

Multisistemska vnetna bolezen z začetkom pri novorojenčku (MVBN): Prikaz primera

Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID): Case report

Urška Berden,¹ Nataša Toplak,^{1,2} Maruša Debeljak,³ Tadej Avčin^{1,2}

¹ Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, Univerza v Ljubljani, Kongresni trg 12, 1000 Ljubljana

³ Služba za specialno laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Urška Berden,
e: urska.berden@gmail.com

Ključne besede:

avtoinflamacijski sindrom; kriopirinopatija; periodični vročinski sindrom; anakinra; kanakinumab

Key words:

autoinflammatory syndrome; cryopyrinopathy; periodic fever syndrome; anakinra; canakinumab

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2016;

Izvleček

Multisistemska vnetna bolezen z začetkom pri novorojenčku je redka avtoinflamacijska bolezen. Kaže se s ponavljajočimi se epizodami povišane telesne temperature, z urtikarijskim izpuščajem, artralgijami in artritisom, s prizadetostjo oči in osrednjega živčevja. Spada v skupino s kriopirinom povezanih periodičnih vročinskih sindromov. Vzrok za bolezen so mutacije v genu *NLRP3* na kromosomu 1p44, ki nosi zapis za beljakovino kriopirin. Mutacije povzročijo povečan nastanek vnetnih citokinov, zlasti interleukina 1.

V članku prikazujemo primer 6-letnega dečka, pri katerem so se prvi znaki bolezni pojavili takoj po rojstvu in se sčasoma stopnjevali. Prikazujemo potek diagnostične obravnave ob sumu na periodični vročinski sindrom, ki temelji na izključevanju okužb, prirojene imunske pomanjkljivosti, avtoimunskih in malignih bolezni. Za potrditev diagnoze je potrebno genetsko testiranje. Deček je bil uspešno zdravljen z biološkima zdraviloma, ki blokirata delovanje interleukina 1.

Abstract

Neonatal onset multisystem inflammatory disease is a rare autoinflammatory disorder. Clinical features include fever episodes, urticarial rash, arthralgia and arthritis, eye and central nervous system involvement. It belongs to the group of cryopyrin-associated periodic syndromes which result from gain-of-function mutations of the *NLRP3* gene on chromosome 1p44 that encodes the cryopyrin protein. Defects lead to an overproduction of inflammatory cytokines involved in the innate immune system, especially interleukin 1.

This article reports a clinical case of a 6-year-old boy, who presented with first clinical signs of the disease soon after birth. We present a diagnostic approach in a case of suspected periodic fever syndrome. It is based on exclusion of infections, primary immunodeficiencies, autoimmune and malignant disorders. For confirmation of the disease, genetic analysis is mandatory. The patient was successfully treated with biological medications which block interleukin 1.

Uvod

Multisistemska vnetna bolezen z začetkom pri novorojenčku (MVBN), imenovana tudi kronični infantilni sindrom z nevrološkim in kožnimi spremembami ter artritisom (*angl.* Chronic infantile cutaneous, neurological and arthritis syndrome, CINCA), je zelo redka avtoinflamacijska bolezen. Značilni so ponavljajoče se epizode povišane telesne temperature, urtikarijski izpuščaj, artralgijske in artritise, utrujenost, prizadetost oči in osrednjega živčnega sistema. Sčasoma lahko pride tudi do deformacij kosti v področju epifiz, razvoja amiloidoze in slabšanja sluha. Spada v skupino s kriopirinom povezanih periodičnih vročinskih sindromov.

Spada v skupino s kriopirinom povezanih periodičnih vročinskih sindromov. Vzrok za bolezen so mutacije v genu *NLRP3* na kromosomu 1p44, ki nosi zapis za beljakovino kriopirin. Mutacije povzročijo povečan nastanek vnetnih citokinov, zlasti interleukina 1.

86: 66–73

Prispelo: 12. mar. 2015,
Sprejeto: 5. jan. 2016

skih sindromov (*angl.* Cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS), ki so redki avtosomno dominantno dedovani avtoinflamacijski sindromi.¹ Vzrok za bolezen so mutacije v genu *NLRP3* na kromosomu 1p44. Gen nosi zapis za beljakovino kriopirin, ki sodeluje pri vnetnem odzivu in regulaciji IL-1 β ter IL-18.² Poleg MVBN, ki je najtežje potekajoči sindrom v sklopu CAPS, prištevamo v skupino CAPS tudi družinsko urtikarijo na mraz (*angl.* familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS) in Muckle-Wellsov sindrom (MWS).³ Klinične značilnosti so prikazane v Tabeli 1.

CAPS je skupina avtoinflamacijskih bolezni, za katere so značilne ponavljajoče se epizode spontano nastalega vnetja brez povišanih titrov avtoprotiteles in avtoaktivnih limfocitov T, značilnih za avtoimunske bolezni.^{5,6} Koncept sistemskih avtoinflamacijskih bolezni je bil prvič predstavljen leta 1999 na podlagi odkritja mutacije v genu za receptor za TNF α pri bolniku s periodičnim vročinskim sindromom, povezanim z receptorjem za faktor tumorske nekroze (*angl.* Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome, TRAPS).⁷ Od

tedaj so za različne dedne avtoinflamacijske sindrome odkrili številne genetske mutacije v različnih beljakovinah, ki so vpleteni v inflamacijski proces. Inflamacijami so veliki multiproteinski celični kompleksi, ki igrajo centralno vlogo pri delovanju nespecifičnega imunskega sistema. Zaznavajo in odgovarjajo na številne patogene signale, kot je npr. bakterijski flagelin, in na druge molekule organizma, ki lahko povzročijo škodo, kot so npr. kristali urata. Leta 2009 so vodilni avtorji s področja avtoinflamacijskih bolezni prvič objavili klasifikacijo teh bolezni na osnovi molekularnih patofizioloških mehanizmov.⁸

Klinični primer

26-mesečni deček je bil sprejet na oddelku Službe za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo Pediatrične klinike v Ljubljani za diagnosticiranje pogosto ponavljajočih se vročinskih epizod s povišanimi kazalniki vnetja, artritisom in urtikarijskim izpuščajem.

Deček se je rodil po dopolnjenem 36. tednu gestacijske starosti po normalno potekajoči nosečnosti. Ob porodu sta bila ugotovljena mekonijska plodovnica in polihidramnija. Imel je hipoglikemijo in znake neonatalne sepse, povzročene z *E. coli*. V družinski anamnezi ni bilo posebnosti. V prvih dneh po rojstvu se je pojavil makulopapulozni izpuščaj, sprva pripisan klinični sliki sepse, vendar izpuščaj ni več izginil in je postal urtikarijski. Zaradi izpuščaja je bilo opravljeno alergološko testiranje na glavne prehranske alergene, ki je bilo negativno. Kljub zdravljenju z antihistaminikom so se epizode urtikarije ponavljale. Opravljena biopsija kože je pokazala perivaskularni mastocitni infiltrat. Postavljena je bila diagnoza urticaria pigmentosa – kožna mastocitoza.

Prvo epizodo 4 dni trajajoče vročine brez znakov okužbe s povišanimi kazal-

Slika 1: Difuzen urtikarijski izpuščaj ob vročinski epizodi.





Slika 2: Urtikarielni izpuščaj po trupu.

niki vnetja in urtikarijskim izpuščajem je prebolel pri 6. mesecih starosti. C-reaktivni protein (CRP) je bil 50 mg/l. Od tedaj so se na 7–30 dni pojavljale 1–5 dni trajajoče epizode vročine brez znakov okužbe s povišanimi kazalniki vnetja (CRP do 200 mg/L) in intenzivneje izraženim izpuščajem (Slika 1, 2). Tudi med napadi je bil izpuščaj v blagi obliki ves čas prisoten. Kazalniki vnetja so se ob upadu vročine sicer znižali, vendar niko-li normalizirali. Vrednost CRP tudi med vročinskimi epizodami ni bila nižja od 40 mg/L. V sklopu kroničnega vnetja se je pojavila tudi sideropenična anemija. Predpisano je bilo zdravljenje s pripravkom železa. Kljub temu se vrednost hemoglobina (Hb) ni dvignila nad 100 g/L.

V 16. mesecu starosti je prvič ob napadu vročine občutil bolečino v desnem kolku, zaradi katere je nekaj dni šepal. Opravljena slikovna diagnostika ni pokazala patoloških sprememb. Od tedaj se je ob vročinskih epizodah pojavljal artritis izmenično v obeh kolkih in kolenih ter v desnem gležnju. Prizadeti sklepi so bili pordeli, občasno pa je bil prisoten še izliv, ki je trajal 1 do 2 dni.

Ob sprejemu na Pediatrično kliniko, v starosti 26 mesecev, je imel vročino preko 38 °C, močno povišane vnetne ka-

zalnike (SR 45 mm/h, CRP 230 mg/L), izrazit migrirajoči urtikarijski izpuščaj in bolečine v desnem kolku. V diagnostični obravnavi smo izključevali okužbe, prirojeno imunsko pomanjkljivost, avtoimunske in maligne bolezni.

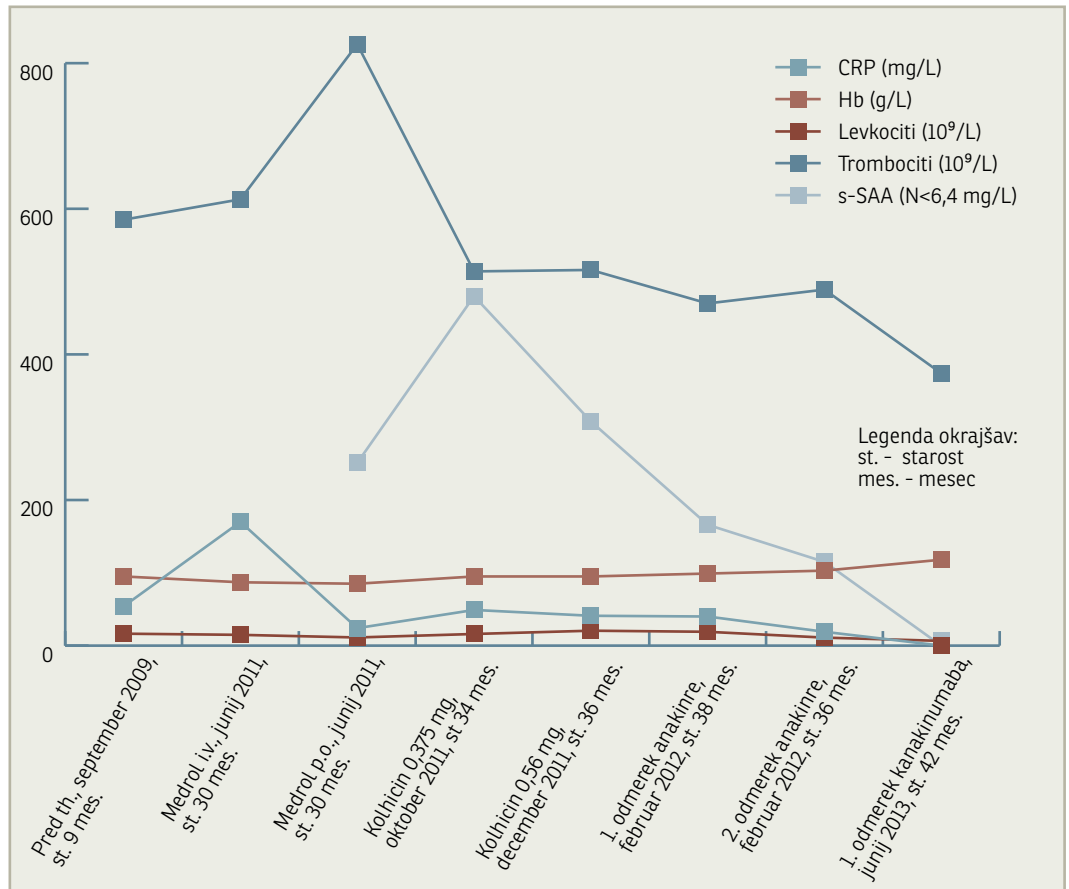
Z obsežnimi mikrobiološkimi preiskavami za viruse in bakterije okužbe nismo potrdili. Zaradi stalno povišanih kazalnikov vnetja smo opravili Mantouxov in Quantiferonov test, ki sta bila pozitivna. Ob normalnem RTG prsnega koša smo postavili sum na latentno tuberkulozo in dečeka zdravili z ustrezno protituberkulotično terapijo 3 mesece. Ves čas diagnostične obravnave so bile vrednosti serumskega amiloida (s-SAA) močno povišane v razponu med 300–500 mg/l (N < 6,4)).

Z imunološkimi preiskavami smo izključevali prirojeno imunsko pomanjkljivost. Pomankljivosti v humoralnem, celičnem in komplementnem sistemu ter v delovanju nevtrofilcev nismo odkrili. V imunoloških preiskavah sta izstopali zmerno povišani vrednosti celokupnih serumskih IgG (13,0 mg/l) in IgM (1,80 mg/l) ter močno povišana vrednost IgD > 300 E/ml (N < 90). Ob preiskavi limfocitnih populacij sta bili povišani vrednosti koncentracije limfocitov B in aktiviranih limfocitov T. Izvid kemiluminiscence je bil primeren. Zaradi močno povečanih vrednosti IgD in suma na periodični vročinski sindrom s hiperimunoglobulinemijo D (*angl.* hyperimmunoglobulinemia D periodic syndrome, HIDS) smo odvzeli urin med več vročinskimi stanji, vendar povišane vrednosti mevalonske kisline niso bile ugotovljene.

Opravili smo tudi preiskave za izključitev avtoimunske bolezni. Protiteles proti jedrnim antigenom (*angl.* antinuclear antibodies, ANA) in protiteles anti-C1q nismo ugotovili.

Za izključitev sistemske mastocitoze ob že znani kožni mastocitozi smo oprava-

Slika 3: Ključni laboratorijski izvidi v odvisnosti od zdravljenja.



vili biopsijo kostnega mozga, ki je pokazala histološke spremembe reaktivne narave.

Ko smo z veliko verjetnostjo, po obsežni diagnostični obravnavi, izključili okužbe, imunsko pomanjkljivost, avtoimunske in maligne bolezni, smo postavili sum na periodični vročinski sindrom. V genetskem laboratoriju Pediatrične klinike je bilo opravljeno genetsko testiranje gena *MEFV* za družinsko Mediteransko vročico (*angl.* familial Mediterranean fever, FMF), ki je bilo negativno. Za izključitev sindromov HIDS, TRAPS in CAPS je bilo opravljeno genetsko testiranje v specializiranem centru za avtoinflamacijske bolezni na Inštitutu Giannina Gaslini v Genovi v Italiji. Testiranje je bilo negativno.

V 30. mesecu starosti je prvič ob epizodi vročine prejel terapijo z metilprednizolonom v odmerku 1 mg na kilogram telesne teže. Ob terapiji je postal

afebrilen, kazalniki vnetja so upadli na normalno vrednost. Prvič je urtikarijski izpuščaj popolnoma izzvenel. Vendar so se znaki bolezni ponovili dva dni po ukinitvi terapije s sistemskim kortikosteroidom. Od tedaj je ob vsaki epizodi vročine z izpuščajem in šepanjem prejel sistemski kortikosteroid metilprednizolon v odmerku 1 mg/kg TT po shemi nižanja za 4 dni.

Glede na klinično sliko in laboratorijske preiskave z zelo visokimi vnetnimi kazalniki, predvsem s-SAA, je bila diagnoza avtoinflamacijske bolezni kljub negativnim rezultatom genetskega testiranja za najpogostejše periodične vročinske sindrome najbolj verjetna. Dečka smo pričeli zdraviti s kolhicinom, ob čemer se je vrednost s-SAA precej znižala, vendar je bila še vedno povišana. Odločili smo se za uvedbo biološke terapije z zaviralcem IL 1- anakinro. Že po drugi injekciji anakinre se je CRP nor-

maliziral, do tedaj konstantno znižana vrednost hemoglobina pa se je povišala (Slika 3). Postopoma se je normalizirala tudi vrednost s-SAA. Izpuščaj in vročinske epizode se ob terapiji z anakinro niso več pojavljali.

Zaradi nejasne diagnoze in uspešne terapije z anakinro, ki je posredno potrdila diagnozo avtoinflamatorne bolezni, smo se povezali z National Institute of Health (NIH) v Bethesda v ZDA, ki je eden največjih mednarodnih centrov za raziskave s področja avtoinflamacijskih bolezni. Dečka so vključili v raziskovalni program NIH, v sklopu katerega so ponovili genetsko testiranje in odkrili mutacijo v genu *NLRP3* – p.G326E, skladno z diagnozo MVBN (*angl.* NOMID).

Vsakodnevne aplikacije anakinre doma so bile za bolnika zelo boleče in neprijetne. V letu 2009 je bilo za zdravljenje CAPS registrirano zdravilo kanakinumab, monoklonsko protiteleso za IL 1. Daje se v podkožje enkrat na 6–8 tednov. Za izboljšanje kakovosti življenja bolnika in njegove družine smo pri dečku uvedli kanakinumab v odmerku 2 mg/kg telesne teže. Ob spremembi biološke terapije je deček ostal brez kliničnih znakov osnovne bolezni, večkrat pa je preboleval le okužbe srednjega ušesa. Zaradi nihanja vrednosti kazalnikov vnetja, predvsem s-SAA, in postopnega slabšanja sluha, je bilo potrebno odmerke in razmike med dajanjem kanakinumaba prilagajati. Ob povišanju odmerka

Tabela 1: Pogoste klinične značilnosti sindromov CAPS.⁴

Klinične značilnosti	FCAS	MWS	MVBN
Starost ob začetku simptomov	1 leto	1–20 let	zgodnje otroštvo
Trajanje napada	do 24 ur	1–3 dni	neprekinjeno
Sprožilni dejavnik	mraz	-	-
Vročina	+	+	+
Utrujenost	+	+	+
Izpuščaj	+	+	+
Artralgija in mialgija	+	+	+
Betičasti prsti	-	+	+
Artritis	-	+	+
Epifizne deformacije	-	-	+
Prizadetost oči	konjunktivitis	konjunktivitis, uveitis	konjunktivitis, uveitis, papiledem, nekroza optičnega živca
Glavobol	+	+	+
Poslabšanje sluha	-	+	+
Prizadetost CŽS	-	aseptični meningitis ob vročinskem napadu	povišan intrakranialni tlak, kronični aseptični meningitis, hidrocefalus, razvojni zaostanek
Amiloidoza	2 %	<25 %	>25 %
Smrt v otroštvu	-	redko	>25 %

FCAS – družinska urtikarija na mraz, MWS – Muckle-Welsov sindrom, MVBN – multisistemska vnetna bolezen z začetkom pri novorojenčku

kanakinumaba na 4 mg/kg telesne teže se je dečkov sluh izboljšal in vrednosti s-SAA so se normalizirale. Od tedaj je dečkova bolezen ob zdravljenju s kanakinumabom, ki ga prejema na 6–8 tednov na Pediatrični kliniki, v umirjenem stanju. Redno na 14 dni opravlja kontrole kazalnikov vnetja pri izbranem pediatru, sicer pa nima težav; je živahen, se primerno razvija in redno obiskuje vrtec.

Razpravljanje

MVBN je zelo redka bolezen in v članku predstavljamo prvi ugotovljeni primer bolnika s to boleznijo v Sloveniji.

Za potrditev diagnoze je potrebno obsežno diagnosticiranje, vključno z genetskimi preiskavami. Za sindrom MVBN, ki se imenuje tudi CINCA, so značilne ponavljajoče se spontane vročinske epizode, ki se začnejo že v zgodnjem otroštvu, urtikarijski izpuščaji, artralgijski artritis, utrujenost, deformacije kosti, prizadetost oči in osrednjega živčevja. Pri več kot 25 % primerov lahko pride do razvoja amiloidoze, ki povzroči poslabšanje sluha in prizadane ledvice.^{1,4}

Pri našem bolniku smo opazili značilen potek bolezni. Imel je ponavljajoče se vročinske epizode s povišanimi kazalniki vnetja in artritidom. Ves čas je bil prisoten urtikarijski izpuščaji. Vrednosti s-SAA so bile močno povišane. Opažena je bila blaga naglušnost in prikrajšava levega spodnjega uda. Znakov prizadetosti osrednjega živčnega sistema, ki jih opisujejo pri drugih bolnikih z MVBN, ni imel.

Vročinske epizode so se pojavljale v presledku 7–30 dni, večinoma na približno 3 tedne. Vročina je narasla nenadoma, brez sprožilnega dejavnika, in padla spontano ali ob uporabi antipiretika v roku 1–5 dni. V nekaterih vročinskih epizodah so bile okužbe z mikrobiološkimi preiskavami dokazane, v večini

epizod pa ne. Pozitivni testi za tuberkulozo, brez kliničnih znakov bolezni, so bili najverjetneje posledica čezmerno aktiviranega imunskega sistema in tako lažno pozitivni. Kljub temu je deček prejemal profilaktično zdravljenje.

Izpuščaji, ki se je pojavil kmalu po rojstvu, je bil močnejše izražen ob vročinskih epizodah in bil do uvedbe biološkega zdravljenja ves čas prisoten. Sprva je bil makulopapulozen, kasneje pa ves čas urtikarijski in nesrbeč. Alergija je bila z alergološkim testiranjem izključena že zgodaj v poteku bolezni. Biopsija kože, s katero pri avtoinflamacijskih boleznih običajno dokažemo v koži povečano število nevtrofilcev, je v našem primeru pokazala prisotnost mastocitov v koži.^{1,9} To je vodilo k nadaljnjim preiskavam in izključevanju sistemske mastocitoze z biopsijo kostnega mozga. S tem smo izključili tudi maligno bolezen krvotvornih matičnih celic.

Artritis je bil ob vsakem zagonu kratkotrajen in je izzvenel včasih že v enem dnevu. Sklepi so bili pordeli, kar bi lahko bil znak septičnega artritisa, a se kratkotrajni artritis s pordelo kožo nad sklepom pojavlja tudi pri FMF.^{5,6} Genetsko testiranje za FMF je bilo negativno, testirali pa smo vseh 10 eksonov.

Zaradi močno povišanih vrednosti IgD smo opravili tudi genetsko testiranje za HIDS, ki je bilo negativno. Pri HIDS sicer vročinske epizode trajajo 5–8 dni, med epizodami so vnetni kazalniki v mejah normale. Pri našem bolniku se med vročinskimi epizodami parametri vnetja niso normalizirali.⁸ Prav tako z večkratnim odvzemom urina med napadi nismo dokazali prisotnosti mevalonske kisline v urinu, kar je diagnostično značilno za HIDS.^{5,6,8}

Še najbolj verjetna je bila diagnoza kriopirinopatije, ki je bila dokončno potrjena v NIH, (v Bethesda, ZDA). Genetsko testiranje za kriopirinopatije, ki je bilo sicer že opravljeno v specializira-

nem centru za avtoinflamacijske bolezni v Italiji, je bilo negativno. Ker je genetska diagnostika zahtevna in so možne napake pri interpretaciji rezultatov tudi v specializiranih laboratorijih, je smiselno genetsko testiranje pri značilni klinični sliki ponoviti.

V genu *NLRP3* je bilo do sedaj opisanih v povezavi s klinično sliko 175 različnih mutacij.¹⁰ Najpogostejša je p.R260W, ki povzroča klinično sliko družinske urtikarije na mraz.¹¹ Mutacija p.G326E, ki je bila odkrita pri dečku, spada med redke mutacije, ki povzročajo klinično sliko MVBN. Ta mutacija povzroči spremembo aminokislinske glicin, ki je nepolarna, v negativno nabito glutaminsko kislino na mestu 326. Zanj je značilen težji potek bolezni z začetkom pred 6. mesecem starosti s hudo prizadetostjo živčevja in mišičnoskeletnega sistema ter zgodnjo senziorinevralno naglušnostjo.¹¹ Po določitvi genetske mutacije v NIH smo tudi v Sloveniji uvedli testiranje za kripirinopatije in potrdili enako mutacijo. V genetskem laboratoriju Pediatrične klinike v Ljubljani danes izvajamo genetsko testiranje za 3 periodične vročinske sindrome: FMF, HIDS in kriopirinopatije. V prihodnosti nameravamo uvesti še genetsko testiranje za sindrom TRAPS.

V Sloveniji smo leta 2009 že diagnosticirali prvega bolnika s sindromom TRAPS ter primer objavili tudi v tuji literaturi.¹² Imamo tudi bolnike z ne povsem značilno klinično sliko FMF, ki imajo v genu *MEFV* eno mutacijo, kar te avtosomno recesivne bolezni ne potrjuje, čeprav lahko vpliva na klinično sliko.

Zaenkrat bolnika s sindromom HIDS še nismo odkrili.

Zdravljenje je zaradi enakega mehanizma bolezni, ki privede do povečanih vrednosti IL-1 v krvi, pri vseh bolnikih s CAPS enako. Uporabljajo se zaviralci vnetnega citokina IL-1, kot so anakinra, rinolancept in kanakinumab, slednje je bilo kot edino zdravilo za to bolezen leta 2009 tudi registrirano.^{1,13} Našega bolnika smo sprva zdravili z anakinro, ki ima kratek razpolovni čas in se zato daje vsak dan.^{1,13} Po potrditvi diagnoze pa je bil zdravljen s kanakinumabom, ki ga bo potreboval vse življenje.

Zaključek

V prispevku smo opisali prvi primer redke avtoinflamacijske bolezni MVBN pri otroku v Sloveniji. Želeli smo opozoriti na skupino avtoinflamacijskih bolezni, ki so redke, vendar se lahko pojavljajo tudi pri odrasli populaciji. V prihodnosti pričakujemo porast števila teh bolnikov, ki so bili v preteklosti spregledani, saj te bolezni še niso bile opredeljene. S širjenjem znanja o avtoinflamacijskih boleznih želimo prispevati k boljšemu in hitrejšemu prepoznavanju bolnikov. Za diagnostiko teh bolezni je potreben specializiran tim zdravnikov, saj diagnoza temelji na izključevanju drugih bolezni, predvsem okužb, primarnih imunskih pomanjkljivosti, avtoimunskih in malignih bolezni. Dokončno je diagnoza potrjena z genetskim testiranjem, za kar je potrebno sodelovati s specializiranim genetskim laboratorijem, ki je odslej vzpostavljen tudi na Pediatrični kliniki v Ljubljani.

Literatura

1. Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 12–20.
2. Feldmann J, Prieur A, 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. Toplak N. Periodični vročinski sindromi. In: Kržišnik C. *Pediatrija*. 1. izd. Ljubljana: DZS; 2014: 309–10.

4. Hashkes PJ, Laxer RM. Cryopyrin associated periodic syndromes: difficult to recognize, diagnose, treat. *The Rheumatologist* 2014; 10.
5. Toplak N, Accetto M, Avčin T. Periodični vročinski sindromi. *Slovenska pediatrija* 2006; 13: 122–31.
6. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 577–609.
7. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, 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: 133–44.
8. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 621–68.
9. Lierl M. Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist. *Allergy* 2007; 62: 1349–58.
10. Touitou I. Infevers. The registry of hereditary auto-inflammatory disorders mutations. Dosegljivo 2.2.2015 s spletne strani: <http://fmf.igh.cnrs.fr/IS-SAID/infevers/>.
11. Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Koné-Paut I, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever registry. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 2043–9.
12. Sinožić D, Toplak N, Miličić I. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome in a 58-year old man: caution not to discount TRAPS as a diagnosis in elder patients. *J Clin Rheumatol* 2011; 17: 325–28.
13. Caroli F, Pontillo A, D’Osualdo A, Travan L, Ceccherini I, Crovella S, et al. Clinical and genetic characterization of Italian patients affected by CINCA syndrome. *Rheumatology* 2007; 46: 473–8.