

La mutación R92Q del gen *TNFRSF1A* se asocia con manifestaciones extra-intestinales en la enfermedad de Crohn

Manuel Álvarez-Lobos^{1,2}, Juan I. Arostegui³, Miquel Sans¹,
Dolors Tassies⁴, Susana Plaza³, Joan C. Reverter⁴,
Josep M. Piqué¹, Jordi Yagüe³ y Julián Panés¹

¹Departamento de Gastroenterología, Hospital Clínico, Barcelona, España.

²Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

³Departamento de Inmunología, Hospital Clínico, Barcelona, España.

⁴Departamento de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínico, Barcelona, España.

Recibido: 24 de abril de 2011
Aceptado: 08 de agosto de 2011

Este trabajo recibió apoyo del Ministerio de Ciencia y Tecnología, el Ministerio de Sanidad y Consumo de España; y FONDECYT N° 1100971 de Chile.

Correspondencia a:

Dr. Manuel Álvarez-Lobos,
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcoleta 367,
Santiago, Chile
Tel: +56-2-3543820
Fax: +56-2-6397780
E-mail: alvarezl@med.puc.cl

The *TNFRSF1A* gene R92Q mutation is associated with extra-intestinal manifestations of Crohn's disease

It has been suggested that the R92Q mutation of the tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (*TNFRSF1A*) gene may be implicated in different inflammatory disorders. The aim of this study was to establish the role of this mutation as a determinant of Crohn's disease (CD) susceptibility and/or clinical phenotype. One hundred and sixty-five CD patients and 203 healthy controls were prospectively included. The frequency of individuals carrying the R92Q mutation was similar between CD patients (4.24%) and controls (4.43%) (OR: 0.95; 95% CI = 0.34-2.62). In the genotype-phenotype evaluation, the univariate analysis showed that extra-intestinal manifestations were positively associated with the presence of R92Q mutation ($p = 0.025$; OR: 5.56; 95% CI = 1.04-29.6). In the multivariate analysis, presence of R92Q mutation was independently associated to extra-intestinal manifestations of CD, specially cutaneous manifestations ($p = 0.02$; OR: 5.17, 95% CI = 1.07-24.8). The R92Q mutation of *TNFRSF1A* gene is not a determinant of CD susceptibility, but contributes to the appearance of extra-intestinal manifestations of the disease.

Key words: Crohn's disease; inflammatory bowel disease, extra-intestinal manifestations, genotype-phenotype, R92Q, *TNFRSF1A* gene.

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es una condición genética compleja, caracterizada por episodios de inflamación intestinal asociado frecuentemente a manifestaciones extra-intestinales¹⁻⁴. En los últimos años se han hecho avances importantes para esclarecer su fisiopatología, incluida la identificación de genes determinantes de susceptibilidad y/o de manifestaciones clínicas de la EC⁵⁻¹⁰. Una creciente y significativa evidencia indica que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), una citoquina pro-inflamatoria, podría tener incidencia sobre la patogénesis de la EC, afectando la presentación clínica de la enfermedad, incluidas las manifestaciones extra-intestinales¹¹⁻¹⁵. La terapia que bloquea el TNF- α ha demostrado ser eficaz en mejorar las lesiones inflamatorias del intestino^{3,16-18}, así como las manifestaciones extra-intestinales de la enfermedad^{19,20}. El TNF- α ejerce sus efectos biológicos después de unirse a su principal receptor de membrana denominado TNFR1. El TNFR1 es codificado

por el gen de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral 1A (*TNFRSF1A*)^{21,22}, cuya ubicación se ha previamente identificado como un *locus* de susceptibilidad para las enfermedades inflamatorias intestinales, localizado en el cromosoma 12p¹. Por lo tanto, es factible que las variantes genéticas comunes del gen *TNFRSF1A* pudieran tener un papel en la susceptibilidad y/o fenotipo de la EC. Dos estudios recientes sugieren que polimorfismos comunes de *TNFRSF1A* se asocian con susceptibilidad de EC y/o presentación clínica de la enfermedad^{23,24}.

El gen *TNFRSF1A* ha sido identificado como el responsable de una enfermedad autoinflamatoria sistémica hereditaria denominada TRAPS (*TNF receptor-associated periodic syndrome* o síndrome periódico asociado al receptor del TNF) [MIM 142680]²⁵. El síndrome TRAPS se caracteriza por episodios largos y recurrentes de inflamación sistémica, incluidos síntomas gastrointestinales. La terapia anti-TNF también ha demostrado alta eficacia en el tratamiento de pacientes con TRAPS²⁵⁻²⁹. Es interesante que la

mutación R92Q (Arg-92-Gln) es la variante genética más común entre pacientes con trastornos autoinflamatorios compatible con TRAPS. Los pacientes con esta variante tienen una presentación clínica más heterogénea que los pacientes con otras mutaciones²⁹. A pesar de que la mutación R92Q ha sido identificada en individuos sanos, estudios recientes sugieren que esta mutación también podría contribuir a la susceptibilidad frente a otras condiciones inflamatorias, como artritis reumatoide²⁹, arterosclerosis³⁰, o síndrome de Behçet³¹. Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio fue determinar si la mutación R92Q del gen *TNFRSF1A* está implicada en la susceptibilidad a EC y/o si pudiese actuar como un gen que modifica el fenotipo.

Pacientes y Métodos

Pacientes y controles

Ciento sesenta y cinco pacientes con EC, caucásicos hispanos no relacionados (89 hombres y 76 mujeres, edad promedio $33,9 \pm 14,9$ años), que asisten a un centro de referencia en enfermedad inflamatoria intestinal en España, fueron incluidos de manera prospectiva en este estudio. Además, 203 sujetos caucásicos no relacionados, sanos y donantes de sangre, pareados por sexo y edad, fueron estudiados como controles. El diagnóstico de EC se basó en criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos estándar³². Los datos clínicos se obtuvieron prospectivamente y fueron registrados en la base de datos de la unidad. La edad de inicio, localización y comportamiento de la EC fueron categorizados de acuerdo a la clasificación de Montreal³³. Las manifestaciones extra-intestinales se clasificaron como cutáneas, oculares, articulares, hepáticas y otras. El promedio de seguimiento fue $7,2 \pm 6,0$ años con una media de 5,8 años. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio, luego de que el proyecto fue aprobado por el comité de ética local. El estudio fue desarrollado de acuerdo a los principios establecidos en la declaración de Helsinki.

Extracción de ADN y detección de mutación gen *TNFRSF1A*

En todos los pacientes se extrajo ADN genómico a partir de muestras de sangre completa, usando *QIAmp DNA Blood Mini Kit* (QIAGEN, Hilden, Alemania), siguiendo las instrucciones del fabricante. El exón 4 del gen *TNFRSF1A* y las regiones intrónicas flanqueantes fueron amplificadas mediante reacción de polimerasa en cadena (PCR), usando *primers* intrónicos específicos y condiciones previamente publicadas²⁵. Los productos de PCR fueron purificados con el *QIAquick PCR Purification Kit* (QIAGEN, Hilden, Alemania), y secuenciados bidireccionalmente por fluorescencia

usando un *ABI BigDye Terminators v1.1 Cycle Sequencing Kit* (Foster City, CA, EE.UU.) y corridos en un secuenciador automático ABI 3100. Los investigadores que determinaron los genotipos desconocían las características clínicas de los pacientes.

Métodos estadísticos

Las variables continuas se expresaron como promedio $\pm$ desviación estándar, y fueron comparadas usando el *test* de Student. Las variables categóricas fueron comparadas usando el *test* de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según fuera necesario. Las variables que alcanzaron un valor P significativo en el análisis univariado fueron ingresadas al análisis multivariado de regresión logística. Se consideró un valor menor de 0,05 para indicar una diferencia estadísticamente significativa. El análisis se llevó a cabo usando el software para análisis estadístico StatView (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE.UU.).

Resultados

La mutación R92Q en pacientes con EC y controles

La frecuencia de la mutación R92Q fue similar en pacientes con EC (7/165; 4,24%) y en los controles (9/203; 4,43%; OR 0,95; 95% CI: 0,34-2,62) (Tabla 1). La frecuencia del alelo R92Q fue 2,12% y 2,21%, respectivamente. No se encontró ningún paciente con genotipo R92Q/R92Q.

Características demográficas de los pacientes con EC de acuerdo a su condición de portadores de la mutación R92Q

La Tabla 2 indica las características demográficas de los pacientes con EC categorizados como portadores o no-portadores de la mutación R92Q. La edad al momento del diagnóstico de EC, la distribución por género, los antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la duración de la EC, y el hábito tabáquico fueron similares en ambos grupos de pacientes (Tabla 2).

Tabla 1. Frecuencia de la mutación R92Q en pacientes EC y controles

Genotipo	Pacientes EC (n = 165) n (%)	Controles (n = 203) n (%)
wt/wt	158 (95,7)	194 (95,5)
R92Q/wt	7 (4,2)*	9 (4,4)*
R92Q/R92Q	0	0

*p = 0,92 para pacientes EC *versus* controles. EC = Enfermedad de Crohn; wt = *wild type*.

Artículo Original

Tabla 2. Características demográficas de pacientes EC de acuerdo a la mutación R92Q

	Portadores R92Q (n: 7)	No-portadores R92Q (n: 158)	Valor p
Mujeres, n (%)	6 (85,7)	70 (44,3)	NS
Duración de la enfermedad, meses	74,8 ± 37,9	88,2 ± 73,4	NS
Antecedentes familiares de EII	0	18 (11,3)	NS
Fumadores, n (%)	3 (42,8)	66 (41,7)	NS
Edad al diagnóstico de EC, años	32,8 ± 17	31,9 ± 14,4	NS

EC = Enfermedad de Crohn. EII = Enfermedad inflamatoria intestinal. NS = No significativo.

Tabla 3. Características clínicas de pacientes EC de acuerdo a la mutación R92Q

	Portadores R92Q (n: 7)	No-portadores R92Q (n: 158)	Valor p
Localización de la EC, n (%)			
- Íleon terminal	3 (42,8)	52 (32,9)	NS
- Colon	2 (28,5)	37 (23,4)	NS
- Íleon-colon	2 (28,5)	53 (33,5)	NS
- Tracto digestivo superior	0	16 (10,1)	NS
Comportamiento de la EC, n (%)			
- Penetrante	4 (57,1)	63 (39,8)	NS
- Estenosante	2 (28,5)	26 (16,4)	NS
- Inflamatoria	1 (14,2)	69 (43,6)	NS
Manifestaciones extra-intestinales, n (%)			
- Cutáneas	5 (71,4)	49 (31,0)	0,02
- Oculares	3 (42,8)	20 (12,6)	0,02
- Articulares	1 (14,2)	8 (5,0)	NS
- Hepáticas	3 (42,8)	29 (18,3)	NS
- Hepáticas	0	2 (1,2)	NS
- Otras	0	6 (3,7)	NS

EC = Enfermedad de Crohn. NS = No significativo.

Tabla 4. Gravedad de la EC de acuerdo a la mutación R92Q

	Portadores R92Q (n: 7)	No-portadores R92Q (n: 158)	Valores p
Dependiente de esteroides, n (%)	4 (57,1)	52 (32,9)	NS
Terapia inmunosupresora, n (%)	4 (57,1)	69 (43,6)	NS
Cirugía intestinal, n (%)	3 (42,8)	65 (41,1)	NS
Terapia anti-TNF, n (%)	3 (42,8)	28 (17,7)	NS

TNF = Factor de necrosis tumoral. NS = No significativo.

Características clínicas de la EC de acuerdo a la condición de portador de la mutación R92Q

El análisis univariado de las características clínicas en pacientes con EC de acuerdo a la mutación R92Q, mostró que sólo la presencia de manifestaciones extra-intestinales (OR 5,56; 95% CI: 1,04-29,6; $p = 0,025$), estaba asociada a la presencia de la mutación, mientras que otras características clínicas como la localización de la EC, o el patrón de comportamiento de la enfermedad fueron similares entre los portadores y no-portadores de esta mutación (Tabla 3).

Entre las manifestaciones extra-intestinales, el compromiso cutáneo fue más prevalente en pacientes con EC portadores de la mutación R92Q en comparación con aquellos que no presentaban la mutación (3/7 [42%] vs 20/158 [12%]; OR 5,17; 95% CI = 1,07-24,8; $p = 0,02$) (Figura 1). No obstante, la mayoría de los pacientes con manifestaciones extra-intestinales no portaban la mutación R92Q (49/54 [90%]).

Gravedad de EC de acuerdo a la condición de portador de R92Q

La gravedad de la enfermedad se estimó como la presencia de un curso corticodependiente en cualquier momento posterior al diagnóstico de EC, la necesidad de inmunosupresores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato), terapia anti-TNF, o cirugía. Como se observa en la Tabla 4, la prevalencia de dichos indicadores de gravedad de la enfermedad fue similar en pacientes con EC, portadores o no-portadores de la mutación R92Q.

Asociación de la mutación R92Q con manifestaciones extra-intestinales de la EC

Se realizó un análisis multivariado, en el cual la presencia de manifestaciones extra-intestinales fue

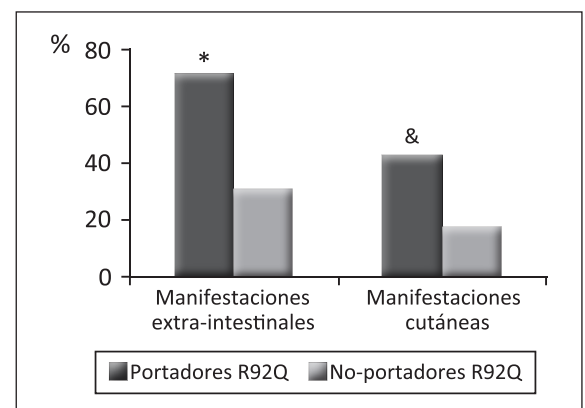


Figura 1. Frecuencia de manifestaciones extra-intestinales y cutáneas en portadores y no-portadores de la R92Q. *OR 5,56; 95% CI = 1,04-29,6; $p = 0,02$, para manifestaciones extra-intestinales &OR 5,17; 95% CI = 1,07-24,8; $p = 0,02$, para manifestaciones cutáneas.

ingresada como variable dependiente, y las características demográficas, clínicas y la gravedad de la enfermedad fueron ingresadas como variables independientes en el análisis de regresión logística. La mutación R92Q (OR 6,66; 95% CI = 1,12-39,5) y el uso de infliximab (OR 2,53; 95% CI = 1,05-6,06) fueron las únicas dos variables asociadas independientemente a la presencia de manifestaciones extra-intestinales de EC.

Discusión

Debido a que la interacción entre TNF- α y TNFR1 pudiera jugar un papel esencial en la patogénesis de la respuesta inflamatoria, el estudio de las implicancias de variantes genéticas comunes dentro de estos genes, era necesario, en especial en un trastorno inflamatorio como es la EC. Este es el primer estudio que evalúa la implicancia de la mutación más frecuente del gen *TNFRSF1A*, denominada R92Q, en una cohorte de pacientes con EC en la susceptibilidad o fenotipo de la enfermedad.

A pesar de que la mutación R92Q presenta una alta frecuencia alélica en pacientes con diferentes trastornos inflamatorios en que el TNF- α tiene una importante participación, como artritis reumatoide o enfermedad de Behçet^{29,31}, nuestros resultados indican claramente que esta mutación no es determinante de susceptibilidad de EC. Estudios previos sugieren que las mutaciones del gen *TNFRSF1A*, que afectan residuos de aminoácidos localizados en dominios extracelulares del TNFR1 producirían una alteración en el corte del receptor, lo que llevaría a una persistente traducción de señales al momento de la unión de TNF- α a su receptor^{25,29}. Sin embargo, este trabajo muestra que la mutación R92Q no representa un factor universal que contribuya a la susceptibilidad de condiciones inflamatorias poligénicas mediadas por el TNF- α , como es la enfermedad de Crohn.

A pesar de que la mayoría de los pacientes con EC con manifestaciones extra-intestinales no portaban la mutación R92Q, nuestro estudio reveló una relación entre esta mutación y la aparición de manifestaciones extra-intestinales, particularmente lesiones cutáneas. La razón de esta asociación no es evidente en primera instancia, pero puede estar relacionada con la observación que los pacientes con TRAPS, portadores de la mutación R92Q, manifiestan una presentación más atípica en comparación con aquellos pacientes que portan otras mutaciones en el gen *TNFRSF1A*. Particularmente, los pacientes con TRAPS portadores de

la mutación R92Q presentan manifestaciones cutáneas polimórficas^{26,29,34}. Estos hallazgos también sugieren que otros genes involucrados en las vías inflamatorias podrían estar implicados en la ocurrencia de manifestaciones extra-intestinales en pacientes de EC. En esta línea, un estudio reveló que los pacientes con EC, portadores del polimorfismo -308A dentro de la zona de la región promotora del gen del TNF- α , presentaron una frecuencia más alta de manifestaciones extra-intestinales comunes de la EC, como artritis¹⁵.

En general, estos resultados indican que la mutación R92Q no es determinante de susceptibilidad en EC, pero podría contribuir con la aparición de manifestaciones extra-intestinales de la enfermedad, especialmente las cutáneas. Estos datos abordan el papel de las mutaciones del *TNFRSF1A* en la determinación de heterogeneidad clínica en pacientes EC y también, promueven la búsqueda de variantes comunes dentro de los genes implicados en las vías de señales inflamatorias como determinantes de manifestaciones extra-intestinales de la EC.

Resumen

Se ha sugerido que la mutación R92Q del gen de la super-familia del receptor del factor de necrosis tumoral 1A (*TNFRSF1A*) podría estar relacionada con diversos trastornos inflamatorios. El objetivo de este estudio fue determinar el papel de esta mutación como factor determinante de la susceptibilidad y/o fenotipo clínico de la enfermedad de Crohn (EC). Ciento sesenta y cinco pacientes con EC y 203 controles sanos fueron incluidos de manera prospectiva. La frecuencia de individuos portadores de la mutación R92Q fue similar entre los pacientes con EC (4,24%) y los controles (4,43%) (OR: 0,95; 95% IC = 0,34-2,62). En la evaluación genotipo-fenotipo, el análisis univariado indicó que las manifestaciones extra-intestinales estaban relacionadas con la presencia de la mutación R92Q ($p = 0,025$; OR: 5,56; 95%IC = 1,04-29,6). En el análisis multivariado, la presencia de la mutación R92Q estuvo relacionada de manera independiente con las manifestaciones extra-intestinales de la EC, especialmente manifestaciones cutáneas ($p = 0,02$; OR: 5,17, 95%IC = 1,07-24,8). La mutación R92Q del gen *TNFRSF1A* no es un factor determinante de susceptibilidad a EC, pero contribuye a la aparición de manifestaciones extra-intestinales de la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, manifestaciones extra-intestinales, genotipo-fenotipo, R92Q, gen *TNFRSF1A*.

Artículo Original

Referencias

- 1.- Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003; 24: 521-36.
- 2.- Orchard TR. Extraintestinal manifestations: Skin, Joints and Mucocutaneous Manifestations, in Satsangi J, Sutherland LR (eds): *Inflammatory bowel disease*. London, 2003; 669-84.
- 3.- Blumberg R, Cho J, Lewis J, Wu G. Inflammatory bowel disease: and update on the fundamental biology and clinical management. *Gastroenterology* 2011; 140: 1701-3.
- 4.- Sans M, Castells A. Ulcerative colitis and Crohn's disease genetics: more similar than we thought? *Gastroenterology* 2008; 135: 1796-8.
- 5.- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-6.
- 6.- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
- 7.- Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, Amos CI, Huang Q, Gu X, et al. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn's disease. *Nat Genet* 2004; 36: 471-5.
- 8.- Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1704-12.
- 9.- Fiocchi C. Susceptibility genes and overall pathogenesis of inflammatory bowel disease: where do we stand? *Dig Dis* 2009; 27: 226-35.
- 10.- Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 1118-25.
- 11.- Reinecker HC, Steffen M, Witthoef T, Pflueger I, Schreiber S, MacDermott RP, et al. Enhanced secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 174-81.
- 12.- Dionne S, Hiscott J, D'Agata I, Duhaime A, Seidman EG. Quantitative PCR analysis of TNF-alpha and IL-1 beta mRNA levels in pediatric IBD mucosal biopsies. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1557-66.
- 13.- Negoro K, Kinouchi Y, Hiwatashi N, Takahashi S, Takagi S, Satoh J, et al. Crohn's disease is associated with novel polymorphisms in the 5'-flanking region of the tumour necrosis factor gene. *Gastroenterology* 1999; 117: 1062-8.
- 14.- Louis E, Peeters M, Franchimont D, Seidel L, Fontaine F, Demolin G, et al. Tumour necrosis factor (TNF) gene polymorphism in Crohn's disease (CD): influence on disease behaviour? *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 64-8.
- 15.- González S, Rodrigo L, Martínez-Borra J, López-Vázquez A, Fuentes D, Nino P, et al. TNF-alpha -308 A promoter polymorphism is associated with enhanced TNF-alpha production and inflammatory activity in Crohn's patients with fistulizing disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1101-6.
- 16.- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumour necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
- 17.- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
- 18.- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
- 19.- Lawrance IC. Infliximab in the management of the extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1332-3.
- 20.- Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int* 2005; 25: 406-10.
- 21.- Paleolog EM, Delasalle SA, Buurman WA, Feldmann M. Functional activities of receptors for tumour necrosis factor-alpha on human vascular endothelial cells. *Blood* 1994; 84: 2578-90.
- 22.- Ferrero E, Zocchi MR, Magni E, Panzeri MC, Curnis F, Rugarli C, et al. Roles of tumour necrosis factor p55 and p75 receptors in TNF-alpha-induced vascular permeability. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 281: C1173-9.
- 23.- Waschke KA, Villani AC, Vermeire S, Dufresne L, Chen TC, Bitton A, et al. Tumour necrosis factor receptor gene polymorphisms in Crohn's disease: association with clinical phenotypes. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1126-33.
- 24.- Pierik M, Vermeire S, Steen KV, Joossens S, Claessens G, Vlietinck R, et al. Tumour necrosis factor-alpha receptor 1 and 2 polymorphisms in inflammatory bowel disease and their association with response to infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 303-10.
- 25.- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, 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.
- 26.- Aganna E, Aksentijevich I, Hitman GA, Kastner DL, Hoepelman AI, Posma FD, et al. Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) in a Dutch family: evidence for a *TNFRSF1A* mutation with reduced penetrance. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 63-6.
- 27.- Aksentijevich I, Galon J, Soares M, Mansfield E, Hull K, Oh HH, et al. The tumour-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: 301-14.
- 28.- Dode C, Andre M, Bienvenu T, Hausfater P, Pecheux C, Bienvenu J, et al. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic

- syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2181-8.
- 29.- Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine* 2002; 81: 349-68.
- 30.- Poirier O, Nicaud V, Garipey J, Courbon D, Elbaz A, Morrison C, et al. Polymorphism R92Q of the tumour necrosis factor receptor 1 gene is associated with myocardial infarction and carotid intima-media thickness-the ECTIM, AXA, EVA and GENIC Studies. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 213-9.
- 31.- Amoura Z, Dode C, Hue S, Caillat-Zucman S, Bahram S, Delpech M, et al. Association of the R92Q TNFRSF1A mutation and extracranial deep vein thrombosis in patients with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 608-11.
- 32.- Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 24: 2-6.
- 33.- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A: 5-36.
- 34.- Toro JR, Aksentijevich I, Hull K, Dean J, Kastner DL. Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: A novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1487-94.