune, plăcile eritematoase ce predomină, simulând o celulită, apar cel mai frecvent la nivelul extremităților și migrează distal. Mialgiile, aproape totdeauna prezente, afectează tipic o singură arie a corpului și are o evoluție crescândă și apoi descrescândă, în cursul unui atac. Ariile în care sunt implicați mușchii sunt sensibile și calde la palpare. Mialgiile migrează centrifug în cursul mai multor zile. Când mialgia implică o zonă periarticulară, se realizează o sinovită cu revărsat lichidian, cu contractură tranzitorie a extremității afectate. Conjunctivita și edemele periorbitare, care jenează pacientul, diferențiază sindromul TRAPS de alte sindroame febrile periodice. Mai puțin specifice dar frecvente sunt durerile abdominale, artralgiile, durerile testiculare și durerile toracice de origine musculo-scheletică sau pleuritică. Durata febrei și altor simptome, este, de obicei, mai mare de o săptămână, dar sunt descrise și simptome nespecifice sau numai febră de durată mai scurtă.

Paraclinic, concentrația serică a creatin-kinazei și a aldolazei sunt în limite normale. Reacții de fază acută sunt frecvent crescute în cursul atacurilor. Biopsiile musculare sugerează că mialgia în TRAPS este rezultatul unei fasciite monocitice, nu unei miozite (Hull și colab, 2002). Biopsia cutanată (la nivelul plăcilor eritematoase cu aspect inflamator – rubor, calor, dolor, tumor –) evidențiază prezența unui infiltrat superficial și profund perivascular și interstițial cu limfocite și monocite, fără evidența unui granulom, vasculite sau infiltrații cu eozinofile sau cu mastocite (Hull și colab, 2002).

Manifestări de tipul unui abdomen acut, rar întâlnite, impun uneori laparotomie și apendicectomie. Limfadenopatia proeminentă nu este o manifestare comună în TRAPS; când este prezentă, este în general limitată la o singură arie anatomică.

3. Diagnostic pozitiv și diferențial

TRAPS prezintă o largă variabilitate clinică (Hull și colab, 2002).

Diagnosticul pozitiv de TRAPS trebuie considerat când:

1. O asociere de simptome inflamatorii – descrise anterior – reapar în episoade ce durează peste 5 zile.
2. Mialgia este asociată cu un rash eritematos supra-iacent care împreună prezintă un *pattern* centri-

fugal migrator în decursul a câteva zile și este localizat pe trunchi și extremități.

3. Afectarea oculară apare în cursul atacurilor.
4. Simptomele răspund la glucocorticoizi, dar nu la colchicina.
5. Simptomele se constată în familia pacientului după *patternul* autozomal dominant.

Diagnosticul diferențial include toate sindroamele febrile periodice.

4. Tratament

Antiinflamatoarele nonsteroidiene au unele efecte în TRAPS, cel mai evident asupra febrei, dar sunt, în general, incapabile să rezolve simptomele musculo-scheletale și abdominale. Spre deosebire de febra mediteraneană familială (FMF), glucocorticoizii sunt capabili să scadă severitatea simptomelor, dar nu modifică frecvența atacurilor. Prednisonul în doză de 1 mg/kg/zi, într-o singură priză pe zi dimineața și scăzut progresiv în decurs de 7-10 zile este recomandat în TRAPS. Colchicina, azathioprina, ciclosporina, thalidomida, ciclofosfamida, clorambucilul, imunoglobulinele intravenos, dapsona și methotrexatul au fost încercate în mod empiric dar nu au dat rezultate (Drewe și colab, 2003). Într-un studiu-pilot implicând 9 pacienți cu TRAPS cu variate mutații în TNFRSF1A tratați cu etanercept peste 6 luni, s-a observat o rată de răspuns de peste 66% (determinată prin scăderea numărului de atacuri).

5. Evoluție și prognostic

Evoluția și prognosticul sunt legate în principal de prezența sau absența amiloidozei, care este raportată că apare în 10% până la 25% din familiile afectate. Unele mutații în TNFRSF1A și alte modificări ale genelor pot influența apariția amiloidozei.

IV. HIPERIMUNOGLOBULINEMIA D ȘI SINDROMUL FEBRIL PERIODIC

(HIDS – *Hyper-Ig D and periodic fever syndrome*)

1. Introducere

HIDS este un sindrom caracterizat prin *atacuri* febrile periodice ce apar la fiecare 4-8 săptămâni cu o reacție inflamatorie intensă însoțită de limfadenopatie, dureri abdominale, diaree, dureri articulare, hepatosplenomegalie și semne cutanate.

HIDS a fost prima dată descrisă la unii pacienți olandezi de către van der Meer și colab în 1984. Cei mai mulți pacienți sunt albi din țările Europei occidentale; 60% sunt olandezi sau francezi. În 1995 acronimul HIDS a fost ales prin concurs pentru a de-

semna sindromul hiper-Ig D (Drenth și colab, 1995). Mutațiile genei ce codifică enzima mevalonat kinaza (MVK) sunt responsabile de acest sindrom. Gena este localizată pe brațul lung al cromozomului 12 (12q24). HIDS este transmis ca o „trăsătură“ autozomal recesivă; mulți din pacienți sunt heterozigoți pentru *mutații missense* ale genei MVK. La foarte mulți pacienți cu HIDS activitatea mevalonat kinazei este de 5-15% față de normal. Mai puțin de 1% din pacienți au o deficiență completă a enzimei, care este asociată cu aciduria mevalonică. Aciduria mevalonică se caracterizează prin „trăsături“ dismorfice, insuficiență a procesului de creștere, retard mental, ataxie, atacuri de febră recurentă și evoluție la deces în mica copilărie. Simon și colab (2004) au descris 5 adulți cu semne și simptome neurologice și deficiență de mevalonat kinază, situație ce sugerează prezența unor sindroame suprapuse și evidența unui *continuum* fenotipic.

2. Manifestări clinice

Atacurile recurente de febră debutează, de obicei, în primul an de viață (Drenth și colab, 1994). Periodicitatea „atacurilor“ febrile poate varia, dar recurența este tipică, la 4-6 săptămâni interval. În mod caracteristic, unele „atacuri febrile“ sunt declanșate de efectuarea imunizărilor, de diverse injurii sau stresuri și sunt „anunțate“ prin „fiori“/frisoane urmate de o rapidă creștere a temperaturii la 39° sau peste. Febra durează, de obicei, 4-6 zile. Cefaleea, durerile abdominale, vărsăturile și diareea pot însoți „atacurile“ febrile. Unii copii cu HIDS au un comportament agresiv în cursul „atacurilor“ febrile.

Limfadenopatia cervicală evidentă este comună. Artralgiile sau artritele articulațiilor medii (genunchi, glezne, pumni) și un *rash* eritematos, macular sau papular sau peteșial localizat predominant pe extremități sunt mai puțin comune. Ulcerațiile aftoase dure-roase din cavitatea bucală sau vagin apar la unii pacienți. Orhita a fost, de asemenea, descrisă. Pacienții au o stare generală bună între „atacurile febrile“, iar creșterea nu este afectată. Cu înaintarea în vârstă, frecvența și severitatea episoadelor febrile tinde să diminueze.

3. Investigații paraclinice

În cursul „atacurilor febrile“ se notează leucocitoză, creșterea nivelului PCR și a amiloidului seric A și activarea rețelei de citokine. Nivelul seric al Ig D este persistent crescut (> 100 U/ml), cu excepția cazurilor sub vârsta de 3 ani. În 82% din cazuri Ig A serice sunt, de asemenea, crescute ($\geq 2,6$ g/l). Ig D trebuie determinate de 2 ori, la cel puțin 1 lună interval; la pacienții foarte tineri pot fi normale. În peste 80% din cazuri se notează o creștere a nivelurilor Ig A în asocieră cu creșterea nivelurilor de Ig D. Mevalonat kinaza

este o enzimă cheie în calea metabolică a colesterolului și urmează 3-hidroxy-3-methylglutaryl-coenzima A reductazei. În forma clasică de HIDS, activitatea mevalonat kinazei este redusă la 5-15% din normal; ca rezultat, nivelurile colesterolului seric sunt ușor reduse; excreția urinară de acid mevalonic este ușor crescută în cursul „atacurilor febrile“ (Grose și colab, 1996).

4. Diagnostic pozitiv și diferențial

Diagnosticul pozitiv se bazează pe semnele clinice asociate cu o concentrație serică crescută a Ig D, activitatea scăzută a mevalonat kinazei și pe analiza mutației genei MVK. Niciunul din sindroamele periodice nu se asociază cu toate aceste manifestări pe care le prezintă HIDS. Creșterea nivelurilor serice ale Ig D sunt întâlnite la 13% din pacienții cu FMF (febra mediteraneană familială), semnificativ mai scăzută decât prevalența raportată în HIDS (Livneh și colab, 1997). Limfadenopatiile, erupțiile cutanate și oligoartritele simetrice sunt prezente numai în HIDS, în timp ce monoartritele, peritonita și pleurezia sunt mai caracteristice în FMF și sunt principalele manifestări clinice ce diferențiază FMF de HIDS. Spre deosebire de FMF, colchicina nu are efecte preventive asupra episoadelor febrile din HIDS (Livneh și colab, 1997).

5. Tratament

Nu există un tratament bine precizat în HIDS. Efectele benefice ale simvastatin-ului, care acționează prin inhibarea hdroxymethylglutaryl-CoA reductaza pe calea isoprenoid a fost raportată (Simon și colab, 2004). Deși anomaliile TNF- α nu constituie cauza primară a HIDS, nivelurile plasmatice ale TNF- α sunt crescute la pacienții cu HIDS în cursul „atacurilor febrile“. Tratamentul cu etanercept a fost raportat (Takada și colab, 2003). Deși HIDS s-a considerat a nu fi asociat cu creșterea mortalității sau cu amiloidoză, primul caz de amiloidoză la pacienții cu HIDS a fost raportat de Obici și colab în 2004.

V. CIAS₁ – Related autoinflammatory syndromes

CIAS₁ – related autoinflammatory syndromes (CRAS) sunt trei boli diferite determinate de mutații în gena CIAS₁:

- *CINCA syndrome*, cunoscută, de asemenea, ca sindromul NOMID/CINCA;
- FCAS (familial cold autoinflammatory syndrome) – anterior denumit FCUS (familial cold urticaria syndrome)
- MWS = Muckle-Wells syndrome.

Primele semne clinice severe ale CRAS apar în cursul copilăriei, uneori chiar după naștere, și constau în: urticarie, febră recurentă, inflamație articulară

severă, mialgii, meningită cronică cu afectare neurologică uneori generalizată, anomalii vizuale progresive, conjunctivită, surditate neurosenzorială, tardiv în viață, și în rare cazuri, amiloidoză. Severitatea este influențată numai în parte de mutația de bază; modificările necunoscute ale genelor și factorii de mediu constituie alte posibile influențe.

În 1999, FCAS și MWS au fost legate de gena CIAS₁.

1. Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal: (NOMID syndrome – neonatal onset multisystem inflammatory disease)

Este un sindrom caracterizat prin triada: rash cutanat, meningită cronică și artropatie = CINCA: *chronic infantil neurologic cutaneous and articular syndrome*.

Sindromul CINCA, cunoscut de asemenea, ca sindromul NOMID a fost descris inițial de Prieur și Griscelli în 1981. Este vorba de o boală inflamatorie cronică, frecvent cu debut neonatal, care durează toată viața. Prognosticul pe termen lung este mediocru cu surditate progresivă, afectare vizuală și agravarea manifestărilor SNC la mulți, dar nu la toți pacienții.

Așteptările terapeutice au fost decepționante, deși recent au fost raportate succese cu anakinra – antagonist al receptorului IL-1 (Frenkel și colab, 2004). Evoluția bolii se caracterizează prin inflamație cronică cu izbucniri recurente; nici o remisiune permanentă nu a fost încă raportată. Retardul progresiv al creșterii este observat la cei mai mulți pacienți. Febra și rash-ul sunt simptomele dominante. Limfadenopatia și hepatosplenomegalia sunt frecvent prezente în cursul puseurilor bolii, dar rash-ul cutanat este persistent. Manifestările cutanate sunt observate în toate cazurile și în 75% din cazuri aceste manifestări sunt prezente la naștere. Rash-ul este o urticarie migratorie nepruriginoasă. Rash-ul poate fi confundat cu rash-ul din artrita idiopatică juvenilă sistemică, dar este mai pronunțat, persistând pe toată durata vieții pacientului. Biopsiile cutanate demonstrează că epidermul este normal, iar la nivelul dermului se evidențiază o ușoară inflamație și infiltrație perivasculară cu mononucleare. Studiile în imunofluorescență demonstrează absența depozitelor de imunoglobuline sau complement la nivelul leziunilor cutanate.

Afectarea SNC nu este întotdeauna suspectată în cursul primilor ani. Cefaleea, convulsiile, episoadele tranzitorii de hemiplegie și spasticitatea membrelor inferioare sunt caracteristice sindromului CINCA/NOMID. Manifestările neurologice reflectă meningita aseptică cronică cu infiltrația meningelor cu polimorfonucleare. Evaluarea extensivă a agenților bacterieni, fungali și virali este negativă; nici deficiențele imune nu au fost demonstrate. Dezvoltarea intelectuală poate

rămâne normală; la unii pacienți poate apare în timp o ușoară scădere a coeficientului intelectual. Anomaliile craniului includ: creșterea volumului cranian, bazele frontale și închiderea tardivă a fontanelei anterioare. Imagistica cerebrală evidențiază frecvent: dilatație ventriculară moderată, șanțuri corticale proeminente, creșterea spațiilor lichidiene extra-axiale. Calcificările coasei creierului și *durei mater* pot fi văzute la pacienții în vârstă; ele reflectă probabil inflamația cronică a meningelor (Prieur și colab, 1987; Prieur, 2001). Morfologia craniană prezintă un aspect particular constând în prezența unui craniu mărit de volum și a boselor frontale. Afectarea oculară constă în diminuarea progresivă a vederii și cecitate în cazurile severe. Edemul discului optic, pseudo-edemul papilar și atrofia optică sunt frecvent întâlnite. Uveita anterioară cronică este prezentă în jumătate din cazuri, dar nici sinechiile, nici glaucomul nu sunt evidente. Surditatea de percepție progresează cu vârsta, în diferite grade. Răgușeala este frecventă. Deformația în șea a nasului este frecventă. Anomaliile musculo-scheletice sunt caracteristice. Se remarcă o marcată deformare a mâinilor și picioarelor cu lărgirea și îngroșarea extremităților degetelor de la mâini; uneori palmele și plantele apar zbârcite. Aceste manifestări morfologice comune creează o asemănare *sibling-like* la pacienții din diferite arii geografice (Prieur, 2001). Simptomele articulare variază de la artralgiile cu tumefiere tranzitorie la artropatie deformantă severă. La copiii cu o severă artropatie, progresia leziunilor osoase poate determina diformități semnificative care afectează funcția articulației implicate. Revărsatele articulare pot fi văzute, în asociere cu o reacție locală, nespecifică, a epifizelor afectate. În aproximativ jumătate din cazuri se observă o artropatie tipică cu modificări radiologice ale oaselor și articulațiilor; cele mai distincte modificări apar în metafizele și epifizele oaselor lungi, interesând genunchii, glezele, pumnii și coatele. Osificarea prematură a cotului cu creșterea sa în dimensiuni este frecventă. Epifizele sunt mărite, cu osificare neregulată, cu aspect de „miez de pâine”/pâine fărâmițată (*bread-crumble/mie de pain*), adesea determinând o marcată deformație. Histologic, plăcuța metafizară prezintă o dezorganizare completă a celulelor columnare ale cartilagiului, metacromazia substanței cartilagiinoase și absența infiltratelor celulare inflamatorii. Serul sanguin al pacienților este toxic pentru celulele (în cultură) ale cartilagiului de creștere uman normal, sugerând că în această entitate cartilagiul este o țintă. Șoldurile, umerii și coloana vertebrală par a fi relativ neafectate (Prieur, 2001).

Anemia hipocromă, leucocitoza cu predominanța polimorfonuclearelor neutrofile și eozinofile, numărul de trombocite crescut, VSH crescută și nivelul crescut al reactanților de fază acută sunt frecvent observate.

Leone și colab (2003) au constatat o creștere semnificativă a expresiei CD₁₀ la unii pacienți cu sindrom NOMID/CINCA și au postulat că aceasta poate servi ca un marker util al procesului inflamator la acești pacienți.

Mutațiile în CIAS1 au fost găsite în aproximativ 50% din cazurile identificate clinic ca sindrom NOMID/CINCA, crescând astfel posibilitatea heterogenității genetice (Aksentijevich și colab, 2002). Deoarece CIAS1 este exprimată în condrocite, heterogenitatea genetică ar putea explica artropatia particulară din sindromul NOMID/CINCA. Există, de asemenea, o creștere substanțială a mesajului Il-3 și Il-5, care poate explica eozinofilia periferică observată la unii pacienți cu sindrom NOMID/CINCA. Sindromul CIAS1 NOMID/CINCA este, de asemenea, exprimat prin nivelurile înalte ale leucocitelor, predominant al monocitelor, granulocitelor și limfocitelor T.

Diagnosticul diferențial cuprinde alte boli febrile ale copilului: boala Kawasaki, hiperostoza corticală infantilă (boala Caffey), sindromul Sweet și boala Weber-Christian. Artrita juvenilă idiopatică cu debut sistemic prezintă multe manifestări comune cu sindromul NOMID/CINCA, dar este rară în primele 6 luni de viață. De asemenea, trebuie luate în considerație în diagnosticul diferențial și alte boli autoinflamatorii ereditare asociate cu febră.

Antiinflamatoarele nesteroidiene pot diminua durerea dar nu au efect asupra manifestărilor inflamatorii. Glucocorticoizii reduc febra și durerea, fără nici un efect asupra leziunilor cutanate, manifestărilor SNC sau manifestărilor articulare. Tentativele de utilizare a unor medicații mai agresive, cum ar fi medicamentele cu acțiune lentă antireumatică sau citotoxicele au fost dezamăgitoare (Prieur, 2001). Recent, un răspuns favorabil la *anakinra*, antagonist al receptorului *Il-1 umană recombinantă*, a fost raportat la 3 pacienți (Frenkel și colab, 2004). Unele cazuri care au evoluat la deces au fost secundare infecției, vasculitei și amiloidozei (Prieur, 2001).

2. Sindromul Muckle-Wells

2.1. Sindromul urticarie-surditate-amiloidoză

(*Urticaria-deafness-amyloidosis syndrome = MWS*)

Sindromul urticarie-surditate-amiloidoză, descris în 1962 de Muckle și Wells, este o entitate cu transmitere dominantă care debutează, de obicei, în perioada de sugar. Primele manifestări clinice sunt urticaria nepruriginoasă, febra moderată și adesea artrita și conjunctivita. Hipoacuzia neurosenzorială devine evidentă în cursul adolescenței și evoluează lent spre surditate. La autopsia acestor pacienți s-a evidențiat: absența organului lui Corti, atrofia nervului cochlear și infiltrația amiloidă a rinichilor. Severitatea bolii

constă în dezvoltarea amiloidozei de tip AA (Dode și colab, 2002). Manifestările citate ca asociate cu sindromul Muckle-Wells (MWS) sunt: aftoza bucală și genitală, cistinuria și ichtioza, poliartralgiiile, durerile abdominale periodice și hematuria microscopică. Datele microscopice privind leziunile de urticarie induse de aerul rece sunt similare cu cele descrise în alte tipuri de urticarie prin agenți fizici: dilatația marcată a vaselor și edemul dermic; infiltratul intens cu neutrofile asociat cu celule mononucleare și eozinofile și uneori vasculită leucocitoclastică sau depozite de amiloid în piele. Recent, pacienții cu MWS au fost tratați cu succes cu *anakinra* (2004). Dacă acest tratament este eficient în prevenirea amiloidozei rămâne de văzut; în prezent nu există un tratament eficient pentru prevenirea „atacurilor” sau amiloidozei (Padeh, 2005).

2.2. Sindromul familial autoinflamator la rece

(*Familial cold autoinflammatory syndrome = FCAS*)

FCAS, anterior cunoscut sub denumirea de sindrom urticarian familial la rece (*familial cold urticaria syndrome = FCUS*) este un sindrom autozomal dominant rar caracterizat prin febră, *rash* și artralgiile produse de expunerea la rece. Această entitate este frecvent confundată cu urticaria produsă de frig (*acquired cold urticaria – ACU*). Aceste două entități sunt distincte însă; FCAS (*familial cold autoinflammatory syndrome*) este însă mai strâns legată de febrele periodice ereditare, în timp ce *ACU* (*acquired cold urticaria*) este o urticarie produsă de agenți fizici cu adevărat. Aceste două entități sunt diferențiate prin istoricul lor clinic, prin examenul dermatologic și prin testul de provocare cu un cub de gheață. După expunerea la rece, pacientul dezvoltă leziuni urticariene, dureri și tumefacții ale articulațiilor, frisoane/fiori și febră. Debutul simptomelor după „testul de provocare la rece” este amânat/întârziat de la 30 de minute la 6 ore. Urticaria este maximală la adultul tânăr, dar o serie de autori au raportat cazuri cu debut la sugar (Porksen și colab, 2004).

Leucocitoza este comună în timpul atacurilor. Amiloidoza sistemică este o complicație a acestei entități și nefropatia amiloidă este o frecventă cauză de deces. Fenotipul clinic variază larg și unii pacienți nu au prezentat niciodată urticarie, febră indusă de frig, conjunctivită, inflamație severă a articulațiilor, simptome neurologice sau amiloidoză. În schimb erau observate: o febră periodică foarte regulată, episoade febrile severe neregulate, artralgiile relativ ușoare, tuse spastică, cardiomiopatie și nefropatie inflamatorie și tiroidită eutiroidiană (Porksen și colab, 2004). Managementul curent al pacienților cu acest sindrom, constă în măsuri educative, deplasarea în climate călduroase și tratament prin încălzire. Agenții antiinflamatori, steroizii

anabolici, corticoizii în doze mari și colchicina au variabile efecte la acești pacienți. Antihistaminicele sunt, în general, ineficiente. Trei pacienți au răspuns

favorabil la tratamentul cu stanozolol (Ormerod și colab, 1993); de asemenea, anakinra a fost raportată ca fiind eficace (Frenkel și colab, 2004).

BIBLIOGRAFIE

I. Febra mediteraniană familială

1. Azizi E, Fisher BK – Cutaneous manifestations of familial Mediterranean fever. *Arch Dermatol*, 1976, 1-2, 364-366.
2. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I et al – Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*, 2000, 42(5 Pt 1) 791-795.
3. Ben-Chetrit E, Levy M – Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(10), 916-919.
4. Cattan R, Mamou H – 14 cas de Maladie periodique de dont 8 compliques de nephropathies. *Sem Hop Paris*, 1952, 28, 1062-1070.
5. Fradkin A, Yahav J, Zemer D et al – Colchicine-induced lactose malabsorption in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci*, 1995, 31(10), 616-620.
6. Gilmore JD, Lovat LB, Persey MR et al – Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*, 2001, 358 (9275), 24-29.
7. Goldfinger SE – Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*, 1972, 287, 25, 1302.
8. Heller H, Gafni J, Michaeli D et al – The arthritis of familial Mediterranean fever (FMF). *Arthritis Rheum*, 1966, 9, 1-17.
9. Heller H, Sohar E, Kariv I et al – Familial Mediterranean fever. *Int J Hematol*, 2004, 79, 3, 235-237.
10. La Regina MNG, Diaco M, Procopio A – Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet*, 2004, 12 (2), 85-86.
11. Kees S, Langevitz P, Zemer D et al – Tel Aviv: pericarditis as a rare manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). In: Sohar E, Gafni J, Pras M, editors. Familial Mediterranean fever. Tel Aviv, Israel: Freund Publishing House, 1997, p.129-131.
12. Konstantinopoulos K, Kanta A, Deltas C et al – Familial Mediterranean fever associated pyrin mutations in Greece. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62, 5, 479-481.
13. Kotone-Miyahara Y, Takaori-Kondo A, Fukunaga K et al – E148Q/M694 I mutation in 3 Japanese patients with Familial Mediterranean Fever. *Int J Hematol*, 2004, 79, 3, 235-237.
14. Langevitz P, Zemer D, Livneh A et al – Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology*, 1994, 21, 1708-1709.
15. Lidar M, Kedem R, Langevitz P et al – Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol*, 2003, 30(12), 2620-2623.
16. Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM – The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int*, 2000, 16(1-2), 72-74.
17. Michaeli D, Pras M, Rozen N – Intestinal strangulation complicating familial Mediterranean fever. *BMJ*, 1966, 2, 30-31.
18. Oner A, Erdogan O, Demircin G et al – Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol*, 2003, 18(6), 521-526.
19. Ozkaya N, Yalcinkaya F – Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*, 2003, 22, 314-317.
20. Padeh Shai – Periodic Fever Syndromes. *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 2, 577-602.
21. Pras E, Aksentijevich I, Gruber L et al – Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med*, 1992, 326, 1509-1513.
22. Pras E, Livneh A, Balow Jr JE et al – Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Ann Med Genet*, 1998, 75, 216-219.
23. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E et al – Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol*, 1992, 28, 245-246.
24. Retmann HA, Moadie J, Semerdjian S et al – Periodic peritonitis-heredity and pathology. Report of seventy-two cases. *JAMA*, 1954, 154, 1254-1259.

25. Saatici U, Ozen S, Ozdemir S et al – Familial Mediterranean fever in children report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr*, 1997, 156, 619-623.
26. Sachs D, Langevitz P, Morag B et al – Polyarteritis nodosa in familial Mediterranean fever. *Br J Rheumatol*, 1987, 26(2), 139-141.
27. Said R, Hamzeh Y, Said S et al – Spectrum of renal involvement in familial Mediterranean fever. *Kidney Int*, 1992, 41, 414-419.
28. Salai M, Langevitz P, Blankstein A et al – Total hip replacement in familial Mediterranean fever. *Bull Hosp Jt Dis*, 1993, 53, 25-28.
29. Schlesinger M, Rubinow A, Vardy PA – Henoch-Schönlein purpura and familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci*, 1985, 21(1), 83-85.
30. Shinar Y, Livneh A, Villa J et al – Common mutations in the familial Mediterranean fever gene associate with rapid progression to disability in non-Ashkenazi Jewish multiple sclerosis patients. *Genes Immun*, 2003, 4(3), 197-203.
31. Sneh E, Pras M, Michaeli D et al – Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Rehab*, 1977, 16, 102-106.
32. Sohar E, Gathi J, Pras M et al – Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of literature. *Am J Med*, 1967, 43, 227-253.
33. Sohar E, Pras M, Heller J et al – Genetics of familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med*, 1961, 07, 592-538.
34. The French FMF Consortium – A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*, 1997, 17, 25-31.
35. The International FMF Consortium – Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*, 1997, 90, 797-807.
36. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpinar H et al – The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol*, 1997, 36(9), 1005-1008.
37. Zemer D, Revach M, Pras M et al – A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*, 1974, 291, 932-944.

II. Sindromul febră periodică, stomatită aftoasă, faringită și adenopatie cervicală

1. Cabral DA, Tucker LB – Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr*, 1999, 134(1), 53-57.
2. Dale DC, Hammond WP – Cyclic neutropenia: a clinical review. *Blood Rev*, 1988, 2, 178-185.
3. DiSanto JP, Bonnefoy Y, Gauchat JF et al – CD₄₀ ligand mutations in X-linked immunodeficiency with hiper-Ig M. *Nature*, 1993, 361, 541-543.
4. Dode C, Le Du N, Cuisset L et al – New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet*, 2002, 70, 1498-1506.
5. Engvall P, Anderson B, Byorkholm M – Clinical significance of serum cytokine patterns during start of fever in patients with neutropenia. *Br J Haematol*, 1995, 91, 838-845.
6. Feder Jr HM – Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J*, 1992, 11, 318-321.
7. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI et al – Hyper-Ig E syndrome with recurrent infections – an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med*, 1999, 340, 692-702.
8. Horwitz M, Benson KF, Person RE et al – Mutations in ELA₂, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic hematopoiesis. *Nat Genet*, 1999, 23(4), 433-436.
9. 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, 184-186.
10. Padeh Shai – Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 577-609.

11. **Rosen FS, Cooper MD, Wedgewood RJP** – The primary immunodeficiencies [medical progress]. *N Engl J Med*, 1995, 331, 431-440.
12. **Shyur SD, Hill HR** – Immunodeficiency in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J*, 1991, 10, 595-611.
13. **Thomas KT, Feder Jr HM, Lawton AR et al** – Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*, 1999, 135, 15-21.
14. **Yang K, Hill HR** – Assessment of neutrophil function disorders: practical and preventive interventions. *Pediatr Infect Dis J*, 1994, 13, 906-919.

III. Sindromul periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală

1. **Derre J, Kemper O, Cherif D et al** – The gene for the type 1 tumor necrosis factor receptor (TNF-R1) is localized on band 12 p13. *Hum Genet*, 1991, 87, 231-233.
2. **Drewe E, Powell PT, Isacs JD et al** – Prospective study of anti-tumor necrosis factor superfamily 1a and 1b fusion proteins in tumor necrosis factor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of six patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42(2), 235-239.
3. **Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I et al** – The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)*, 2002, 81(5), 349-368.
4. **Long SS** – Tumor necrosis factor receptor – associated periodic syndrome. In: *Pediatr Clin N Am*, 2005(52), 811-835 (Distinguishing among prolonged, recurrent and periodic fever syndromes).
5. **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.
6. **Padeh S** – Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 577-609.
7. **Williamson LM, Hull D, Mehta R et al** – Familial Hibernian fever. *Q J Med*, 1982, 51, 469-480.

IV. Hiperimmunoglobulinemia D și sindromul febră periodică

1. **Drendth JPH, Haagsma CJ, van der Meer JWM and the International Hyper-IgD study Group** – Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome: the clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine*, 1994, 73, 133-144.
2. **Drendth JPH, Powell RJ** – Hyperimmunoglobulinemia D syndrome: conference. *Lancet*, 1995, 345, 445-446.
3. **Grose C, Schnetzer JR, Ferrante A et al** – Children with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Pediatr Infect Dis J*, 1994, 13, 906-919.
4. **Livneh A, Drendth JP, Klasen IS et al** – Familial Mediterranean fever and hyperimmunoglobulinemia D syndrome: two diseases with distinct clinical, serologic and genetic features. *Rheumatology*, 1997, 24(8), 1558-1563.
5. **Obici L, Manno C, Muda AO et al** – First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*, 2004, 50, 2966-2969.
6. **Simon A, Drewe E, van der Meer JWM et al** – Simvastatin treatment for inflammatory attacks of hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 75, 476-483.
7. **Simon A, Kremer HPH, Wevers RA et al** – Mevalonate kinase deficiency: evidence for a phenotypic continuum. *Neurology*, 2004, 62, 994-997.

8. **Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V et al** – Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*, 2003, 48, 2645-2651.

V. CIAS1 – related autoinflammatory syndromes

1. NOMID /CINCA syndrome

1. **Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M et al** – De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated auto-inflammatory diseases. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(12), 3340-3348.
2. **Feldman J, Prieur AM, Quartier P et al** – Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet*, 2002, 71, 198-203.
3. **Frenkel J, Wulffrat NM, Kuis W** – Anakinra in mutation-negative NOMID/CINCA syndrome: comment on the articles by Hawkins et al and Hoffman and Patel. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(11), 3738-3739.
4. **Leone V, Presani G, Peticarari S et al** – Chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome: CD10 over-expression in neutrophils is a possible key to the pathogenesis of the disease. *Eur J Pediatr*, 2003, 162(10), 669-673.
5. **Prieur AM** – A recently recognised chronic inflammatory disease of early onset characterised by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy. *Clin Exp Rheumatol*, 2001, 19(1), 103-106.
6. **Prieur AM, Griscelli C** – Nosologic aspects of systemic forms of very early onset juvenile arthritis. Apropos of 17 cases. *Ann Pediatr (Paris)*, 1983, 30(8), 565-569.
7. **Prieur AM, Griscelli C, Lambert F et al** – A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol*, 1987, 66 (Suppl), 57-68.

2. Sindromul Muckle-Wells

2.1. Sindromul urticarie-surditate-amiloidoză

1. **Dode C, Le Du N, Cuisset L et al** – New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet*, 2002, 70, 1498-1506.
2. **Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E et al** – Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(2), 607-612.
3. **Padeh S** – Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 577-609.

2.2. Sindromul autoinflamator familial produs de frig

1. **Derbes VJ, Coleman WP** – Familial cold urticaria. *Ann Allergy*, 1972, 30, 335-341.
2. **Frenkel J, Wulffraat NM, Kuis W** – Anakinra in mutation-negative NOMID/CINCA syndrome comment on the articles by Hawkins et al and Hoffman and Patel. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(11), 3738-3739.
3. **Ormerod AD, Smart L, Reid TMS et al** – Familial cold urticaria: investigation of a family and response to stanazolol. *Arch Dermatol*, 1993, 129, 343-346.
4. **Porksen G, Lohse P, Rosen-Wolff A et al** – Periodic fever, mild arthralgias and reversible moderate and severe organ inflammation associated with the V198M mutation in the CIAS1 gene in three German patients – expanding phenotype of CIAS1 related autoinflammatory syndrome. *Eur J Haematol*, 2004, 73(2), 123-127.