

HIDS/MKD ו־TRAPS, מאפיינים קליניים והטיפול בהן

פרופ' פנחס השקט, מנהל היחידה לריאומטולוגיה ילדים, המרכז הרפואי שערי צדק



קדחת ים תיכונית משפחתית (familial Mediterranean fever) (FMF) היא אבטיפוס של המחלות האוטואינפלמטוריות (autoinflammation).⁽¹⁾ במאמר זה מתוארות שתי מחלות אוטואינפלמטוריות נדירות אחרות שגם הן ממקור גנטי: Hyperimmunoglobulinemia D periodic fever syndrome (HIDS)/ mevalonate kinase deficiency (MKD) ו־Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS), שבדומה ל־FMF מתבטאות בהתקפים חוזרים של חום.

לפני כשנתיים, בעקבות מחקר שכלל באותו פרוטוקול חולים עם שתי המחלות האלו וחולי FMF שלא הגיבו לטיפול ב־colchicine,⁽²⁾ אושר canakinumab, שנמצאת בקבוצת התרופות הביולוגית מסוג נוגדי־1 (IL)-1, interleukin, כטיפול הראשון למחלות אלו.

Hyperimmunoglobulinemia D periodic fever syndrome (HIDS)/mevalonate kinase deficiency (MKD)

מחלה זו, שתוארה לראשונה ב־1994⁽³⁾ מועברת בתורשה אוטוזומלית רצסיבית, כאשר הגן הגורם למחלה התגלה באופן מקרי בשנת 1999.^(4,5) המחלה נגרמת ממוטציות בגן ה־MVK המקודר את החלבון mevalonate kinase. דרגת החומרה של המחלה תלויה בדרגת הפעילות של הגן. במקרים של חסר כמעט מוחלט באנזים, מתפתח תהליך דלקתי שמתחיל סמוך ללידה. בנוסף מפתחים החולים מחלה קשה שנקראת mevalonic aciduria, בעלת מאפיינים נוירולוגיים משמעותיים הכוללים פרכוסים, ataxia, עיכוב התפתחותי קשה וכן תופעות

אחרות כמו מראה דיסמורפי, הפרעות בתפקודי כבד והמטולוגיות. החולים ב־mevalonic aciduria מתים בדרך כלל בגיל מאוד צעיר. HIDS/MKD היא מחלה מאוד נדירה, כאשר בשני מאגרי המידע הבינלאומיים העיקריים נאספו פחות מ־200 חולים בכל מאגר.^(6,7) רוב החולים שדווחו מצויים במערב אירופה, ולפי ההשערה, ה־founder mutation מקורו בהולנד. לפי ההערכה, בישראל יש כעשרה חולים. חשוב לציין שהשם המקורי של המחלה, HIDS, אינו מדויק מכיוון שרמת ה־IgD בחלק גדול מהחולים היא תקינה (בייחוד בצעירים מתחת לגיל 3 שנים) וגם רמה גבוהה של IgD אינה סגולית ומצויה במחלות ובמצבים רפואיים רבים אחרים.

מאפיינים קליניים

המחלה מתחילה בדרך כלל בשנה הראשונה של החיים. לעתים קרובות ההתקף הראשון מתחיל לאחר חיסון (חיסונים הם אחד הטריגרים העיקריים להתקפים; הסיבה לא ברורה לחלוטין). ההתקפים נמשכים לרוב 3-6 ימים ומופיעים בתדירות של כפעם בחודש, אך לא באופן סדיר וקבוע. ההתקפים כוללים חום גבוה, כאבי בטן, שלשול (בעיקר בילדים צעירים בתחילת המחלה), פצעים בפה, אודם בלוע, לימפאדנופתיה כואבת (בעיקר בצוואר, אך לעתים כללי), כאבים ואף נפיחות במפרקים, כאבי שריר, הגדלת כבד וטחול, ומרדי דלקת מאוד גבוהים. הפריחה מאוד polymorphic ויכולה להזכיר פריחה של חצבת או erythema multiforme, ואף purpura. בניגוד ל־FMF, הסיכון ל־amyloidosis הוא נמוך, כ־3%-5%. בדרך כלל, מהלך המחלה הוא קשה יותר בגילאים הצעירים ועם הזמן פוחתים תדירות ההתקפים, משכם וחומרתם, אם כי רב החולים ממשיכים לסבול מהתקפים גם

בחייהם כמבוגרים. תסמינים אלה מזכירים תסמונת חום חוזר נפוצה ושפירה שנקראת periodic fever, adenitis, pharyngitis, aphthous stomatitis (PFAPA). יש צורך לחשוד ב־HIDS/MKD בהופעה מוקדמת וחמורה של המחלה, בהתפתחות של התקפים לאחר חיסון או בתופעות לא טיפוסיות כפריחה או דלקת במפרקים. פתחו קריטריונים ל־classification של המחלה היכולים לסייע לקלינאי בתהליך האבחנה.⁽⁸⁾

מדוע מחלה "מטבולית" מתבטאת כמחלה דלקתית

כפי שצוין, החלבון הפגוע הוא של mevalonate kinase, אנזים חשוב בתהליך ייצור הכולסטרול, שנמצא שלב אחד לאחר האנזים HMG-CoA reductase. בשרשרת הייצור, HMG-CoA reductase הוא האנזים הנחסם על ידי הטיפול בסטטינים באנשים עם רמת כולסטרול גבוהה. ממחקרים רבים מתברר שהבעיה בתת פעילות של mevalonate kinase אינה עורף בחומצה mevalonic אלא חסר בתוצרים שהם downstream של האנזים, בעיקר מסוג geranylgeranyl. תוצר זה חשוב בהבאת Rho-A לקרום התא. Rho-A משפיעל תהליכים (בעיקר של phosphorylation) הגורמים לעיכוב של ה־pyrin inflammasome (אותו inflammasome הפגוע בחולי FMF) האחראי לייצור IL-1.^(9,10) לכן, בהיעדר פעילות של Rho-A נוצרת פעילות יתר של ה־pyrin inflammasome וייצור יתר של IL-1 הגורם לחום ולשאר התהליך הדלקתי של HIDS/MKD.

הטיפול ב־HIDS/MKD

הטיפול במחלה תלוי בחומרתה. במחלה קלה <

בשנה. אצל כ-10% מהחולים יש תסמינים תמידיים. משך ההתקפים הם מהארוכים מבין המחלות האוטואינפלמטוריות. התקפים כוללים חום גבוה, כאבי בטן, וחזה (המייצגים serositis כמו FMF), שלשול, דלקת בלחמית, כאבים ונפיחות במפרקים וכאבי שריר.

יש שני מאפיינים ייחודיים למחלה: 1. נפיחות סביב העיניים (periorbital edema), בכרבע מהחולים. 2. פריחה כואבת הנודדת ממרכז הגוף לקצוות, ומייצגת (לפי הרמיית MRI וביופסיות) fasciitis. מדדי הדלקת מוגברים מאוד, לעתים קרובות גם בין ההתקפים. הסיכון ל-amyloidosis הוא גבוה, כ-15%, בייחוד בחולים עם מוטציות של cysteine.

יש חולים עם מוטציות קלות (וגם נפוצות) יותר מאשר החולים עם מוטציות בשיירים של cysteine שגורמים לשינויים מבניים ברצפטור של TNF. בחולים עם מוטציות אלה (בעיקר R92Q ו-L46P) משך ההתקף קצר יותר ולעתים קרובות "מחקה" התקפים של תסמונת PFAPA (ראו לעיל)⁽²³⁾. גם ל-TRAPS פותחו קריטריונים ל-classification היכולים לסייע לקלינאי בתהליך האבחנה, אך בסופו של דבר יש להוכיח הימצאות מוטציה כדי לאבחן מחלה זו באופן מוחלט⁽⁸⁾.

מנגנון המחלה

מנגנון המחלה מורכב ועדיין לא ברור לחלוטין⁽²⁴⁾. יש שתי השערות עיקריות: 1. פגיעה ב"נשירה" של הרצפטור וכתוצאה מכך חוסר יכולת ל"נטרל" TNF שמסתובב בורם הדם או ברקמות; עודף TNF גורם לתהליך הדלקתי. 2. יש פגיעה בניידות התוך תאית של הרצפטור הפגום לקרום התא; הרצפטורים הפגומים נצברים בתוך התא ועקב כך מופעלים מנגנוני דחק (stress) תוך תאיים המייצרים reactive oxygen species. אלה משפעלים מנגנוני דלקת הכוללים NF- κ B הגורמים לייצור יותר של IL-6 ו-IL-1.

טיפול ב-TRAPS

הטיפול במחלה תלוי בחומרתה. במחלה קלה יחסית ניתן לטפל בהתקפים בקורס קצר של סטרואידים (בין 5-10 ימים), לעתים בשילוב עם NSAIDs⁽¹¹⁾. טיפולים כמו קולכיצין, methotrexate, azathioprine ו-hydroxychloroquine אינם יעילים⁽¹¹⁾. למרבה הצער, ברוב חולי TRAPS היעילות של סטרואידים פוחתת עם הזמן ויש

45% מחולי TRAPS ו-61% מחולי FMF. כאשר המינון הוגבר ל-300 מ"ג (4 מ"ג/ק"ג בחולים הקטנים מ-40 ק"ג) כל 4 שבועות עלה אחוז המגיבים ל-57% לעומת 71% בחולי FMF ו-73% בחולי TRAPS. בכל מקרה, ברוב הגדול (75%) של החולים ב-MKD/HIDS יש צורך להמשיך לתת טיפול כל 4 שבועות בניגוד לחולי FMF שבכמעט חצי מהחולים ניתן לתת טיפול כל 8 שבועות⁽²⁾. חלק מהחולים שאינם מגיבים לנוגדי IL-1 מגיבים לטיפול בנוגדי tumor necrosis factor (TNF) או נוגדי IL-6^(17, 12). השתלת מח עצם הוא טיפול אפשרי בחולים הקשים עם mevalonic aciduria⁽¹⁸⁾.

Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)

מחלה זו תוארה לראשונה ב-1982 בחולים מהאזור ההררי של סקוטלנד (אם כי בריעד המחלה נבעה דווקא מהצד האירי של משפחות החולים) ונקראה familial Hibernian fever⁽¹⁹⁾. ב-1999 התגלה הגן למחלה שמועבר בתורשה אוטוזומלית דומיננטית^(20, 21). מציאת הגן, שנתיים לאחר מציאת הגן שגורם ל-FMF, הביאה ליצירת השם autoinflammatory syndromes כדי לברל בין מחלות חום חוזרות שנובעות מפגמים במערכת החיסון הטבעית (innate immunity) לבין מחלות אוטואימוניות הקשורות למערכת החיסון הנרכשת (adaptive immunity)⁽²¹⁾. המחלה נגרמת ממוטציות בגן המקודד את אחד הרצפטורים של TNF (TNFRSF1A), כאשר כל הפגמים בחלבון מצויים בחלק החוץ תאי של הרצפטור.

TRAPS היא מחלה מאוד נדירה, עם שכיחות של כ-1 למאה אלף עד מיליון אנשים וניתן למצוא חולים בכל האזורים הגיאוגרפיים ובכל מוצא אתני. למרות זאת, רוב החולים שרווחו חיים בצפון אירופה. לפי ההערכה, כמו ב-MKD/HIDS, בישראל יש כעשרה חולים.

מאפיינים קליניים

המחלה מתחילה בדרך כלל בגיל הילדות (חציון כ-4 שנים) אך ב-25%-20% מהמקרים המחלה מתחילה אצל מבוגרים⁽²²⁾. יש מספר טריגרים להתקפים כמו פעילות גופנית מאומצת, דחק, טראומה קלה ושינויים הורמונליים. ההתקפים לרוב נמשכים יותר משבוע ולעתים אף עד 6 שבועות ומופיעים בתדירות של כ-3-4 התקפים

יחסית ניתן לטפל אך ורק בהתקפים בקורס קצר של סטרואידים (לעתים אף מנה חד פעמית) או ב-non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)⁽¹¹⁾. טיפולים כמו קולכיצין או סטטינים אינם יעילים⁽¹¹⁾. במקרים קשים יותר, בייחוד בחולים המפתחים תלות בסטרואידים, יש לתת טיפול ביולוגי⁽¹¹⁾. כפי שכתבתי לעיל, המנגנון העיקרי של המחלה הוא בשפעול IL-1, לכן עיקר הטיפול הביולוגי הוא בתרופות חוסמות IL-1.

המקרים הראשונים שרווחו היו בחולים שטופלו ב-anakinra (Kineret®, SOBI, Sweden), שהוא IL-1 receptor antagonist^(12, 14). Anakinra הוא בעל זמן מחצית חיים קצרה של 2-4 שעות וניתן בהורקה יומית תת עורית. ב-MKD/HIDS ניתן לתת טיפול זה באופן קבוע או "on-demand" בתחילת התקף למשך 2-3 ימים, כאשר יש עדות שטיפול זה מקצר ומקל על ההתקפים⁽¹⁵⁾.

עיקר המחקרים של פאזה II ו-III (טבלה מס' 1) בוצעו בתרופה Canakinumab (Ilaris®, Novartis, Switzerland)^(16, 2). הוא נוגדן ייחודי ל-IL-1 β ממקור אנושי עם זמן מחצית חיים של כ-28 ימים. הוא ניתן לחולי MKD/HIDS פעם ב-4 עד 8 שבועות (תלוי בחומרת המחלה), באמצעות הורקה תת עורית. Canakinumab מאושר על ידי ה-FDA, רשויות הבריאות באירופה ובישראל לטיפול ב-cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS adult- ו-juvenile idiopathic arthritis onset Still disease). ב-2016 אישרו הרשויות ה"נ"ל את השימוש בתרופה ל-MKD/HIDS ול-TRAPS, וגם לחולי FMF שאינם מגיבים לטיפול בקולכיצין. כיום זוהי התרופה היחידה המאושרת להתוויה של MKD/HIDS. באירופה התרופה מאושרת גם לטיפול בשיגרון (gout). התרופה נכללת בסל התרופות הישראלי לטיפול ב-CAPS ו-juvenile idiopathic arthritis systemic-onset. (לאחרון כקו שני במסגרת הטיפול) אך עדיין לא מצויה בסל התרופות לטיפול במחלות הנדרונות במאמר זה וב-FMF. חשוב לציין שאחוז חולי MKD/HIDS המגיבים לטיפול בנוגדי IL-1 פחות מבחולי TRAPS ו-FMF⁽²⁾. במחקר פאזה III רק 35% מחולי MKD/HIDS הגיבו באופן מלא למנה של 150 מ"ג (2 מ"ג/ק"ג בחולים הקטנים מ-40 ק"ג) canakinumab שניתן כל 4 שבועות לעומת

טבלה 1. מחקרים שטיפלו ב־canakinumab בחולי Hyperimmunoglobulinemia D periodic fever syndrome (HIDS) / mevalonate kinase deficiency (MKD)

סופר ראשון, שנה (מספר ברשימת ספרות)	סוג מחקר	מספר חולים	אינדיקציה	תוצאה ראשית	הערות
Arostegui JI, 2017 (15)	פאזה 2, פתוח	9 (6 ילדים, 3 מבוגרים)	לפחות 3 התקפים ב־6 חודשים	חציון התקפים 0 במשך 24 חודשים של טיפול (טווח 0-4)	רק 8 התקפים בכל החולים במשך 24 חודשים
DeBenedetti, 2018 (2)	פאזה 3, אקראי, מבוקר, כפול-סמיות	72 (37 קבלו canakinumab, 35 placebo)	לפחות 3 התקפים תוך 6 חודשים	13/37 (35%) מהמטופלים ב־canakinumab ללא התקף במשך 16 שבועות לעומת 2/35 (6%) עם placebo	שיפור משמעותי גם באיכות חיים, הערכת הרופא ומדדי דלקת עם טיפול פעיל לעומת פלצבו

טבלה 2. מחקרים שטיפלו ב־canakinumab בחולי Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)

סופר ראשון, שנה (מספר ברשימת ספרות)	סוג מחקר	מספר חולים	אינדיקציה	תוצאה ראשית	הערות
Gattorno M, 2017 (28)	פאזה 2, פתוח	20	לפחות 6 התקפים בשנה שנמשכו למעלה משבוע או מחלה כרונית	19/20 (95%) השיגו היעדר פעילות מחלה קליני ומעבדתי ביום ה-15 מהתחלת טיפול	כל החולים התלקחו בחציון של 91.5 ימים לאחר הפסקת טיפול
DeBenedetti F, 2018 (2)	פאזה 3, אקראי, מבוקר, כפול-סמיות	46 (22 קבלו canakinumab, 24 placebo)	לפחות 6 התקפים בשנה או מחלה כרונית	10/22 (45%) מהמטופלים ב־canakinumab ללא התקף במשך 16 שבועות לעומת 2/24 (8%) עם placebo	שיפור משמעותי גם באיכות חיים, הערכת הרופא ומדדי דלקת עם טיפול פעיל לעומת פלצבו

קרובות גורמת לכאב, למחלה תורשתית הדורשת טיפול לכל החיים. לכן, בין היתר, המחקרים של פאזה II ו־III (טבלה מס' 2) בוצעו ב־Canakinumab, כאמור עם מחצית חיים ארוכה. המחקרים הביאו לאישור התרופה על ידי ה־FDA, רשויות הבריאות באירופה ובישראל גם לטיפול ב־TRAPS, וכיום זו התרופה היחידה המאושרת להתוויה זו (29, 2). כפי שצוין לעיל, canakinumab עדיין לא מצוי בסל התרופות להתוויה של TRAPS.

במיעוט החולים שאינם מגיבים לנוגדי IL-1 ניתן לתת נוגדי IL-6, כפי שדווח במעט מקרים (30).

היתה יעילות גדולה של הטיפול, אך בהמשך דווחו מקרים רבים של חוסר יעילות או ירידה ביעילות בחולים שהגיבו בתחילה (29). כמו כן, לעתים קרובות ההשפעה היתה על התסמינים אך לא על מדדי הרלקת. יתר על כן, מתן נוגדנים ל־TNF, כמו infliximab, עלול לגרום להחמרה במחלה (26). לכן, לפי תמצית המנגנונים שתיארתי לעיל, לרוב יש צורך בטיפולים אלטרנטיביים.

נוגדי interleukin (IL-1)

המקרים הראשונים שדווחו היו בחולים שטופלו ב־anakinra עם תגובה מצוינת ברוב החולים (14), 27-28) אך יש קושי לתת זריקה יומית, שלעיתים

צורך להגביר את המינון ולתת קורסים ארוכים יותר. בנוסף, יש חולים עם תסמינים רציפים ו/או חולים עם מדדי דלקת מוגברים באופן תמידי וברור כי מתן סטרואידים בחולים אלה מלווה בתופעות לוואי רבות. בחולים אלה יש לתת טיפול ביולוגי (11).

נוגדי tumor necrosis factor (TNF)

כפי שכתבתי לעיל, אחד המנגנונים הוא חוסר "נטרול" של TNF על ידי רצפטורים פגומים. לכן, באופן טבעי, הועלתה האפשרות שמתן etanercept, טיפול מקובל בדלקת מפרקים (במבוגרים וילדים), שבסיסו רצפטור של TNF, "ירפא" את המחלה. אכן, במקרים הראשונים שדווחו

1. השקט פ. Canakinumab כטיפול בקדחת יתוכינית משפחתית (FMF). *Medicine*;2018:36-9.
2. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378:1908-19.
3. Van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, et al. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984;1(8386):1087-90.
4. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper IgD and periodic fever syndrome. *International Hyper-IgD Study Group. Nat Genet* 1999;22:178-81.
5. Houten SM, Kuis W, Duran M, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999;22:175-7.
6. Van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:301-10.
7. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the Eurofever registry. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2795-805.
8. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015;74:799-805.
9. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol* 2016;17:914-21.
10. Akula MK, Shi M, Jiang Z, et al. Control of the innate immune response by the mevalonate pathway. *Nat Immunol* 2016;17:922-9.
11. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1636-44.
12. Bodar EJ, van der Hilst JC, Drenth JP, et al. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med* 2005;63:260-4.
13. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, et al. Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1855-9.
14. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013;72:678-85.
15. Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A, Frenkel J. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2155-8.
16. Arostegui JJ, Anton J, Calvo I, et al. Open-label, phase II study to assess efficacy and safety of canakinumab treatment in active hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheumatol*, 2017;69:1679-88.
17. Shendi HM., Devlin LA, Edgar JD. Interleukin 6 blockade for hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *J Clin Rheumatol* 2014;20:103-5.
18. Neven B, Valayannopoulos V, Quartier P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in mevalonic aciduria. *N Engl J Med* 2007;356:2700-3.
19. Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghil, PJ. Familial Hibernian fever. *Q J Med* 1982;51:469-80.
20. McDermott MF, Ogunkolade BW, McDermott, EM, et al. Linkage of familial Hibernian fever to chromosome 12p13. *Am J Hum Genet* 1998;62:1446-51.
21. McDermott MF, Aksentjevich 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;97:133-44.
22. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2160-7.
23. Pelagatti MA, Meini A, Caorsi R, et al. Long-term clinical profile of children with the low-penetrance R92Q mutation of the TNFRSF1A gene. *Arthritis Rheum* 2011;63:1141-50.
24. Gattorno M, Martini A. Beyond the NLRP3 inflammasome: autoinflammatory diseases reach adolescence. *Arthritis Rheum* 2013;65:1137-47.
25. Bulua AC, Mogul D, Aksentjevich I, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 2012;64:908-13.
26. Nedjai B, Hitman GA, Quillinan N. Proinflammatory action of the antiinflammatory drug infliximab in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2009;60:619-25.
27. Simon A, Bodar, van der Hilst EJ, van der Meer J,C, Fiselier, T.J., Cuppen, M.P., and Drenth, J.P. 2004. Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in traps. *Am J Med* 2004;117:208-10.
28. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58:1516-20.
29. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2017:173-8.
30. Vaitla PM, Radford PM, Tighe PJ, Powell RJ, McDermott EM, Todd I, Drewe E. Role of interleukin-6 in a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: assessment of outcomes following treatment with the anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Arthritis Rheum* 2011;63:1151-5.