

# TNF-Reseptörü ile İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS) Tanı ve Tedavisi

## Diagnosis and Treatment of Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS)

Ümit ÖLMEZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları AD,  
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Ümit ÖLMEZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları AD,  
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,  
Ankara, TÜRKİYE  
uolmez@medicine.ankara.edu.tr

**ÖZET** TNF-Reseptörü ile ilişkili Periyodik Sendrom (TRAPS), nadir görülen otozomal dominant geçişli, otoinflamatuar bir multisistem hastalığıdır. 55-kDa TNF reseptörünü (TNFR1) kodlayan gendeki (TNF receptor superfamily member 1A, TNFRSF1A) genetik defekt sonucu ortaya çıkar. Klinik olarak, uzun süren ateş periyodları, fokal miyaljiler, göz tutulumu ve eritem karakteristik bulgularıdır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon belirteçleri nöbetler sırasında yükselir fakat ara dönemde de yüksek kalır. Kronik inflamasyon, sekonder amiloidozis ile sonuçlanabilir. Ayırıcı tanıda; diğer bütün tekrarlayan ateş sebepleri, sistemik lupus eritematozus (SLE), Still hastalığı ve diğer otoinflamatuar hastalıklar düşünülmelidir. Tanı; TNFR1 genindeki sık görülen mutasyonlar için genetik test yapılması ile teyit edilir. Klinik tecrübeler gösterdi ki, ateş, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAIDs) a cevap verse de, atak sırasında görülen diğer klinik bulguların düzelmesi için glikokortikoidler gerekir. Tedavinin amacı semptomları kontrol etmek, atakların tekrarını önlemek, özellikle sisten mutasyonu olanlarda amiloidozis riskini azaltmaktır. Anti-TNF tedavi (Etanersept) ve IL-1 reseptör antagonisti (Anakinra)'nin tedavide yeri vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Reseptörler, tümör nekroz faktörü; kalıtsal otoinflamatuar hastalıklar

**ABSTRACT** Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS) is a rare autosomal dominant autoinflammatory and a multisystemic disease. The genetic defect in TRAPS resides in the gene that encodes the 55 kDa receptor for tumor necrosis factor (TNF), TNFR1 (TNF receptor superfamily member 1A, TNFRSF1A gene). Clinical hallmarks include protracted febrile periods, focal myalgias, ocular involvement, and rash. Elevated inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate [ESR] and C-reactive protein [CRP]) are noted during and between episodes. Persistent inflammation may result in secondary amyloidosis. The differential diagnosis includes all other causes of recurrent fevers, systemic lupus erythematosus (SLE), Still's disease, and other autoinflammatory diseases. The diagnosis is confirmed by genetic testing for common mutations in the TNFR1 gene. Clinical experience suggests that while fever may respond to use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids are required to resolve other clinical manifestations of an attack. The goals of treatment of TRAPS are to control symptoms, to prevent recurrent attacks, and to reduce the risk of amyloidosis, particularly in patients bearing cysteine mutations. Anti-TNF therapy (Etanersept) ve IL-1 receptor antagonist (Anakinra) may have a role in treatment of patients.

**Key Words:** Receptors, tumor necrosis factor; hereditary autoinflammatory diseases

**Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2015;8(2):32-5**

**T**NF-Reseptörü ile ilişkili Periyodik Sendrom (TRAPS) [Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS)], ilk defa 1982 yılında bildirilmiştir. Daha önce İrlanda ve İskoçyalılarda

görüldüğü için ‘familyal Hibernian ateş’ denilen bu hastalık Ailevi Akdeniz Ateşi [Familial Mediterranean Fever] (FMF)’e kıyasla oldukça nadir görülür.<sup>1</sup> TRAPS, otozomal dominant geçişli, otoinflamatuar bir multisistem hastalığıdır. Otoinflamatuar hastalıklar, doğal (innate) immün sistemin hücre ve mediyatörlerini kapsar. Bu nedenle otoinflamatuar hastalıklar, doğal immünitenin primer hastalıklarıdır. TNF reseptörü(res), B hücre-T hücre ve osteoklast regülasyonu ile ilgili bir süperailedendir (inflamatuar cevap düzenlenmesi).<sup>2</sup>

TRAPS, nadir görülür. Prevalans milyonda bir’dir.<sup>3</sup>

## GENETİK VE PATOFİZYOLOJİ

55-kDa TNF res’ünü (TNFR1) kodlayan gendeki (*TNFRSF1A*), (12p13) kromozom bölgesinde, misense mutasyonlar sonucu meydana gelir.<sup>1,4,5</sup> Hemen hemen bütün TRAPS mutasyonları, ilk iki sisteinden zengin domain (CRD) lerde, proteinin N-terminalinde bulunur ve bu şekilde disülfid bağ yapımı ve ‘protein katlanması (folding)’nın tam yapılmasını engeller.<sup>6</sup>

Genetik mutasyonla klinik fenotip arasında kesin bir korelasyon yoktur. Bununla beraber sekonder (inflamatuar veya amiloid A[AA]) amiloidozis görülme sıklığı, bazı sistein rezidülerinde mutasyon olan TRAPS hastalarında, diğer mutasyonlara nazaran artmıştır.<sup>6,7</sup>

İnsandaki TRAPS’in patogenezi belli değildir. TNFR1’in bozuk ‘shedding’ (dökülme) i dolaşan TNF’ye endojen antagonisti yok eder. Diğer taraftan mutasyona uğramış res. TNF’ye daha az etkili olarak bağlanarak, TNF kaynaklı apoptozu bozar. Sonuç olarak mutasyona uğramış TNFR1, hücre içinde misfold (yanlış katlanma) ve/veya aberan işlem yapar. Bu olaylar ‘unfolded’ (katlanmamış) protein cevabını tetikler ve hücre içinde TNF’den bağımsız sinyal iletimini başlatır. Mitokondrial kaynaklı reaktif oksijen radikalleri artar ve intrasellüler sinyal yolunu bozar.<sup>7</sup>

## KLİNİK BULGULAR

TNF-reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom tanısı, klasik olarak 3 yaş civarında konur. Viral veya bak-

teriyel enfeksiyonlar olmaksızın tekrarlayan ateş karakteristiktir. Beş altı haftada bir, beş gün ve sıklıkla iki haftadan çok süren ateş periyodları tipiktir. Fiziksel veya emosyonel stres, fiziksel travma ve hormonal değişiklikler ağrı nöbetlerini tetikler. Gebelikte semptomlar düzelebilir. Ateş, genellikle inflamatuar nöbetlerin habercisidir, bazen de özellikle çocuklarda TRAPS’ın tek bulgusudur.<sup>7,8</sup>

Plöritik göğüs ağrısı ve FMF’de olduğu gibi şiddetli karın ağrısı ve /veya peritonitle beraber görülebilir. Perikardiyal tutulum, periton veya plevradaki inflamasyondan daha az görülür.<sup>9</sup> Skrotal ağrı seyrek olarak görülebilir.

Artralji, artritten (noneroziv, monoartiküler, en sık kalça, diz, bilekleri tutar) daha seyrektrir. FMF’deki kronik artrit görülmez.

TRAPS’i FMF’den ayıran en karakteristik bulgu; hemen hemen bütün hastalarda bir ara ortaya çıkan ,gezici miyalji ve eritemdir. Tipik olarak lokalize bir alanda krampla beraber, kas ağrısı vardır. Bu bölge palpasyonla sıcak ve ağrılıdır ve üzerindeki deride basınca solan eritem görülür. Eritemli lezyon, tek veya birden fazla olabilir, zamanla distale ekstremitelere doğru yayılabilir. Kollarda ve bacaklarda olursa inflamasyon birkaç gün sürer eklemde sinovit ve effüzyonla birlikte.<sup>6</sup>

Kas enzimleri yükselmez, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kas kompartmanlarında ve intramüsküler bölmelerde ödem görülür. Biyopside; pannikülit, fasiit ve perivasküler inflamasyon görülür. Miyofibriller tutulmamıştır. Gerçek miyozitten çok monositik fasiit miyaljiden sorumludur.<sup>10</sup>

Deri biyopsisinde; yüzeysel ve derin perivasküler ve interstisyel lenfosit ve monosit infiltrasyonları görülür. Merkezden çevreye ilerleme, muhtemelen fasiyal düzlem boyunca ilerlemeyi gösterir.<sup>11</sup>

Göz tutulumu, TRAPS’i FMF’den ayıran başka bir özelliktir.<sup>12</sup>

Hastaların %80’inde konjonktivit, periorbital ödem, periorbital ağrı görülür. Nadiren iris iltihabı veya üveit görülebilir.

**Sekonder (AA) amiloidozis:** Amerikada hastaların yaklaşık %15’inde sekonder amiloidozis bul-

guları bildirilmiştir [depolanan protein serum amiloid A'(SAA)dır]. Primer olarak böbrek tutulur. Bununla beraber karaciğer, tiroid ve diğer organlar da tutulabilir. Belirti ve bulgular sekonder amiloidozis gelişen diğer hastalıklar gibidir.<sup>7,12,13</sup>

## LABORATUVAR BULGULARI

İnflamasyon beirteçleri [eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C- reaktif protein (CRP )] yükselir. Bu bulgular özellikle akut ataklar sırasında yükselir ama asemptomatik peryodlarda da bir miktar yüksek kalır. Birçok hastada kronik hastalık anemisi, poliklonal hipergammaglobülinemi, düşük titrede IgM, IgG antikardiyolipin antikorlar görülebilir.

Otoantikörler (ör: RF, ANA,ANCA) genellikle negatiftir.

Böbrek ve diğer organ tutulumu olan sekonder amiloidozisi olan hastalarda; proteinüri, böbrek yetmezliği ve tutulan organlara ait bulgular görülür. Biyopside ışık mikroskopunda amorf hyalin AA amiloid depolanması gösterilir.

Solubl 55-kDa TNF res. seviyeleri ataklar arasında subnormal seviyededir. Oysaki diğer inflamatuvar hastalıklarda sadece aktif hastalıkta ılımlı bir şekilde yükselir.<sup>6</sup>

## TANI

Bakteriyel ve diğer enfeksiyöz ve neoplastik sebepler ekarte edildikten sonra TRAPS tanısı düşünülebilir. Tekrarlayan ateş ve yukarda belirtilen klinik bulgulardan bir veya daha fazlasının varlığında akla gelmelidir.

Uzun süren atak süreleri, deri döküntüsü, göz ve periorbital tutulum %80'den fazla hastada görülür. Fokal miyaljiler neredeyse her hastada gözlenir. Bazı TRAPS mutasyonları taşıyıcılarının asemptomatik olmasına rağmen , genellikle aile hikayesi pozitifdir.

Tanı; TNFR1 genindeki sık görülen mutasyonlar için genetik test yapılması ile teyit edilir.<sup>7</sup>

## AYIRICI TANI

■ Bakteriyel ve diğer enfeksiyöz ve neoplastik sebeplere bağlı tekrarlayan ateş

■ Nedeni bilinmeyen ateş [fever of unknown origin (FUO)]

■ Bağ dokusu hastalıkları: SLE, Still hastalığı

■ Diğer otoinflamatuvar hastalıklar: TRAPS'de uzun süren ateş ayırt edici özelliiktir.

■ Ailevi Akdeniz Ateşi [Familiyal Mediterranean fever (FMF)]: FMF,otozomal resesif, 1-3 gün süren ateş ve beraberinde birçok vakada karın ağrısı, beraberinde serözit ve sinovit (plörezi ve artıralji/artriti)'le giden bir hastalıktır. Deri döküntüsü beklenmez. Tanıda bazı etnik gruplarda sık görülmesi önemlidir.

■ Hiperimmünglobülin D sendromu (HIDS): Otozomal resesif peryodik ateş sendromu. Hollanda ve Fransız'larda sık görülür. 3-7 gün süren üşüme titremeye birlikte ateş nöbetleri, servikal lenfadenopati, karın ağrısı, kusma ve/veya diyare sıktır. Diğer bulgular: daha seyrek olarak, baş ağrısı, artrit/artralji, aftöz ülserler, pleomorfik eritem, splenomegalidir.

Yükselmiş IgD seviyeleri (>100 IU/mL) görülür. Bu bulgu TRAPS'da görülmez. HIDS tanısını teyid etmek için genetik test yapılır.

■ PFAPA (Peryodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis): Altta yatan etyoloji ve patogenezi belli değildir. Ani başlangıçlı ateş nöbetleri 3-6 gün sürer ve aşağıdakilerin bir veya daha fazlasıyla birlikte bulunur; farenjit, hafif aftöz ülserasyonlar ve LAP. Ateş dışındaki bulgular TRAPS'da bulunmaz.

PFAPAYı teyid edecek laboratuvar testi yoktur fakat atağın bir veya iki glikokortikoid tedavisi sonrası düzelmesi durumunda tanı kuvvetle muhtemeldir.

■ Siklik nötropeni: Çocuklarda ve erişkinlerde görülür. Ay içinde bir hafta süren ağır nötropeni periyodları ile karakterlidir. Birbirini takip eden 3-5 gün içinde mutlak nötrofil sayısı 500/mikroL olmalıdır. Bu bulgu TRAPS'da görülmez.<sup>7</sup>

## TEDAVİ

Tedavinin amacı semptomları kontrol etmek, atakların tekrarını önlemek, özellikle sistein mutasyonu olanlarda amiloidozis riskini azaltmaktır.

FMF'den farklı olarak TRAPS kolşisine zayıf cevap verir. Özellikle, yeni biyolojik antiinflatuar ajanlar hastalığı kontrolde kullanılır.

### ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR

Ateş, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAIDs)'a cevap verse de, atak sırasında görülen diğer klinik bulguların düzelmesi için glikokortikoidleri kullanmak gerekir. TRAPS tanısı kesin olarak konmuş ve tipik atakları olan hastalarda oral glikokortikoid (prednizon) 1 mg/kg'la başlanıp yavaş yavaş azaltılıp 7-10 gün sonra kesilir.<sup>7</sup>

### ANTİ-TNF TEDAVİ

Etanersept 50 mg sc haftada bir. Paradoksik olarak infliksimab hastalığı alevlendirir, kullanmaktan kaçınılmalıdır.

### ANAKİNRA

IL-1 res antagonisti. IL-1 bu hastalıkta santral rol oynar. IL-1 res antagonisti 'etanersept' kullanılmasına rağmen tekrarlayan atakları olan hastalara verilebilir.

### CANAKİNUMAB

IL-1 betaya karşı monoklonal antikor.<sup>6,7</sup>

## KAYNAKLAR

- Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghil PJ. Familial Hibernian fever. *Q J Med* 1982;51:469-80.
- Koyfman A, Lovallo E, Hazen MM, Chiang VW. A taste of periodic fever syndromes. *Pediatric Emerg Care* 2013;29(7):842-8; quiz 849-51.
- Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EURO-TRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73(12):2160-7.
- Mulley J, Saar K, Hewitt G, Rüschenndorf F, Phillips H, Colley A, et al. Gene localization for an autosomal dominant familial periodic fever to 12p13. *Am J Hum Genet* 1998;62(4):884-9.
- Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43(2):227-53.
- Goldbach-Mansky R, Almedia de Jesus A, McDermott M, Kastner DL. Monogenic autoinflammatory diseases. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier Ltd; 2015. p.1371-89.
- Nigrovic P, Stiehm ER, Kaplan S, TePas E. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). In: Post TW, ed. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Access8)
- Dodé C, André M, Bienvenu T, Hausfater P, Pêcheux C, Bienvenu J, et al. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46(8):2181-8.
- Cantarini L, Lucherini OM, Brucato A, Barone L, Cumetti D, Iacoponi F, et al. Clues to detect tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis: results of a multicentre study. *Clin Res Cardiol* 2012;101(7):525-31.
- Hull KM, Wong K, Wood GM, Chu WS, Kastner DL. Monocytic fasciitis: a newly recognised clinical feature of tumor necrosis factor receptor dysfunction. *Arthritis Rheum* 2002; 46(8):2189-94.
- Toro JR, Aksentijevich I, Hull K, Dean J, Kastner DL. Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol* 2000;136(12):1487-94.
- Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(5):349-68.
- Aksentijevich I, Galon J, Soares M, Mansfield E, Hull K, Oh HH, 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(2):301-14.