

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

# Síndromes que simulan una artritis sistémica juvenil. A propósito de un caso de síndrome de NOMID/CINCA

Antonio Iglesias Gamarra<sup>1</sup>, Adriana Rojas<sup>2</sup>, Enrique Calvo P., José Félix Restrepo S.<sup>4</sup>

## Resumen

**Presentamos una paciente de 17 años de edad con síndrome de NOMID/CINCA, y hacemos una completa revisión de esta rara patología. Discutimos el diagnóstico diferencial de esta entidad con todos los síndromes de la infancia que simulan una artritis sistémica, especialmente cuando aparecen antes de los dos años de edad.**

**Palabras clave: síndrome NOMID/CINCA, artritis sistémica, artritis juvenil.**

## Summary

**We report a 17 years old female with NOMID/CINCA syndrome, and we reviewed of this rare pathology. We discuss the differential diagnosis of this disease with all of the syndromes in the childhood that resemble a systemic arthritis, especially when this appears before the two years of age.**

**Key words: NOMID/CINCA syndrome, systemic arthritis, juvenile arthritis.**

## Introducción

Las enfermedades reumáticas pueden asociarse con enfermedades óseas con alteraciones genéticas, cuya expresión fenotípica suelen ser las displasias esqueléticas. Estas manifestaciones reumatológicas pueden ocurrir en forma temprana antes de los dos años de edad, o presentarse después de dos años o en la etapa puberal y en la adolescencia. En este artículo sólo queremos llamar la atención sobre aquellos pacientes que simulan un seudoreumatismo, con dolores articulares y óseos, como en casos de mucopolisacaridosis, acondroplasias y alteraciones de la columna o estenosis vertebrales, ya que este grupo de pacientes generalmente no tienen manifestaciones clínicas de tipo sistémico. Para ello resaltaremos aquellas manifestaciones que se asocian a alteraciones neurológicas, viscerales, oculares y dermatológicas que se presentan antes de los dos años de edad y en pacientes niños o en la etapa puberal o en la adolescencia, cuyos síntomas simulan una enfermedad reumática, específicamente una artritis reumatoide juvenil.

En este último grupo es importante analizar la osteoartritis temprana, las anomalías morfológicas de uno o varios huesos, la corta estatura, fa-

---

1 Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología, Universidad Nacional de Colombia.

2 Médico Internista Reumatóloga, Universidad Nacional de Colombia.

3 Profesor Asociado de Radiología, Universidad Nacional de Colombia.

4 Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología, Universidad Nacional de Colombia.

---

Recibido para publicación: febrero 20 de 2004.  
Aceptado en forma revisada: julio 16 de 2004.

cies toscas, historia familiar y el compromiso particular de ciertas lesiones óseas. La mayoría de estos pacientes tienen problemas genéticos y sus huesos son displásicos, comprometen el hueso subcondral y se acompañan de osteocondrosis. Cuando se compromete la columna vertebral la lesión es más grave, ya que en algunas de estas patologías se puede generar platispondilia y el disco puede desaparecer. También observaremos ejemplos de algunas enfermedades para que estemos prestos a su detección, especialmente en aquellos casos de seudoreumatismo que suelen simular algunas enfermedades reumáticas, como la displasia espondiloepifisiaria de inicio tardío, que aparece casi siempre después de 10 años, y la condrodisplasia seudoreumatoide progresiva, que fue identificada por Wynne-Davies y se inicia entre los 3 y 8 años, con dificultad para la marcha, fatiga, debilidad muscular y rigidez articular especialmente de las manos<sup>1</sup>.

También los seudoreumatismos se pueden asociar a condrocalcinosis y deformación en la columna con platispondilia y erosiones tipo nódulo de Smorl, como se observa en la enfermedad Scheverman. La displasia epifisiaria múltiple, que se presenta en dos formas, la enfermedad de Fairbank y la enfermedad de Irving<sup>1</sup>. Las otras formas de seudoreumatismo son las anormalidades del metabolismo calcio-fósforo, como el raquitismo de origen renal, el raquitismo resistente a la vitamina D hipofosfatémico, la cistinosis o el síndrome de Lignac-Fanconi, la acidosis tubular renal, la hipofosfatasa, la hiperfosfatasa y la condrodisplasia metafisiaria tipo Schmid; estos pacientes generalmente no presentan manifestaciones sistémicas sino alteraciones en la facies, baja estatura, debilidad muscular, acidosis tubular y alteraciones del metabolismo cálcico y del fósforo.

En este trabajo estudiaremos los niños que simulan una enfermedad reumática antes de los dos años, como fiebre y rash y el compromiso de varios órganos como el cerebro, ojos, piel y las articulaciones. Se conoce y se han estudiado muy bien los niños con artritis reumatoide juvenil y especialmente la forma sistémica en la que se pueden comprometer varios órganos como la piel, el pericardio, el miocardio, la pleura, los músculos, hígado, bazo y ganglios linfáticos, pero es excepcional que com-

prometa el sistema nervioso central y se asocie a una lesión cutánea como la urticaria en el primer año de edad<sup>1</sup>.

La Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (CINCA/NOMID) Syndrome es una enfermedad pediátrica rara identificada por Prieur y Griscelli<sup>2</sup> en 1981, quienes informaron sobre una paciente cuya enfermedad inició a los 6 meses con rash, artropatía, posteriormente meningitis y alteraciones neurológicas. Al parecer, de acuerdo al informe histórico de Prieur, la primera descripción la realizaron Campbell y Clifton<sup>3</sup> quienes la informaron como toxoplasmosis del adulto en una familia. A partir de la descripción de Prieur y Griscelli<sup>2</sup> en 1981 se han reportado unos 120 pacientes en la literatura mundial, pero no encontramos una descripción en Colombia ni en Latinoamérica. Actualmente este síndrome se conoce como síndrome CINCA en Europa y como enfermedad de NOMID en Norte América<sup>4-5</sup>.

En este artículo describimos una paciente de 20 años de edad, quien consultó a un reumatólogo (AIG) a los 6 meses de edad por presentar fiebre rash, urticaria y artritis de rodillas, muñecas, codos, metacarpo-falángicas, y se le hizo un diagnóstico de enfermedad de Still. Posteriormente fue vista por el mismo reumatólogo (AIG) 17 años después. La paciente había sido estudiada en diversas ciudades del país, como Bogotá, en las que genetistas, pediatras, internistas, reumatólogos, le practicaron varios estudios sin precisar un diagnóstico. Este caso es ilustrativo porque alerta a la comunidad médica en general sobre manifestaciones sistémicas en el neonato que simulan una ARJ, pero que constituyen lo que se conoce en la literatura médica mundial como síndrome CINCA/NOMID<sup>4-5</sup>.

## Presentación del caso

Mujer de 20 años, natural y procedente de Barranquilla, nació después de una gestación de 8 meses, pesó 2.200 g y midió 42 cm. Consultó a los 6 meses de edad por presentar fiebre, rash, dolor y aumento de volumen de las articulaciones de rodillas, muñecas, codos metacarpo-falángicas y metatarso-falángicas. Se le hizo un diagnóstico de

impresión de enfermedad de Still del niño, y se le prescribió naproxeno sódico (Apronax) en suspensión. La paciente no volvió a consulta médica, sino hasta 17 años después, cuando fue llevada por sus padres a una nueva consulta (figuras 1 a 3).



**Figura 1.** Paciente a los seis meses de edad.



**Figura 3.** Paciente a los 17 años de edad.



**Figura 2.** Paciente a los 12 años de edad.

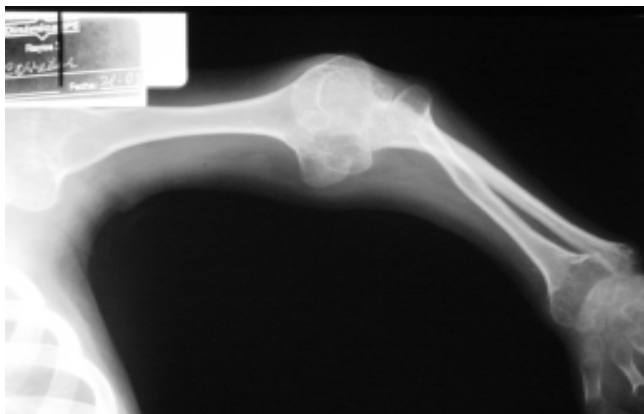
A continuación se reconstruye la historia clínica de la paciente.

A los dos meses de edad un pediatra de Barranquilla la trató por una meningitis bacteriana. En enero de 1985 los padres solicitan una interconsulta con un genetista en Bogotá, quien en el examen físico encontró un peso de 5.600 gramos, talla 62 cm, perímetro cefálico 44 cm, impresiones de macrocránea, cabello rubio, fino y escaso, frente prominente, distancia intercántica 29 x 80 mm, hipertelorismo, ojos antimongoloides, orejas bajas, paladar estrecho, perímetro torácico 40 cm, distancia intermamilar 10 cm, corazón, abdomen y genitales normales, ensanchamientos metafisiarios visibles en huesos largos de miembros superiores e inferiores, más ostensible en la articulación de la rodilla. El cuadro clínico como el radiológico fueron compatibles con el diagnóstico de displasia metafisiaria múltiple. Por el fenotipo de la paciente se planteó la variante de McKusick, de origen autosómico recesivo.





**Figura 6.** Placa de pelvis y miembros inferiores, mostrando como rasgos sobresalientes epífisis prominentes y con calcificaciones dentro de las mismas. Deformidad en copa de la metáfisis y diáfisis cuya longitud se observa corta si las comparamos con las epífisis. En el presente estudio también se observa pelvis cuadrada con displasia bilateral de caderas, protrucio acetabular de la cadera.



**Figura 7.** Radiografía de miembro superior. Predomina epífisis grandes e irregulares con calcificación en su interior. Metáfisis en forma de copa y disminución de la longitud de las diáfisis proporcionalmente con las epífisis. También se observa alteración de la relación de longitud del aspecto proximal del miembro superior si se compara con el distal.

los esteroides y los problemas intrínsecos del hueso (figuras 6 a 8). Con estas consideraciones y después de revisar la literatura planteamos un diagnóstico de síndrome de NOMID/CINCA.



**Figura 8.** Fontanelas ampliadas.

Le iniciamos Lantadín (de flazacort) en gotas (9 gotas, que se fueron reduciendo paulatinamente a 2 gotas), 3 calcidiol, 0,25 mg y calcio. Actualmente se encuentra asintomática.

## Discusión

La fiebre, el rash y las manifestaciones articulares hacen parte de una serie de enfermedades en la infancia, especialmente de origen infeccioso, pero si estos mismos síntomas se asocian a odinofagia, rash, máculo papular y urticaria asociado con fiebre monocotidiana en pico, artritis, ausencia de anticuerpos antinucleares y de factor reumatoide, leucocitosis en conjunción con hepato-esplenomegalia, linfadenopatía, mialgias, serositis, la gama de patologías en el neonato son pocas, como la enfermedad de Still<sup>6</sup> del niño, sin caracterización genética y si a la vez existe compromiso neurológico, compromiso ocular (no uveítis), urticaria, más lo mencionado anteriormente, el número de enfermedades a estudiar son pocas, pero muy poco conocidas, caracterizándose por la presencia de manifestaciones

clínicas sistémicas con alteraciones de tipo genético molecular y hereditario, las cuales agruparíamos como síndromes febriles episódicos con manifestaciones cutáneas, que se clasifican en diversos grupos. El primer grupo de enfermedades es de carácter hereditario. Se caracterizan por fiebre episódica, dolor abdominal, mialgias, artralgias, artritis, poliserositis, máculo papulas, rash y urticaria; se inician especialmente antes de los 10 años; comprenden a la fiebre familiar del mediterráneo (FMF, MIM249100) y al síndrome febril periódico de la hiperinmunoglobulinemia D (HIDS, MIM260920) son de herencia recesiva y los defectos genéticos están identificados<sup>7-8, 18</sup>.

El otro grupo son las patologías asociadas a mutaciones genéticas del receptor del factor de necrosis tumoral 1 (TNFR 1), que son los síndromes periódicos asociados al factor de necrosis tumoral 1 o TRAPS; se describió como fiebre familiar de Hibernan o síndrome TRAPS, en la que se han descrito 20 mutaciones a nivel del TNFR 1, es decir, el receptor de 55 KD, especialmente en el dominio extracelular<sup>7, 19-25</sup>. Este síndrome se caracteriza por tener algunas características autoinflamatorias como fiebre episódica en picos, rash, mialgias, artritis aparentemente por inflamación no inducida y ausencia de cualquier tipo de anticuerpos<sup>26</sup>. El TRAPS (MIM No 142680) es un síndrome febril, autosómico dominante de tipo recurrente y el segundo más prevalente de los síndromes febriles periódicos, después de la fiebre familiar del mediterráneo. Las mutaciones se encuentran en el gen sobre el cromosoma 12p13 que codifica al receptor de la superfamilia 1A del factor de necrosis tumoral (TNFRSF 1A). Seis<sup>6</sup> de estas mutaciones afectan el dominio extracelular, de las cuales cinco comprometen el residuo de cistena<sup>25-29</sup>. Los primeros informes provienen de los ancestros de origen Irish en Escocia<sup>19, 24-25</sup>. Se han descrito en varios grupos étnicos: inicialmente en los judíos Ashkenazy Sefarditas<sup>25,30</sup>, en la población Mogrebi<sup>30</sup>, los árabes de Israel<sup>31</sup>, árabes argentinos<sup>25-26</sup> en Puerto Rico<sup>25-26</sup>, Indonesia de origen Holandés<sup>10</sup>, es decir, es una enfermedad bastante heterogénea. Como produce amiloidosis, es necesaria diferenciarla de otras dos enfermedades que son autosómicas dominantes y que se originan en un gen, como es el síndrome de Muckle-Wells (MWS: MIM No 191900)<sup>7,25,32</sup> y la urticaria asociada al frío, o sín-

drome autoinflamatorio familiar asociado al frío (FCU: MIM No 120100)<sup>7,12,15,25</sup>, enfermedades que se inician en la pubertad y en la adolescencia. El otro síndrome autosómico dominante en el que se demuestra un incremento de los niveles séricos del factor de necrosis tumoral alfa es el síndrome PAPA (del inglés *Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome*)<sup>33</sup>, que se caracteriza por artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné quístico, este síndrome se encuentra mapeado en el cromosoma 15. El otro grupo de patologías que se inician en la edad neonatal son la enfermedad inflamatoria multisistémica de origen neonatal o síndrome articular, cutáneo, neurológico infantil de carácter crónico, en la que se ha demostrado una mutación en las proteínas denominadas pirinas/marenostrin, que se denominan crioporonas, como el NALP3 o la PYPAF1<sup>25,32,34-35</sup>. A nivel neonatal es necesario realizar el diagnóstico diferencial con los pacientes que tienen síndromes periódicos febriles por hiperinmunoglobulinemia policlonal de IgD (HIDS), que se caracterizan por fiebre episódica, escalofríos, cefalea, adenomegalias cervicales, artritis, dolor abdominal, y diarrea. La enfermedad se inicia a las pocas semanas de nacido y el promedio de duración es de 0,5 años (6 meses). Es una enfermedad de carácter recesivo y la mutación se ha demostrado a nivel del gen de la vía de la mevalonato Kinasa (MVK), que es la vía que produce el colesterol y otras moléculas bioactivas; la deficiencia de esta enzima causa la aciduria mevalónica<sup>15,18,25,36-37</sup> y en estos pacientes se encuentran valores más elevados de mevalonato en la orina durante los episodios febriles. A diferencia del síndrome NOMID/CINCA, estos pacientes con el HIDS no tienen problemas oculares, retraso mental ni manifestaciones neurológicas, por ello se puede realizar el diagnóstico diferencial.

A partir de la primera descripción del síndrome NOMID/CINCA en 1981<sup>2</sup>, se han informado más de 120 casos, con una orientación más clara para realizar el diagnóstico, pero no hay un acuerdo sobre la primera descripción de la enfermedad. Al revisar las pocas publicaciones de la enfermedad, Lorber<sup>38</sup> en 1973, en uno de los artículos con el título más grande que se halla publicado en la literatura médica, describe un niño con todas las características del síndrome de CINCA/NOMID, pero llegaron

a la conclusión de que tenía una lipidosis o una enfermedad de colágeno. Dos años después Ansell *et al.*<sup>39</sup> describen otros dos pacientes, al igual que Lampert *et al.*<sup>40</sup>, con las mismas características, es decir, rash, meningitis crónica, retardo mental, artritis, fiebre, papiledema, linfadenopatía, anemia y esplenomegalia, como lo presentó la paciente que estamos describiendo. Seis años después Prieur y Griscelli<sup>2</sup> describen otros tres pacientes, y ya en 1985<sup>41</sup> estos autores habían revisado lo que estaba publicado en la literatura hasta la fecha y encontraron 17 pacientes, pero pensaron que se trataba de una forma sistémica de la artritis reumatoide juvenil que debutaba en forma precoz. En 1983 en la revista *Arthritis and Rheumatism* describen la enfermedad como una enfermedad inflamatoria multisistémica<sup>42</sup> que inicia en el neonato, este nombre fue aceptado por Yarom *et al.* en 1985<sup>43</sup>, Lampert en 1986<sup>44</sup>, Kaufman y Lovel<sup>45</sup> en 1986, Lachaux *et al.*<sup>46</sup> en 1987.

En todas estas publicaciones confundían esta entidad con la ARJ, vasculitis, síndrome de Behçet, colagenosis; solo hasta que en 1987, Prieur, Griscelli, Lampert *et al.*<sup>4</sup> analizan 30 pacientes y definen a la entidad como una patología específica en Europa y NOMID en la Unión Americana<sup>5</sup>.

A continuación analizaremos cómo ha sido la evolución natural de nuestra paciente y la compararemos con la literatura publicada sobre este síndrome. Durante el embarazo no existe ningún problema, pero generalmente los pacientes tienen bajo peso al nacer como en el caso mencionado y en algunos pacientes puede asociarse un onfalocelo o una onfalitis, y en los cortes histológicos se observa una trombosis vascular; no se demuestra un proceso infeccioso<sup>2,4-5,26,47-48</sup>.

Al nacimiento en algunos pacientes se les observa un rash en el 75% de los casos informados, pero lo más característico es la urticaria persistente no pruriginosa, la cual es migratoria en el curso del día, como se aprecia en nuestra paciente. En la biopsia de piel no se encuentra un hallazgo específico, sino un infiltrado perivascular conformado especialmente por polimorfo nucleares. No se ha demostrado depósito de complemento o inmunoglobulinas<sup>26,47-48</sup>. La segunda característica clínica asociada a estos pacientes es el compromiso neurológico, que puede pasar desapercibido, confundirse con una "menin-

gitis bacteriana" y generalmente el diagnóstico se realiza en una forma tardía, es decir, después del primer año, en la que los pacientes consultan por un síndrome convulsivo, episodios de hemiplegia transitoria, espasticidad de las piernas, cefalea, pero lo más importante son los cuadros clínicos de una "meningitis crónica" debido al infiltrado por polimorfonucleares en las meninges, que sugieren un proceso infeccioso, pero generalmente no se aísla ningún germen<sup>26,47-48</sup>. A través del tiempo se demuestra una atrofia cerebral importante y una neuritis óptica como la padece nuestra paciente, por ello el retardo mental<sup>26,47-48</sup>. El compromiso articular se considera como una de las características clínicas del síndrome y uno de los principales síntomas que molestan al paciente, al igual que la fiebre, el rash o la urticaria. En algunos pacientes la enfermedad se expresa con artralgiyas, pero otros pueden presentar una artralgia severa a nivel poliarticular, que a la vez compromete las placas de crecimiento epifisiario o la metáfisis, generando un sobre crecimiento de estas áreas, especialmente en los huesos largos, comprometiendo las rodillas, los tobillos, muñecas y los codos. Una osificación de la rótula con sobre crecimiento como se aprecia en nuestra paciente<sup>26,47-48</sup>. En las epífisis de los huesos se aprecia una osificación irregular "en mie de pain" o en miga de pan<sup>26</sup>, por ello simulan algún tipo de raquitismo hipofosfatémico<sup>1</sup> una displasia ósea o una condrodisplasia punctata<sup>49</sup>. En las biopsias sinoviales que se han estudiado no se aprecia una proliferación sinovial, sino cambios edematosos y algunos infiltrados a base de polimorfonucleares, mastocitos y eosinófilos, prácticamente, y el estudio del líquido sinovial estéril; sólo se observan escasos polimorfonucleares<sup>26,47-48</sup>. En cuanto al compromiso de los órganos de los sentidos, los ojos son los más afectados; se aprecia una pérdida progresiva de la visión, nistagmus, edema del disco óptico, pseudo papiledema y atrofia del nervio óptico<sup>26,50</sup>. Se puede comprometer el segmento anterior de los ojos, como la uveítis anterior crónica en un 50% de los pacientes. Los pacientes con un tiempo prolongado de evolución pueden desarrollar una sordera progresiva<sup>26</sup>.

En la evolución de la enfermedad predominan el cuadro cutáneo, las manifestaciones articulares, el retardo mental severo, la incapacidad para la movilidad, debido a la gran dilatación ventricular, la atro-

fia cerebral severa y los prominentes surcos, el compromiso ocular y las prominencias de las metáfisis de los huesos largos, con contractura de rodillas y codos<sup>2,4,47-48</sup>. Además se asocian adenomegalias, hepato esplenomegalia y en cuanto al laboratorio sólo se aprecia una anemia hipocrómica leucocitosis eosinofilia, trombocitosis y un incremento de la sedimentación globular; no se encuentran ningún tipo de anticuerpos<sup>26</sup>. Estos hallazgos los tenía nuestra paciente y el compromiso neurológico, ocular y articular, biopsia sinovial, es la característica sólo del síndrome de NOMID/CINCA<sup>26,47-48</sup>. El tratamiento de estos pacientes es empírico, ya que se utilizan antiinflamatorios y especialmente los esteroides mejoran la fiebre, el dolor y las manifestaciones articulares, pero no mejoran el compromiso cutáneo, las manifestaciones neurológicas y oculares. La causa de la muerte de los pacientes, en los que se ha documentado, son las infecciones bacterianas, las vasculitis y la amiloidosis secundaria a las manifestaciones inflamatorias crónicas<sup>26,47-48,51</sup>.

A través del informe de este caso, hemos mirado un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas del neonato y de la niñez, en el que se analizan una serie de enfermedades en pediatría, algunas de carácter mucocutáneo que no revisamos pero que generalmente tienen un comportamiento diferente, como la enfermedad de Kawasaki, la hiperostosis cortical infantil o enfermedad de Caffey, el síndrome de Sweet, y la enfermedad de Weber Christian, y otras, como el síndrome de Still del niño, la hiperinmunoglobulina D, la artritis granulomatosa familiar o síndrome de Blau, el síndrome TRAF, el síndrome de Muckle-Well y el síndrome auto-inflamatorio al frío, que sí tienen algunas características que pueden parecerse al síndrome NOMID/CINCA.

Este último síndrome se inicia desde la etapa neonatal, simula un proceso infeccioso, sin serlo, no se documenta una inmunodeficiencia, pero el retardo mental, la dilatación ventricular y la atrofia cerebral, el compromiso cutáneo persistente, la fiebre, la prominencia frontal, el macrocráneo, el compromiso del cartílago articular, el sobrecrecimiento óseo de las metáfisis de los huesos, como se aprecia en esta paciente, la hace una enfermedad muy original y muy característica de la etapa neonatal temprana.

## Referencias

1. Thoene JG, Smith DC. Physicians' Guide to rare disease. Dowden Publishing Co INC Montuale, N. J. 1992.
2. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, neurological changes and arthritis. *J Pediatr* 1981; 99: 79-83.
3. Campbel AM, Clifton F. Adult toxoplasmosis in one family *Brain* 1950; 73: 281-290.
4. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome: A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol* 1987; 66: 57-68.
5. Prieur AM. The chronic, infantile, neurological, Cutaneous and articular syndrome (CINCA). In Maddison P, Isenberg DA, Woo P, Glass DN (Eds): *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford Medical Publication OUP 1993; 933-937.
6. Reginato AJ, Schumacher HR Jr, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult Onset Still's Disease. Experience in 23 Patients and Literature Review with Emphasis on Organ Failure. *Seminars in Arth and Rheum* 1987; 17: 39-57.
7. Antonio J, Reginato MD. Still's Disease, TRAPS, and Other Episodic Febrile Syndromes. *Reumatología* 2003; 19: 100-102.
8. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748-1757.
9. Sarrauste de Menthiere C, Terriere S, Pugnere D, Ruiz M, Demaille J, Touitou I. INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. *Nucleic Acids Res* 2003;31:282-285.
10. Simon A, Dode C, van der Meer JWM, Drenth JPH. Familial periodic fever and amyloidosis due to a new mutation in the TNFRSF1A gene. *Am J Med* 2001; 110: 313-315.
11. The French FHF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25-31.
12. Arkwright PD, McDermott MF, Houten SM, Frenkel J, Waterham HR, Aganna E et al. Hyper IgD syndrome (HIDS) associated with in vitro evidence of defective monocyte TNFRSF1A shedding, and response to TNF receptor blockade with etanercept. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 484-488.
13. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, Zemer D, Brezniak N, Pras M et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999; 26: 890-897.
14. Tutar HE, Imamoglu A, Kendirli T, Akar E, Atalay S Akar N. Isolated recurrent pericarditis in a patient with familial Mediterranean fever. *J Pediatr* 2001; 160: 264-265.
15. Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, Dean JA, Kelley RI, Kastner DL. Favorable Preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48: 2645-2651.
16. Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhol A, Romeijn G et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nature Genet* 1999; 22: 175-177.
17. Drenth JPH, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Joong JGN et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nature Genet* 1999; 22: 178-181.

18. Hoffmann GF, Charpentier C, Mayatepek E, Mancini J, Leichsenring M, Gibson KM et al. Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria. *Pediatrics* 1993; 91: 915-921.
19. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolad BW, Centola M, Mansfield E, Gadina M, Karenko L, Pettersson T, Karaarslan HM, Wan Y, Todd I, Wood G, Schlimgen R, Kumarajeew, Cooper SM, Vella JP, Kastner DL et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 KDa receptor, TNFRSF1A, define a family of dominantly inherited auto-inflammatory syndromes. *Cell* 1999; 2: 133-144.
20. Dode C, Papo T, Fieschi C, Pecheux C, Dion E, Picard F, Godeau P, Bienvenu J, Piette JC, Delpech M, Grateau G. A novel mutation (C3OS) in the gene encoding tumor necrosis factor receptor 1 linked to autosomal-dominant recurrent fever with localized myositis in a French family. *Arthritis Rheum* 2002; 43: 1535-1542.
21. Aksentijevich I, Galon J, Scares M, Mansfield E, Hull K, Hye-hyun O, Goldbach-Mansky R, Dean J, Athreya B, Reginato AJ, Henrickson M, Pons-Estel B, O'Shea JJ, Kastner DL. The tumor-Necrosis-Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome. New Mutations in TNFRSF1A, Ancestral Origins, Genotype-Phenotype Studies, and evidence for Further Genetic Heterogeneity of Periodic Fevers. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 301-314.
22. Aganna E, Zeharia A, Hitman GA, Basel-Vanagaite L, Allotey RA, Booth DR, Hawkins PN, Thacker C, Syndercombe-Court D, McDermott MF. An Israeli-Arab Patient with a De novo TNFRSF1A Mutation Causing Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated-periodic Syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46: 245-249.
23. Hull KM, Wong K, Wood GM, Chu W-S, Kastner DL. Monocytic fasciitis: A newly recognized clinical feature of tumor necrosis factor receptor dysfunction. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 189-194.
24. McDermott EM, Millie DM, Powel RJ. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14 year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 806-817.
25. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM et al. The TNF receptor periodic syndrome (TRAPS) emerging concepts of an auto-inflammatory disorder. *Medicine* 2002; 81: 349-368.
26. Aksentijevich I, Galon J, Soares M, Mansfield E, Hull K, Oh HH, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): new mutations in a TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 301-304.
27. Rosen-Wolff A, Kreth HW, Hofmann S, Hohne K, Heubner G, Mobius D et al. Periodic fever (TRAPS) caused by mutations in the TNF alpha receptor 1 (TNFRSF1A) gene of three German patients. *Eur J Haematol* 2001; 67: 105-109.
28. Nevala H, Karenko L, Stjernberg S, Raatikainen M, Soumalainen H, Lagerstedt A et al. A novel mutation in the third extracellular domain of the tumor necrosis factor receptor 1 (TNFRSF1A) in a Finnish family with autosomal-dominant recurrent fever. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1011-1016.
29. Bridges SL Jr, Jenq G, Moran M, Kuffner T, Whitworth WC, McNicholl J. Single-nucleotide polymorphisms in tumor necrosis factor receptor genes: definition of novel haplotypes and racial/ethnic differences. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2045-2050.
30. Dodé C, Papo T, Fieschi C, Pêcheux C, Dion E, Picard F et al. A novel missense mutation (C3OS) in the gene encoding tumor necrosis factor receptor 1 linked to autosomal-dominant recurrent fever with localized myositis in a French family. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1535-1542.
31. Aganna E, Zeharia A, Hitman GA, Basel-Vanagaite L, Allotey RA, Booth DR, et al. An Israeli Arab patient with a de novo TNFRSF1A mutation causing tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 245-249.
32. Dodé C, Le Du N, Letourneur F, Berthelot J-M, Vaudour G 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.
33. Edrees AF, Kaplan DL, Abdou NI. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA Syndrome) associated with hypogammaglobulinemia and Elevated serum tumor necrosis factor- $\alpha$  levels. 2002; 8: 273.
34. Feldman J, Prieur AM, Ouartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, 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.
35. Aganna E, Martinon F, Hawkins PN, Ross JB, Swan DC, Booth DR et al. Associated of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2445-2452.
36. Houten SM, Koster J, Romejin GJ, Frenkel J, Di Rocco M, Caruso U et al. Organization of the mevalonate kinase (MVK) gene and identification of novel mutations causing mevalonic syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 253-259.
37. Cuisset L, Drenth JP, Simon A, Vincent MF, van der Velde Visser S, van der Meer JW et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 260-266.
38. Lorber J. Syndrome for diagnosis: Dwarfism, persistently open fontanel, recurrent meningitis, recurrent subdural effusions with temporary alternative side hemiplegia; high tone deafness; visual defect with pseudopapilloedema; slowing intellectual development; recurrent acute polyarthritis; erythema marginatum, splenomegaly and iron resistant hypochromic anemia. *Proc Royal Soc Med* 1973; 66: 1070-1071.
39. Ansell BM, Bywaters Eg, Elderkin FM. Familial arthropathy with rash, uveitis and mental retardation. *Proc Royal Soc Med* 1975; 68: 584-585.
40. Lampert F, Belohradsky B, Forster C et al. Infantile chronic relapsing inflammation of the brain, skin and joints (letter). *Lancet* 1975; 1: 1250-1252.
41. Prieur AM, Gricelli C. Aspects nosologique des formes systémiques d'arthrite chronique juvénile à début précoce. A propos de 17 observations. *Ann Pediatr* 1983; 30: 565-569.
42. Hassink SG, Goldsmith TJ. Neonatal onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 668-673.
43. Yarom A, Rennebohm RM, Levinson JE. Infantile multisystem disease: A specific syndrome? *J Pediatr* 1985; 106: 390-396.
44. Lampert F. Infantile multisystem inflammatory: Another case of a new syndrome. *Eur J Pediatr* 1986; 144: 593-596.

TERCIO  
HUMIRA  
NO PEGAR  
AL LOMO

45. Kaufman RA, Lovell DJ. Infantile-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 1986; 26: 668-673.
46. gLachaux A, Hermier M, Foasso MF et al. Severe refractory neonatal inflammatory syndrome as the manifestation of a system multivisceral meningeal syndrome. *Arch Fr Pediatr* 1987; 44: 125-128.
47. Prieur AM, Lovel D. The chronic, infantile, nuerological Cutaneous and articular syndrome (CINCA Europe, NOMID USA). In WOO P, White PH and ANSELL BM (Eds). *Pediatric Rheumatology Update*, Oxford University Press 1990; 145-160.
48. Prieur A-M. Joint diseases in the first year of live. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: S59-S62.
49. Wessels MW, Willems PJ. Chondrodysplasia Punctata. *Eng J Med*. 2002; 347: 110.
50. Dollfus H, Häfner R, Hofman HM et al. Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular/Neonatal onset Multisystemic Inflammatory Disease Syndrome. Ocular manifestations in a recent recognized chronic inflammatory disease of childhood. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1386-1392.
51. Warin RP. Familial vasculitis (life-long morbiliform urticaria, neurological changes and arthritis). *Br J Dermatol* 1977; 97: 30-31.