



Maladies Auto-Inflammatoires pratiques  
Montpellier, 4 Septembre 2009

# La plus atypique: TRAPS

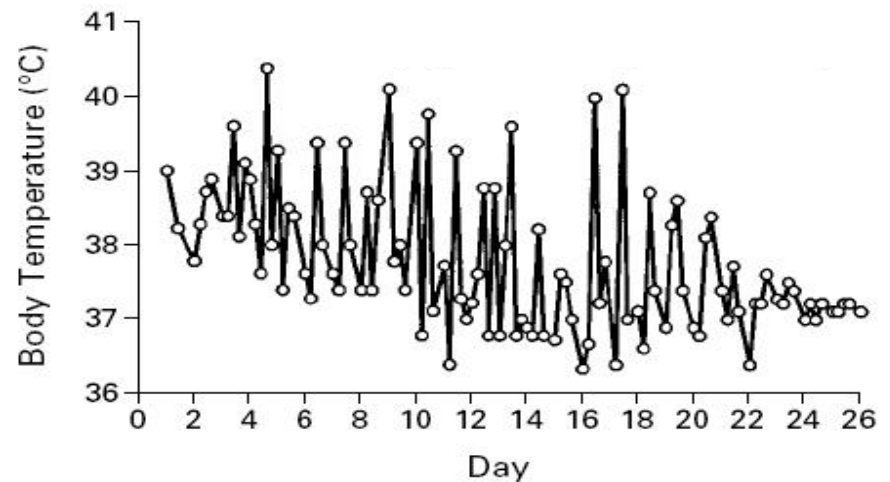
Laura Obici  
[l.obici@smatteo.pv.it](mailto:l.obici@smatteo.pv.it)



Centre pour l'Amylose  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo  
Pavia, Italie

# TNF-receptor associated periodic syndrome

- Transmission autosomique dominante
- Tous les groupes ethniques
- Fièvre de durée prolongée, de 7 à 28 jours
- Âge de début très variable
  
- Douleurs abdominales (> 90%)
- Myalgies
- Lésions cutanées
- Arthralgies diffuses
- Douleurs thoraciques (40%)
- Céphalée
- Amylose AA en 10-25% des patients



Drenth and van der Meer. NEJM 2001

# Lésions cutanées

---

- Dans 85% des patients; plus souvent aux membres et au tronc
- Plaques érythémateuses de plusieurs centimètres
- Migration de la racine aux extrémités des membres
- Infiltrat lymphocytaire et monocytaire périvasculaire et interstitiel
- Œdème péri-orbitaire



# Myalgies

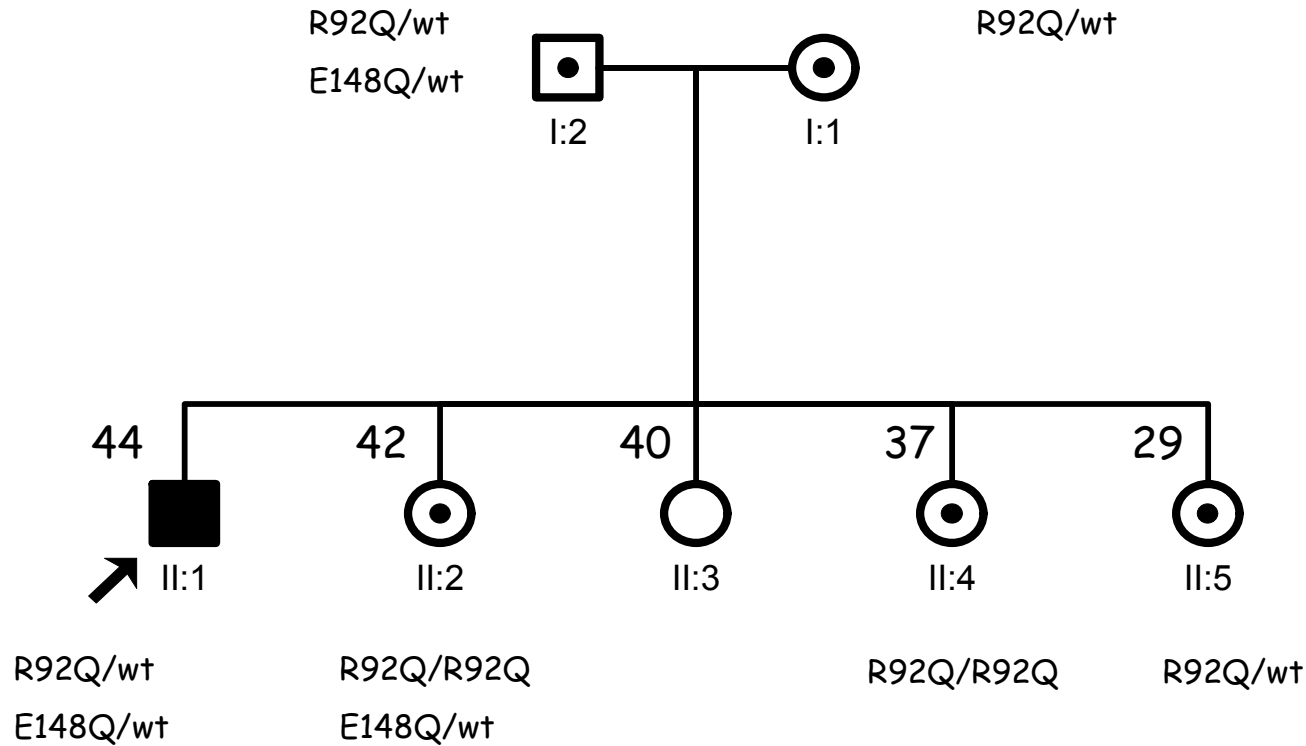
---

- Très fréquentes et caractéristiques du TRAPS
- Associées aux lésions cutanées migratoires
- Enzymes musculaires normales
- Infiltrat monocytaire dans  
les couches sous-cutanées et  
les fascias, épargnant les  
fibres musculaires





# R92Q, une véritable mutation ou un polymorphisme?



Mutation R92Q dans un famille sarde

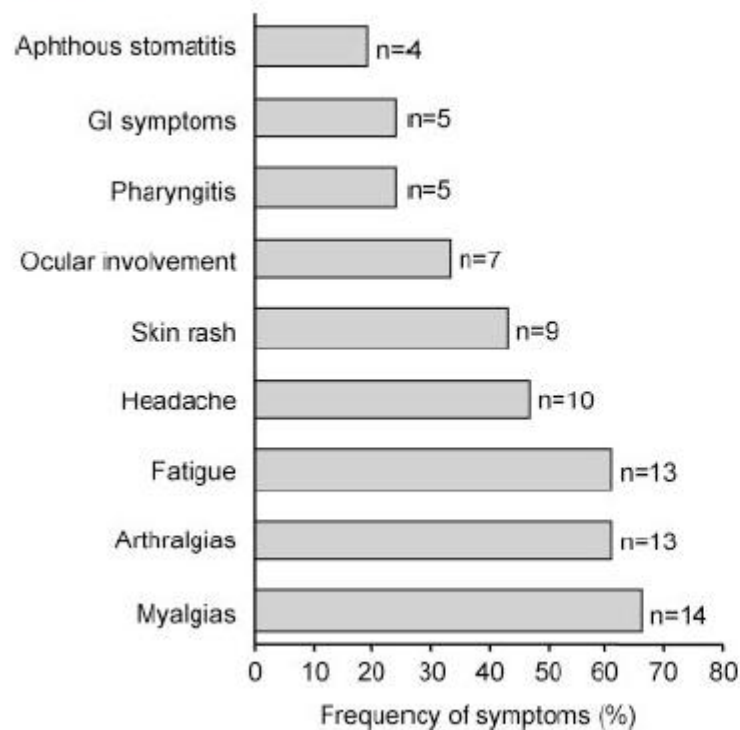
# TRAPS R92Q et sclérose multiple

## Multiple sclerosis and the TNFRSF1A R92Q mutation

Clinical characteristics of 21 cases

Kumpfel et al. Neurology 2008

**Figure** Frequency of TRAPS symptoms



**Table 2** Side effects of disease-modifying therapies

DMT	Side effects
Glatiramer acetate, n = 4	Urticaria-like rash, periorbital edema, lymphadenopathy, fever
IFN, n = 9	Severe FLS with chills, arthralgias and myalgias • 24 h up to several days after injection, severe fatigue, depression
Natalizumab, n = 4	Nausea, laryngopharyngitis, severe fatigue, myalgias, erythema, depression, all for • 1 day up to 1 week after infusion
Mitoxantrone, n = 3	Recurrent severe infections without significant leukopenia (pneumonia, abscess, severe GI side effects)

# Traitement du TRAPS

---

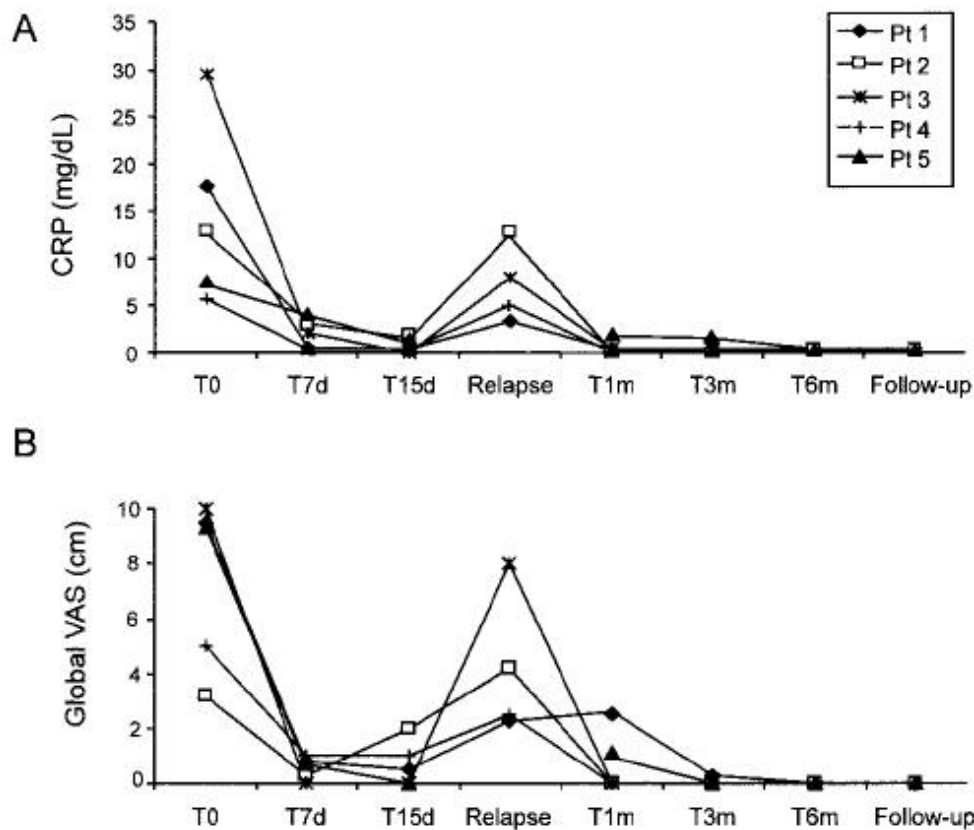
- Colchicine: pas d'effet
- Corticostéroïdes: très bonne réponse aux poussées
- Anti-TNF: **Etanercept**
  - réponse clinique dans plusieurs cas, inefficace dans autres
  - régression du syndrome néphrotique et stabilité du dommage causé par l'amylose AA (Drewe et al. NEJM 2000)
  - la réponse persiste après la transplantation rénale (Drewe et al. Rheumatology 2007)

**Infliximab**: action pro inflammatoire  
(Nedjai et al. Arthritis and Rheum 2009)



# Traitement du TRAPS: anti-IL-1

Contrôle rapide et persistant des accès et des marqueurs sériques de l'inflammation avec **anakinra**



# Madame XX, âgée de 37 ans

---

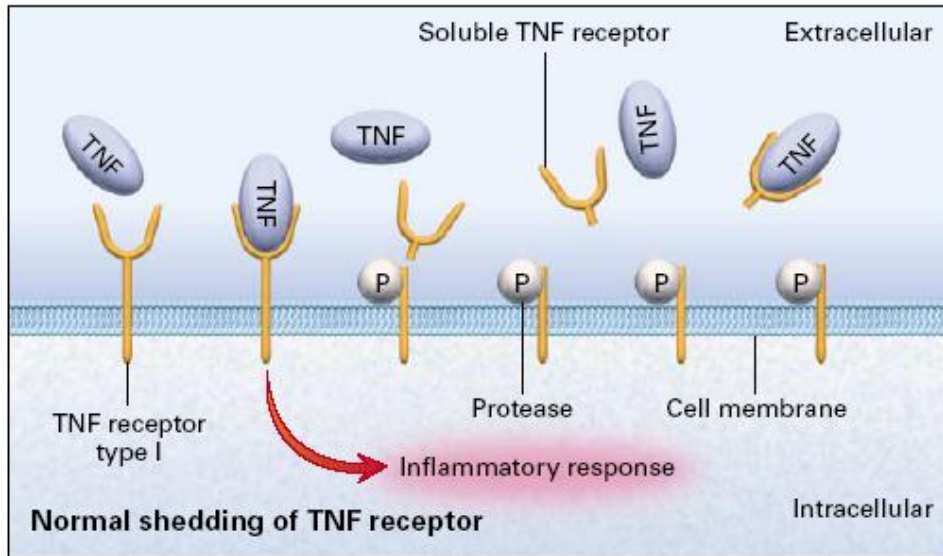
- Histoire familiale: la mère est dialysée dès l'âge de 57 ans; la soeur aînée a manifesté une insuffisance rénale terminale à l'âge de 33 ans: biopsie rénale démontrant amylose AA.
- Pendant l'enfance, arthralgies périodiques associées à des douleurs abdominales, sans fièvre, de durée d'une semaine à peu près. Marqueurs sériques d'inflammation toujours très élevés. Appendicectomie à l'âge de 24 ans.
- Colchicine pendant huit ans, sans amélioration; *MEFV* négatif
- 2007, après la deuxième grossesse: protéinurie néphrotique; biopsie rénale: amylose AA
- Avril 2008: Protéinurie 8.15 g/24 heures; SAA 205 mg/L
- Diagnostic génétique: *TNFRSF1A Cys52Tyr*
- Prednisone 12.5 mg/jour : SAA 205 → 37 mg/L  
protéinurie 8.15 → 1.09 g/24 heures

# Monsieur XY, âgé de 31 ans

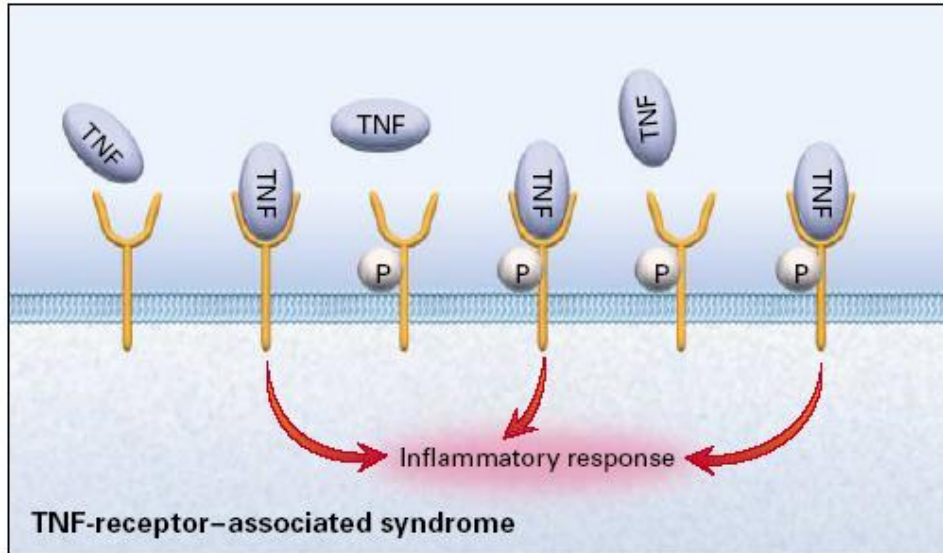
---

- Histoire familiale: rien à rapporter
- Pendant l'enfance, récurrence de tonsillites
- A partir de l'âge de 21 ans, accès de fièvre, durée de quatre/six semaines, deux fois par an (principalement en automne et au printemps), myalgies, douleurs articulaires, adénomégalies)
- Marqueurs sériques d'inflammation toujours très élevés aux poussées, normales ou peu élevés pour le reste
- Mai 2008: *TNFRSF1A Pro46Leu*
- Prednisone aux accès: réponse immédiate
- Après un an, les poussées sont devenue plus fréquentes, nécessitant d'un traitement continue (6.25 mg par jour)

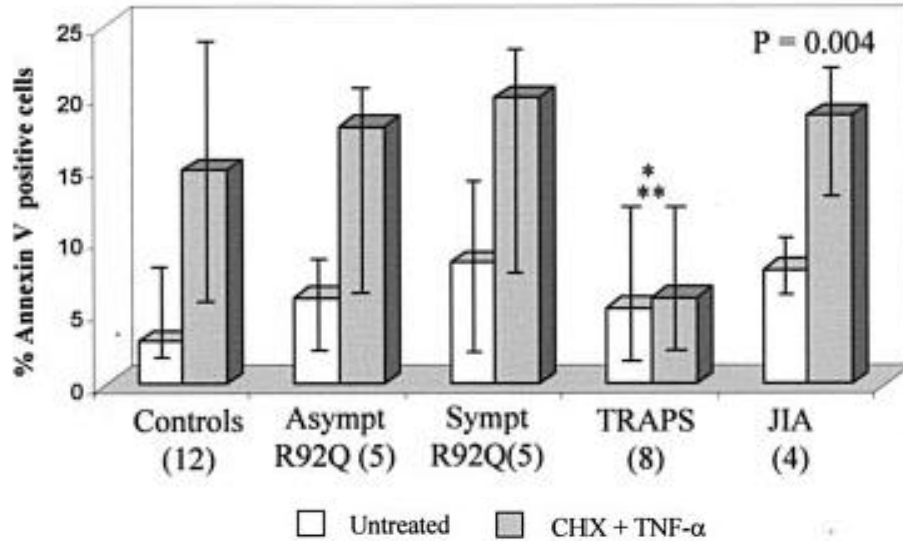
# Mécanismes moléculaires du TRAPS



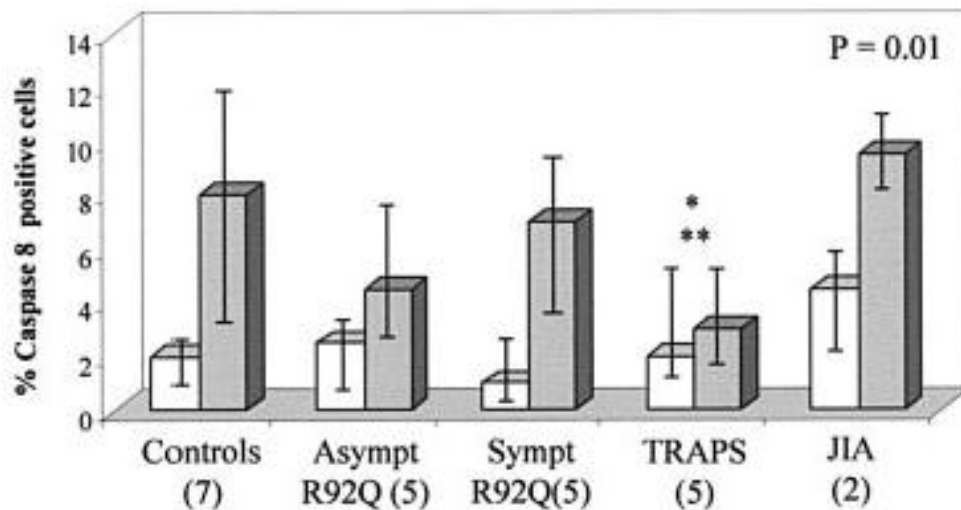
Défaut de clivage de la forme soluble du récepteur



# Mécanismes moléculaires du TRAPS

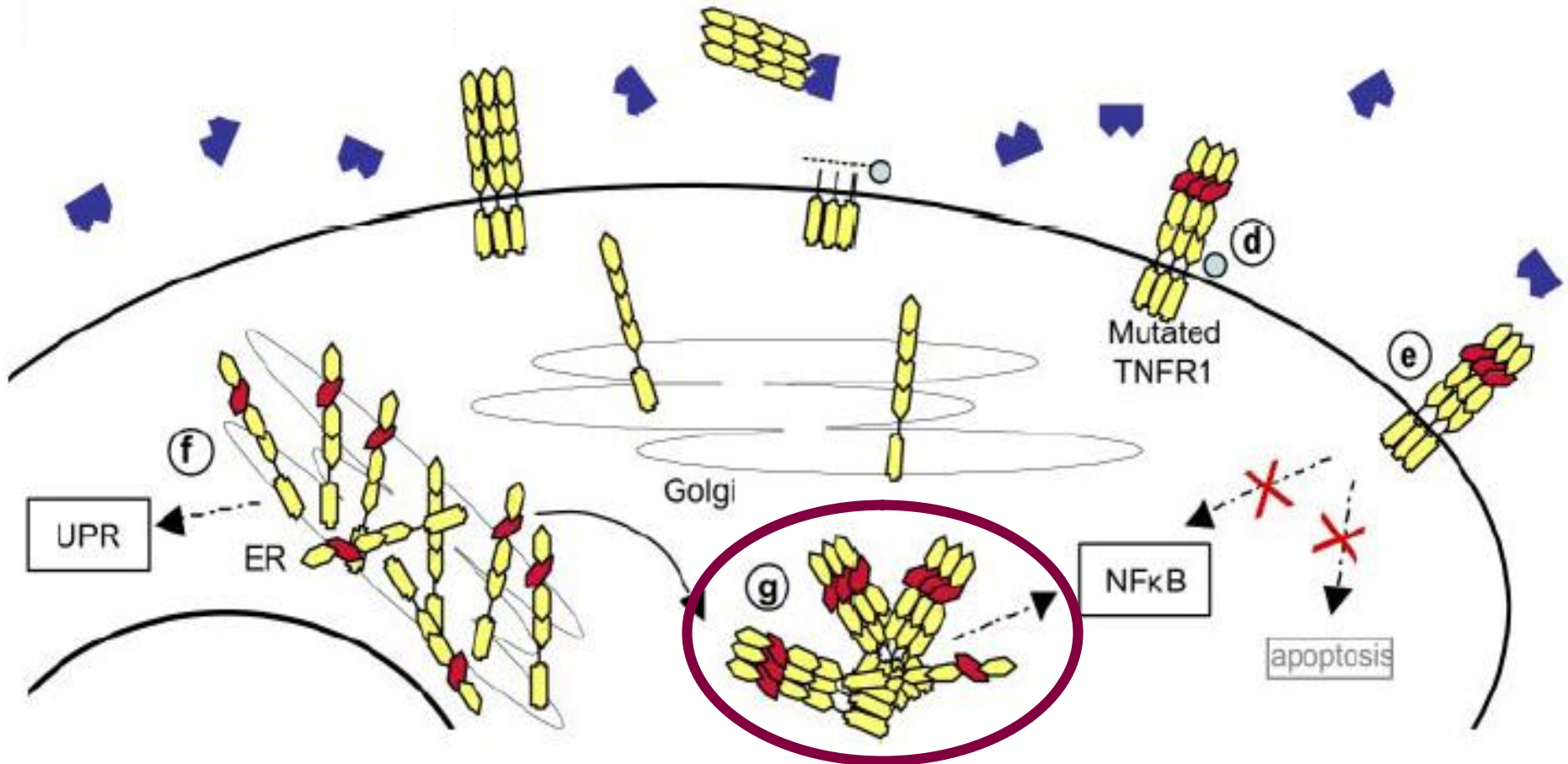


Résistance des polynucléaires à l'apoptose induite par le TNF



# Mécanismes moléculaires du TRAPS

Aggregation de mutants du TNFRI dans le cytosol, résultant dans l'activation de signaux pro inflammatoires **indépendants** du ligand





Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo and University of Pavia



## Amyloid Research and Treatment Center

*Vittorio Bellotti*  
*Vittorio Perfetti*  
*Laura Obici*  
*Giovanni Palladini*  
*Francesca Lavatelli*  
*Paola Russo*  
*Mario Nuvolone*  
*Laura Verga*  
*Monica Stoppini*  
*Irene Zorzoli*  
*Palma Mangione*  
*Sofia Giorgetti*  
*Simona Casarini*  
*Simona Donadei*  
*Silvia Gabba*  
*Sara Marini*  
*Alberto Bovera*

