

TRAPS-СИНДРОМ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА АЛЛЕРГОЛОГА-ИММУНОЛОГА

Е.Ю. Трушина^{1,2}, Е.М. Костина², Е.А. Орлова²

¹ Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко

² Пензенский институт усовершенствования врачей

Адрес для переписки:

Трушина Елена Юрьевна, trushina.lena@mail.ru

Ключевые слова:

TRAPS, амилоидоз, аутовоспалительные заболевания, ингибиторы IL-1

Резюме

Периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), является аутосомно-доминантным аутовоспалительным синдромом, характеризующимся длительными и повторяющимися эпизодами лихорадки, болями в животе и/или груди, артралгиями, миалгиями и эритематозной сыпью. TRAPS ассоциирован с гетерозиготными вариантами в гене TNFRSF1A, который кодирует рецептор TNFR1 (рецептор фактора некроза опухоли 1). Вызывающие заболевание варианты обнаруживаются исключительно во внеклеточном домене TNFR1 и влияют на структуру рецептора и связывание с лигандом TNF. Амилоидоз является причиной смертности при TRAPS. За последние два десятилетия новые методы лечения изменили прогрессирование и исход заболевания.

Для цитирования:

Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Орлова Е.А. TRAPS-синдром в клинической практике врача аллерголога-иммунолога. Практическая аллергология. 2023; 2: 62–67.
DOI 10.46393/27129667_2023_2_62

TRAPS SYNDROME IN THE CLINICAL PRACTICE OF AN ALLERGIST-IMMUNOLOGIST

E.Yu. Trushina^{1,2}, E.M. Kostina², E.A. Orlova²

¹ Tambov Regional Clinical Hospital named by V.D. Babenko

² Penza Institute for Further Training of Physicians

For correspondence:

Elena Yu. Trushina, trushina.lena@mail.ru

Key words:

TRAPS, amyloidosis, autoinflammatory disorders, inhibitors, IL-1 inhibitors

Summary

Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) is an autosomal dominant autoinflammatory syndrome characterized by prolonged and recurrent episodes of fever, abdominal and/or chest pain, arthralgia, myalgia, and erythematous rash. TRAPS is associated with heterozygous variants in the TNFRSF1A gene, which encodes the TNFR1 (tumor necrosis factor receptor 1) receptor. Disease-causing variants are found exclusively in the extracellular domain of TNFR1 and affect receptor structure and binding to the TNF ligand. Amyloidosis is mortality in TRAPS. Over the last two decades, new therapies have changed the progression and outcome of the disease.

For citation:

Trushina E.Yu., Kostina E.M., Orlova E.A. TRAPS syndrome in the clinical practice of an allergist-immunologist. Practical Allergology. 2023; 2: 62–67.
DOI 10.46393/27129667_2023_2_62



Введение

Периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, TRAPS), – это синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли альфа (TRAPS) [1]. TRAPS является наследственным моногенным заболеванием, обусловленным мутацией гена TNFRSF1A. Заболевание проявляется периодическими эпизодами лихорадки различной длительности, высыпаниями на коже, интенсивными болями в животе и в груди, поражением глаз и т.д. Большинство генов, ассоциированных с заболеванием, высоко экспрессируются в кровяных клетках, однако существует дефицит нескольких ферментов, связанных с системными аутовоспалительными заболеваниями (также известными как SAIDs), и эти мутантные гены экспрессируются повсеместно [2]. Иммунологический фенотип SAIDs первоначально характеризовался отсутствием аутоантител с высоким титром и активированных Т-лимфоцитов, однако более поздние исследования предполагают роль адаптивных иммунных клеток в патогенезе многих SAIDs. Аналогичным образом аутовоспалительная сигнатура была идентифицирована при многих аутоиммунных заболеваниях и первичных иммунодефицитах [3, 4].

TRAPS был первоначально описан в 1982 г. в большой ирландской семье с 16 пораженными членами на протяжении трех поколений. У них были повторяющиеся эпизоды лихорадки, миалгии и кожной сыпи, наряду с лейкоцитозом и повышенной скоростью оседания эритроцитов (СОЭ). Заболевание было названо семейной лихорадкой Гиберна [5].

Заболевание характеризуется повторяющимися приступами лихорадки, иногда длящимися неделями, сопровождающимися сильной болью в животе, миалгией, артралгией, мигрирующей эритематозной сыпью и воспалением глаз, но, как правило, центральная нервная система не поражается [6]. Во время лихорадочных эпизодов у пациентов повышен уровень белков острой фазы, а у некоторых может быть чрезвычайно высокий уровень сывороточного амилоида А (SAA), предрасполагающего их к амилоидозу. До того как TRAPS был охарактеризован на молекулярном уровне, амилоидоз SAA был тяжелым последствием заболевания и был связан с высокой смертностью. С тех пор достигнут значительный прогресс в терапевтических вариантах от нестероидных противовоспалительных препаратов и кортикостероидов до биологических препаратов. В частности, показано, что ингибиторы TNF и интерлейкина 1 (IL-1) очень эффективны в контроле активности заболевания и профилактике амилоидоза SAA.

Патогенетический механизм формирования TRAPS

TNFR1/p55/CD120 (член суперсемейства рецепторов TNF 1A) принадлежит к суперсемейству рецепторов TNF, которое у людей включает 29 белков,

взаимодействующих с одним или несколькими цитокинами семейства TNF. TNFR1, Fas/CD95/TNFRSF6, DR3/TNFRSF25 (рецептор смерти 3), TRAIL-рецептор 1/TNFRSF10A, TRAIL-рецептор 2/TNFRSF10, связанный с TNF лигандный рецептор 1B, индуцирующий апоптоз, DR6/TNFRSF1 и EDAR (рецептор эктодермальной дисплазии) образуют подгруппу суперсемейства TNFR, которая включает из консервативного внутриклеточного цитоплазматического домена с шестью альфа-спиральными складками, называемого «доменом смерти», который может индуцировать апоптоз. Помимо своей роли в регуляции клеточной гибели, связывание лиганда с этими рецепторами приводит к образованию мембранного комплекса, играющего роль в активации воспалительного пути NF-κB или передаче сигналов, опосредованных каспазой [7].

Клинические особенности проявления TRAPS

Клиническая картина TRAPS неоднородна и, скорее всего, связана с генотипами, хотя отмечена различная распространенность заболевания. Обычно заболевание начинается в раннем детстве (около 4,3 лет). Однако о появлении TRAPS у взрослых (старше 30 лет) сообщалось примерно у 10% пациентов, в основном с более легкими вариантами [8–12].

Как правило, повторяющиеся лихорадочные эпизоды возникают каждые 4–6 недель и длятся от пяти дней до трех недель. Эти эпизоды могут быть спровоцированы эмоциональным и физическим стрессом, незначительными инфекциями, травмой, гормональными изменениями, усталостью, прививками, но в большинстве случаев провоцирующие факторы остаются неизвестными.

Наиболее распространенные клинические проявления включают лихорадку (96%), миалгии (69%), артралгии (69%), эритематозную сыпь (60%), боль в животе (70%), острый конъюнктивит (37%), периорбитальный отек (28%), артрит (22%), лимфаденопатию (16%), гепато- или спленомегалию (4%), боль в груди (33%) и головную боль (13%) (рис. 1) [13]. Серозное воспаление, вторичное по отношению к воспалительным атакам TRAPS, может вызывать повторяющиеся эпизоды перикардита, перитонита, плеврита и воспаления яичек [14–16].

Кожные проявления могут присутствовать у 75% пациентов во время приступа. Они могут состоять из мигрирующей эритемы, которая распространяется центробежно, и отечных бляшек, в некоторых случаях крапивницы или сыпи, подобной рожистому воспалению. Биопсия кожи выявляет кожные моноцитарные и лимфоцитарные инфильтраты, и иммуногистохимически инфильтрат состоит из Т-клеток (CD3+, CD4+, CD8+) и моноцитов (CD68+), но отрицателен на В-клетки (CD79a- и CD20-), многоядерные макрофаги, гранулематозный или лейкоцитокластический васкулит [17, 18].



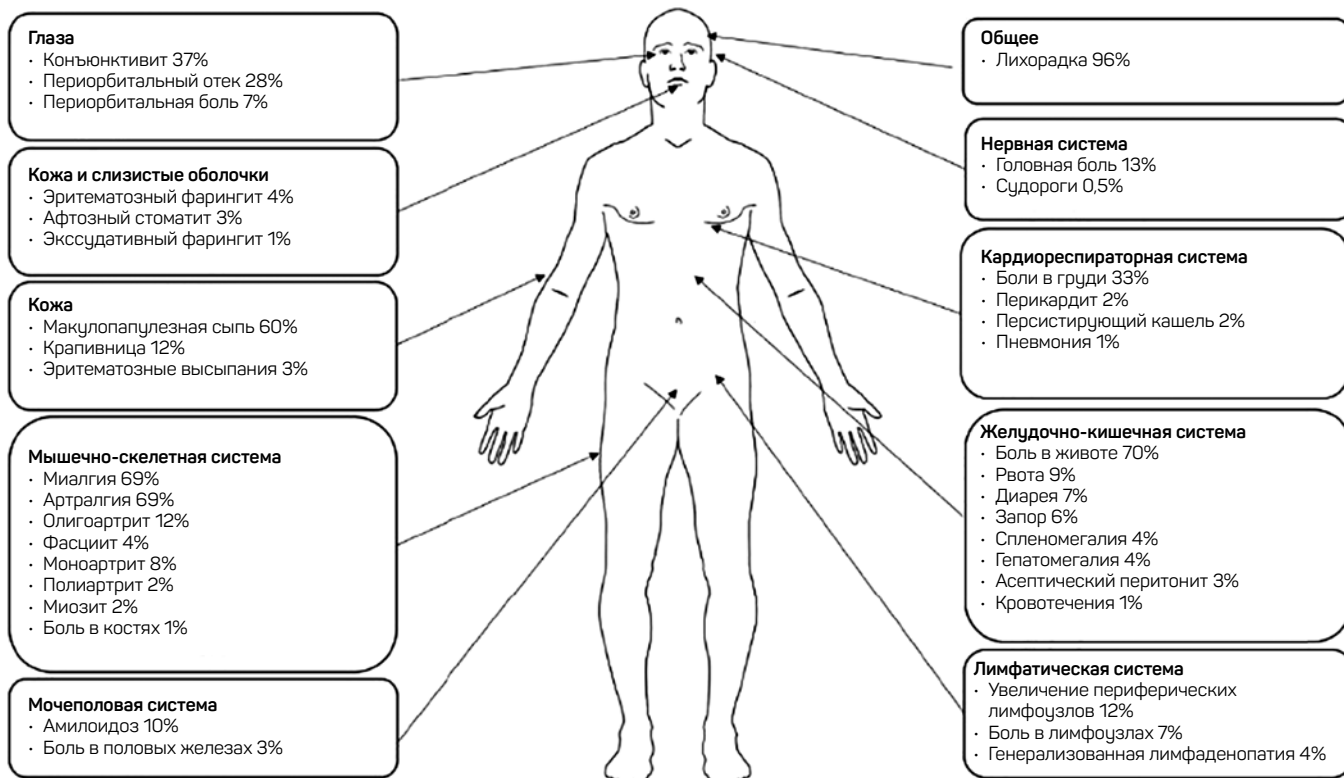


Рис. 1. Клинические проявления при TRAPS

Во время активной фазы заболевания симптомы почти всегда связаны с повышением уровня маркеров острой фазы: С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, SAA, фибриногена, гаптоглобина и лейкоцитоза нейтрофильных клеток, тромбоцитоза и нормохромной анемии (вторичной по отношению к хроническому воспалению). Между приступами уровень маркеров острой фазы может быть повышен, но не в такой степени, как во время атак. Периодическая оценка функции почек и анализ мочи на предмет возникновения протеинурии могут быть полезными параметрами при оценке клинической активности и ответа на лечение [19].

Классификационные критерии Eurofever/PRINTO для TRAPS при наличии молекулярно-генетического исследования

<p>Диагноз TRAPS устанавливается при наличии подтвержденного генотипа* TNFRSF1A и как минимум одного из критериев, перечисленных ниже:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Продолжительность приступов ≥ 7 дней • Миалгия • Мигрирующая сыпь • Периорбитальный отек • Наличие заболевания у родственников
<p>ИЛИ при отсутствии подтверждающего генотипа** TNFRSF1A и наличии как минимум двух критериев, перечисленных ниже:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Продолжительность приступов ≥ 7 дней • Миалгия • Мигрирующая сыпь • Периорбитальный отек • Наличие заболевания у родственников

* Патогенные или вероятно патогенные варианты (гетерозиготные при аутосомно-доминантном типе наследования болезни).

** Варианты неопределенной клинической значимости (VUS). Добракачественные или вероятно добракачественные варианты исключаются.

Амилоидоз AA является наиболее тяжелым осложнением у нелеченых пациентов с TRAPS и связан с повышенной заболеваемостью и смертностью. Протеинурия и почечная недостаточность встречаются в 80–90% случаев при амилоидозе, в то время как отложения в щитовидной железе, миокарде, печени и селезенке наблюдаются реже. Пациенты с патогенными вариантами, влияющими на остатки цистеина, или носители варианта p.T79M (T50M) подвергаются более высокому риску развития амилоидоза, возможно вторичного по отношению к большей продолжительности вспышек, и более тяжелому воспалению. Показано, что высокие уровни SAA указывают на отложение амилоида. Прогноз амилоидоза SAA связан с активностью заболевания и требует эффективного контроля воспалительных атак [19]. TRAPS диагностируется на основании сочетания клинических симптомов и лабораторных результатов во время вспышек и подтверждается генетическим тестированием. Eurofever/PRINTO выделил классификационные критерии для диагностики TRAPS при наличии молекулярно-генетического исследования (таблица) [20].

Лечение TRAPS

До выявления генетической этиологии TRAPS пациентов лечили множеством препаратов, включая колхицин, метотрексат, циклоспорин или талидомид, с минимальными преимуществами. Высокие дозы кор-

тикостероидов, как правило, эффективны для уменьшения воспаления; однако для контроля симптомов хронического TRAPS требуются длительное лечение и возрастающие дозы. Длительная терапия кортикостероидами не была эффективной в предотвращении развития амилоидоза или в снижении частоты или интенсивности воспалительных приступов [10].

Ингибитор IL-1 анакинра, рекомбинантный негликозилированный антагонист рецептора интерлейкина-1 человека (IL-1Ra), эффективен в контроле клинических проявлений при TRAPS, нормализации маркеров воспаления и в профилактике рецидива заболевания и осложнений [21, 22]. В нескольких исследованиях сообщалось о резком исчезновении симптомов TRAPS после приема анакинры даже при введении по требованию [23, 24].

Второй ингибитор IL-1 – канакинумаб, человеческое моноклональное антитело против IL-1 β , одобренное Food and Drug Administration (FDA) для лечения TRAPS в 2013 г. Пациенты с TRAPS были успешно пролечены канакинумабом, что было продемонстрировано полными ремиссиями всех клинических симптомов и нормализацией их маркеров воспаления [25–27]. В исследовании с участием 20 пациентов с TRAPS доказана эффективность канакинумаба в клиническом исследовании II фазы в течение четырех месяцев с последующим пятимесячным периодом отмены и повторным введением канакинумаба при обострении заболевания для длительного лечения еще в течение 24 месяцев. Первичной конечной точкой были клиническая ремиссия на 15-й день и полная или частичная серологическая ремиссия. Большинство пациентов (95%) достигли первичной конечной точки, и после отмены канакинумаба у всех пациентов произошел рецидив со средним временем до возникновения 91,5 дней. После повторного введения канакинумаба у всех пациентов наблюдалась клиническая и серологическая ремиссия. Это подтверждает, что клинические преимущества достигаются при длительном лечении [28]. В 2016 г. опубликовано рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы: 46 пациентов с TRAPS наблюдались в течение 12-недельного периода скрининга, а затем в начале обострения были рандомизированы на группу лечения канакинумабом 150 мг каждые четыре недели в течение 16 недель и группу плацебо. Первичным результатом было прекращение индексной вспышки к 15-му дню и отсутствие последующих вспышек в течение недели. Доля ответчиков на конец 16-й недели составила 45% (10/22 пациента) в группе лечения и 8% (2/24 пациента) в группе плацебо. В период отмены, когда канакинумаб вводили с длительным интервалом дозирования (8 недель), у 53% пациентов сохранялось контролируемое заболевание [29]. Данные многочисленных клиниче-

ских исследований подтверждают эффективность и безопасность биологических препаратов в борьбе с симптомами TRAPS и долгосрочную пользу для этих пациентов. Побочные реакции незначительны и включают легкие инфекции, реакции в месте инъекции; в целом эти препараты хорошо переносятся пациентами. В совокупности биологические стратегии, которые блокируют специфические иммунные медиаторы, такие как TNF- α или IL-1 β , эффективны в подавлении симптомов TRAPS, предотвращении реактивного амилоидоза и остановке прогрессирования до повреждения органов.

Клинический пример

Пациент В., 39 лет, русский, обратился на прием к аллергологу-иммунологу в Тамбовскую областную клиническую больницу (ТОКБ) им. В.Д. Бабенко с жалобами на рецидивирующие высыпания без зуда, повышение температуры тела до 38–40 °С, отечность лица и воспаление глаз.

Анамнез заболевания: в детском возрасте болел редко, эпизоды острых респираторных заболеваний (ОРЗ) протекали легко. С 2010 г. появились периодические подъемы температуры до 38–39 °С, с выраженными ознобами, до 6–8 раз в год, каждый эпизод продолжительностью 5–14 дней. Пациент думал, что это проявления ОРЗ, лечился симптоматически. Периодически на фоне подъема температуры отмечал отечность периорбитальной области, гиперемию конъюнктив, ломоту в теле, высыпания на теле (рис. 2, 3), которые проходили самостоятельно бесследно после снижения температуры тела. При физической нагрузке отмечал покраснение и отек коленных суставов.

В 2018 г. – перелом полулунной кости правой кисти. В течение трех дней после перелома развились выраженный отек мягких тканей кисти, гиперемия, высыпания в области отека, выраженный зуд, повышение температуры тела. В 2020 г. дочери пациента диагностирован TRAPS. Пациенту также проведено молекулярно-генетическое обследование. Обнаружена мутация в гене TNFRSF1A, версия генома GRCh38p3: в экзоне 2 обнаружена замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии с.173П>Т, приводящая к замене аминокислоты р.С58F. Пациент продолжал наблюдаться и лечиться у терапевта по месту жительства. В 2022 г. обратился к ревматологу, выставлен диагноз: «Синдром общей воспалительной реакции. Системный васкулит? Системная красная волчанка?». Дообследование не проводилось. В октябре 2022 г. самостоятельно обратился к аллергологу-иммунологу в ТОКБ им. В.Д. Бабенко. Объективно при осмотре: состояние удовлетворительное, температура нормальная, периферические лимфатические узлы не увеличены, отечность лица, гиперемия век глаз. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 72 удара в минуту.





Рис. 2. Кольцевидная сыпь у пациента при TRAPS (личные наблюдения Е.Ю. Трушиной)



Рис. 3. Эризипелоидная сыпь у пациента при TRAPS (личные наблюдения Е.Ю. Трушиной)

В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. На основании жалоб, анамнеза и молекулярно-генетического обследования выставлен диагноз: «TNF α -ассоциированный периодический синдром (TRAPS). Хронический гломерулонефрит, гематурического типа. Хроническая болезнь почек С2А1. Амилоидоз?». Проведено дообследование. Общий анализ крови: гемогло-

бин – 171 г/л, эритроциты – $6,10 \times 10^9$ /л, гематокрит – 51,2%, тромбоциты – 331×10^9 /л, лейкоциты – $11,1 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 65,9%, эозинофилы – 2,4%, лимфоциты – 24,4%, моноциты – 6,8%, нейтрофилы (абс.) – $7,3 \times 10^9$ /л, эозинофилы (абс.) – $0,27 \times 10^9$ /л, базофилы (абс.) – $0,06 \times 10^9$ /л, лимфоциты (абс.) – $2,71 \times 10^9$ /л, моноциты (абс.) – $0,75 \times 10^9$ /л. СОЭ – 12 мм/ч. Общий анализ мочи: желтая, прозрачная, плотность – 1,021, реакция – 5,5, белок – 0,1 г/л, глюкоза – нет, кетоновые тела +, билирубин – нет. Биохимический анализ крови: общий белок – 81 г/л, мочевины – 8,0, креатинин – 110 ммоль/л, мочевины – 468 ммоль/л, холестерин – 8,5 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 16 ЕД/л, аспаратаминотрансфераза – 15 ЕД/л, билирубин общий – 21,1 ммоль/л, глюкоза – 5,4 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 93 ЕД/л, альбумин – 45 г/л, калий – 4,4 ммоль/л, железо – 16 ммоль/л, ферритин – 108 нг/мл, СРБ – 18,03 мг/л. Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 1,0, эритроциты – 40,0, цилиндры не обнаружены. Иммуноглобулины: IgA – 3,6 г/л, IgG – 22,9 г/л, IgM – 0,83 г/л. Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы: эхо-признаки коллоидных кист щитовидной железы. УЗИ органов брюшной полости и почек: эхографические признаки небольшого увеличения печени, диффузных изменений поджелудочной железы. УЗИ мочевого пузыря и простаты: без патологии. Внутривенная урография: R-позитивных конкрементов не выявлено. Выделительная функция почек и отток мочи не нарушены. Колоноскопия: поверхностный сигмоидит. Видеоэзофагогастродуоденоскопия: атрофический гастрит. Биопсия на амилоидоз (2 кус.). Гистологическое исследование биопсийного материала из двенадцатиперстной кишки: амилоид не обнаружен. Заключение нефролога: хронический гломерулонефрит гематурического типа; хроническая болезнь почек С2А1. Артериальная гипертензия 2-й стадии, риск 3. Гиперурикемия. Решается вопрос о долгосрочной терапии ингибитором IL-1 (канакинумаб).

Выводы

TRAPS является одним из моногенных аутовоспалительных заболеваний, от которого страдают пациенты во всем мире. Для врачей важно распознавать клинические особенности пациентов с TRAPS. Возникшие в детстве длительные рецидивирующие лихорадки с сильной болью в животе, миалгией/артралгией, сыпью и положительным семейным анамнезом указывают на наличие TRAPS, и всех пациентов с подозрением на наличие TRAPS следует обследовать с помощью генетического тестирования на варианты зародышевой линии TNFRSF1A. Пациенты с TRAPS со структурными вариантами и высоким CRPS должны лечиться биологическими препаратами (блокаторы IL-1) и регулярно проходить обследование на протеинурию. Необходимо также проводить обучающие циклы по аутовоспалению.

тельным заболеваниям для врачей различного звена, что повысит информированность о моногенных аутовоспалительных заболеваниях.

Литература

1. McDermott M.F., 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.
2. Beck D.B., Aksentijevich I. Biochemistry of autoinflammatory diseases: catalyzing monogenic disease. *Front. Immunol.* 2019; 10: 101.
3. Savic S., Caseley E.A., McDermott M.F. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16: 222–237.
4. Manthiram K., Zhou Q., Aksentijevich I., Kastner D.L. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat. Immunol.* 2017; 18: 832–842.
5. Williamson L.M., Hull D., Mehta R. et al. Familial Hibernian fever. *Q. J. Med.* 1982; 51: 469–480.
6. Aksentijevich I., Galon J., Soares M. et al. 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.
7. Croft M., Siegel R.M. Beyond TNF: TNF superfamily cytokines as targets for the treatment of rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017; 13: 217–233.
8. Aganna E., Hammond L., Hawkins P.N. et al. Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2632–2644.
9. Hull K.M., Drewe E., Aksentijevich I. et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine*. 2002; 81: 349–368.
10. Lachmann H.J. Periodic fever syndromes. *Best Pr. Res. Clin. Rheumatol.* 2017; 31: 596–609.
11. Pettersson T., Kantonen J., Matikainen S., Repo H. Setting up TRAPS. *Ann. Med.* 2012; 44: 109–118.
12. Rezaei N. TNF-receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an autosomal dominant multisystem disorder. *Clin. Rheumatol.* 2006; 25: 773–777.
13. Cudrici C., Deutch N., Aksentijevich I. Revisiting TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): current perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (9): 3263.
14. Cantarini L., Lucherini O.M., Cimaz R. et al. Idiopathic recurrent pericarditis refractory to colchicine treatment can reveal tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Int. J. Immunopathol. Pharm.* 2009; 22: 1051–1058.
15. Cantarini L., Lucherini O.M., Vitale A. et al. Expanding spectrum of TNFRSF1A gene mutations among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis. *Intern. Med. J.* 2013; 43: 725–727.
16. Rigante D., Cantarini L., Imazio M. Autoinflammatory diseases and cardiovascular manifestations. *Ann. Med.* 2011; 43: 341–346.
17. Schmaltz R., Vogt T., Reichrath J. Skin manifestations in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *Dermatoendocrinol.* 2010; 2: 26–29.
18. Toro J.R., Aksentijevich I., Hull K. et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch. Derm.* 2000; 136: 1487–1494.
19. Rigante D., Capoluongo E. The plodding diagnosis of monogenic autoinflammatory diseases in childhood: from the clinical scenery to laboratory investigation. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49: 783–791.
20. Gattorno M., Hofer M., Federici S. et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78: 1025–1032.
21. Gattorno M., Pelagatti M.A., Meini A. et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1516–1520.
22. Gentileschi S., Rigante D., Vitale A. et al. Efficacy and safety of anakinra in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) complicated by severe renal failure: a report after long-term follow-up and review of the literature. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36: 1687–1690.
23. Obici L., Meini A., Cattalini M. et al. Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 1511–1512.
24. Grimwood C., Despert V., Jeru I., Hentgen V. On-demand treatment with anakinra: a treatment option for selected TRAPS patients. *Rheumatology*. 2015; 54: 1749–1751.
25. La Torre F., Muratore M., Vitale A. et al. Canakinumab efficacy and long-term tocilizumab administration in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *Rheumatol. Int.* 2015; 35: 1943–1947.
26. Brizi M.G., Galeazzi M., Lucherini O.M. et al. Successful treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with canakinumab. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156: 907–908.
27. Lopalco G., Rigante D., Vitale A. et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome managed with the couple canakinumab-alendronate. *Clin. Rheumatol.* 2015; 34: 807–809.
28. 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; 76: 173–178.
29. De Benedetti F., Gattorno M., Anton J. et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1908–1919.

