



- REVISTA DE -

# MEDICINA DE LABORATORIO

## **Caso de fiebre y mialgias de larga evolución**

### **A case report of long evolution episodes of fever and myalgia**

10.20960/revmedlab.00209

04/29/2024

## **Caso de fiebre y mialgias de larga evolución**

### ***A case report of long evolution episodes of fever and myalgia***

Cristina Urrutia González

Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

Correspondencia: Cristina Urrutia González. Hospital Universitario de Navarra. C/ de Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona

Recibido: 19/02/2024

Aceptado: 28/04/2024

*Conflicto de interés: la autora declara no tener conflicto de interés.*

*Inteligencia artificial: la autora declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.*

## **INTRODUCCIÓN**

Se presenta el caso de un paciente varón de 42 años que es derivado a Medicina Interna desde su médico de Atención Primaria por una elevación mantenida de transaminasas con valores en torno a 100 U/L para la aspartato-aminotransferasa (AST) y 250 para la alanina-aminotransferasa (ALT) y creatina-cinasa en 2000 U/L en la analítica, junto con un cuadro de mialgias y febrícula de 10 años de evolución.

El paciente refiere que en 2008 comenzó un cuadro de mialgias de siete días de duración con predominio en los gemelos, la espalda y los muslos de carácter recurrente cada 15 días.

Asocia lesiones cutáneas en forma de roncha en la cara dorsal de la mano izquierda y artralgias generalizadas en hombros, codos, rodillas y muñecas, así como fatiga de predominio en bíceps y muslos. También presenta un cuadro mantenido de febrícula de hasta 38 °C.

## CASO CLÍNICO

A la vista de los síntomas se lleva a cabo una biopsia muscular en bíceps braquial que no presenta alteraciones, así como una resonancia magnética para descartar enfermedad de Pompe. Se lleva a cabo también un TAC abdominotorácico y un estudio genético para descartar fiebres periódicas y enfermedad de Gaucher.

Con el diagnóstico de presunción de espondiloartropatía se inicia tratamiento con prednisona de 30 mg, 5-ASA y metotrexato. Ante la falta de respuesta se incrementa la dosis.

Sin embargo, el informe de Genética en el estudio de fiebres periódicas recurrentes indica el hallazgo de una variante de significado incierto que merece especial mención: la variante p. (Arg92Gln) del gen *TNFRSF1A*. Esta variante se ha descrito en la literatura médica como una variante de baja penetrancia causante de un síndrome autoinflamatorio asociado al factor de necrosis tumoral. Conlleva la existencia de un fenotipo más leve en los pacientes portadores con respecto a los portadores de otras mutaciones y la ausencia de segregación intrafamiliar de esta variante de la enfermedad.

Gracias a este hallazgo el paciente es diagnosticado de síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS, del inglés *Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Syndrome*), refractario a tratamiento con esteroides. Por ello se comienza con un tratamiento de segunda línea con anakinra, tocilizumab y Etanercept, todos ellos con baja respuesta. Finalmente se le pauta canakinumab, al que tiene buena tolerancia. Tras el diagnóstico y el tratamiento las analíticas mejoran de forma parcial: disminuyen la aldolasa, de valores de 25 a 12 U/L; la CK, de 2000 a 1000 U/Ly; la ALT, a 149, y la AST, a 75 U/L.

## DISCUSIÓN

El síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral es un síndrome autoinflamatorio que forma parte de los trastornos autoinflamatorios, un grupo distinto de los trastornos reumáticos que cursa con la desregulación del sistema inmune innato.

Hasta su descripción como entidad propia, solo se conocían trastornos autoinflamatorios como la fiebre mediterránea familiar y el síndrome TRAPS de herencia dominante. En la actualidad se conocen más de 30 genes que originan enfermedades autoinflamatorias de herencia mendeliana.

Los pacientes presentan inflamación sistémica crónica o recurrente que afecta a distintos órganos y tejidos, como la piel, las articulaciones y los huesos, el tracto gastrointestinal, el hígado o los ojos.

El cuadro de presentación más habitual se caracteriza por episodios prolongados y recurrentes de fiebre, dolor abdominal o en el pecho, artralgias, mialgias y eritemas. La complicación más grave es el desarrollo de amiloidosis sistémica, que se manifiesta por síndrome nefrótico y proteinuria, que puede desembocar en un fallo renal.

Está causado por variantes en el gen *TNFRSF1A*, localizado en el cromosoma 12, que codifica al receptor 1 del factor de necrosis tumoral. Este gen comprende 10 exones codificantes que dan como resultado una proteína transmembrana de tipo II que, por procesamiento proteolítico, puede extinguirse y formar moléculas solubles similares a citoquinas.

Aunque el mecanismo causante de la enfermedad no está completamente claro se cree que se debe a la acumulación de proteínas mutantes, que conlleva un estrés del retículo endoplásmico y un aumento de la respuesta inflamatoria que llevan a la activación de distintos mecanismos inmunes.

Los nuevos criterios para el diagnóstico de este síndrome incluyen la confirmación de mutación en *TNFRSF1A* y al menos uno de los siguientes criterios: episodio de más de siete días de duración de mialgia, *rush* migratorio o edema periorbital. Sin embargo, también se han dado casos de TRAPS en los que no se ha confirmado la presencia de una mutación que lo cause.

Antiguamente este síndrome se trataba con inmunomoduladores como colchicina (efectiva en el caso de FMF), metotrexato o ciclosporina, con mínimos beneficios.

Los corticoesteroides a muy altas dosis consiguen reducir la inflamación; sin embargo, no son efectivos para prevenir el desarrollo de amiloidosis o para reducir la intensidad y la frecuencia de los ataques.

El primer inhibidor de TNF-alfa utilizado fue etanercept, que produce una disminución significativa de los síntomas, así como de la frecuencia y de la duración de los ataques. Además, también ha demostrado su eficacia en la prevención de amiloidosis en algunos pacientes. También se han utilizado otros, como adalimumab o infliximab, que, paradójicamente, han causado el empeoramiento en algunos pacientes.

Tocilizumab, un inhibidor de IL-6, también ha demostrado su eficacia en algunos pacientes no respondedores a inhibidores de TNF-alfa o IL-1. Anakinra, un antagonista recombinante del receptor de la interleucina 1, también ha demostrado la disminución de los marcadores de inflamación, así como de las complicaciones asociadas a la enfermedad.

Finalmente, canakinumab, un anticuerpo monoclonal anti IL 1beta, ha demostrado ser el mejor tratamiento para el síndrome de TRAPS, disminuyendo la actividad, previa teniendo la amiloidosis y disminuyendo la progresión del daño orgánico.

## **PUNTOS A RECORDAR**

- Las alteraciones analíticas que cursan con aumentos de CK y transaminasas deben estudiarse hasta llegar a un diagnóstico etiológico, ya que su demora puede disminuir la calidad y la esperanza de vida de los pacientes al no tener un diagnóstico y un tratamiento adecuados.
- En estas alteraciones (mialgias, febrícula o aumento de CK) se establece un diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Pompe, la enfermedad de Gaucher y las fiebres periódicas, para lo que el estudio genético constituye una herramienta fundamental.
- El TRAPS es una de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas más comunes y es importante su diagnóstico para evitar y prevenir la progresión del daño orgánico o la amiloidosis.
- Los fármacos biológicos que bloqueen mediadores inmunoespecíficos, como el TNF-alfa o la interleucina 1-beta, son efectivos. El canakinumab es el que mejor respuesta presenta.

### **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

1. Cudrici C, Deutch N, Aksentijevich I. Revisiting TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS): Current Perspectives. *Int J Mol Sci* 2020;21(9):3263. DOI: 10.3390/ijms21093263
2. Pettersson T, Kantonen J, Matikainen S, Repo H. Setting up TRAPS. *Ann Med* 2012;44(2):109-18. DOI: 10.3109/07853890.2010.548399