



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Caso clínico

Mutación p.RQ92 asociada a amiloidosis

Francisco José Nicolás-Sánchez^{a,*}, Juan Ignacio Aróstegui-Gorospe^b, Judit Pallarés-Quixal^c,
Francesc Josep Nicolás-Sarrat^a, Rosa María Sarrat-Nuevo^a, Ramon María Nogue Bou^a
y Pablo José Melgarejo-Moreno^a



^a Servicio de Medicina Interna, Hospital de Santa María, Lleida, España

^b Servei d'Immunologia, Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona, España

^c Servei de Anatomia Patològica, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de febrero de 2019

Aceptado el 3 de julio de 2019

On-line el 14 de agosto de 2019

Palabras clave:

p.RQ92

Amiloidosis

Síndrome periódico asociado al factor de necrosis tumoral

Keywords:

p.RQ92

Amyloidosis

Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome

R E S U M E N

La amiloidosis secundaria puede encontrarse en algunas enfermedades autoinflamatorias monogénicas. Presentamos el caso de un varón de 83 años sin antecedentes patológicos de interés. Tras detectarse una anemia ferropénica, se realizó una gastroscopia y la biopsia duodenal evidenció amiloidosis secundaria de tipo AA. El estudio de enfermedades autoinflamatorias reveló la variante heterocigota p.R92Q en el gen *TNFRSF1A*, siendo negativas las pruebas complementarias para otras causas de amiloidosis. En el síndrome TRAPS la amiloidosis secundaria puede asociarse a mutaciones que afectan a residuos cisteína, no habiéndose evidenciado su asociación con la variante p.R92Q.

La amiloidosis secundaria puede estar presente en individuos portadores de la variante p.RQ92, por lo que es importante su diagnóstico para intentar prevenir posibles complicaciones.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

p.RQ92 mutation associated with amyloidosis

A B S T R A C T

Secondary amyloidosis can be found in some monogenic autoinflammatory diseases. In this study we present an 83-year-old man with no relevant medical history who presented with iron deficiency anaemia. In the study, a gastroscopy was performed with duodenum biopsy showing secondary AA-type amyloidosis.

Genetic analyses of monogenic autoinflammatory diseases revealed the heterozygous p.R92Q variant in the *TNFRSF1A* gene, with negative results in the complementary tests for other causes of amyloidosis.

In TRAPS, secondary amyloidosis has usually been associated with mutations affecting cysteine residues, but until now no association has been demonstrated with the p.RQ92 variant.

Secondary amyloidosis may be present in carriers of the p.RQ92 variant, therefore it is important to diagnose it to prevent possible complications.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

El síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por episodios recurrentes de fiebre, mialgias migratorias, rash cutáneo, conjuntivitis, edema orbitario y dolor abdominal o torácico por inflamación muscular^{1,2}, e incluso artritis crónica refractaria³.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fnicolas@comll.cat (F.J. Nicolás-Sánchez).

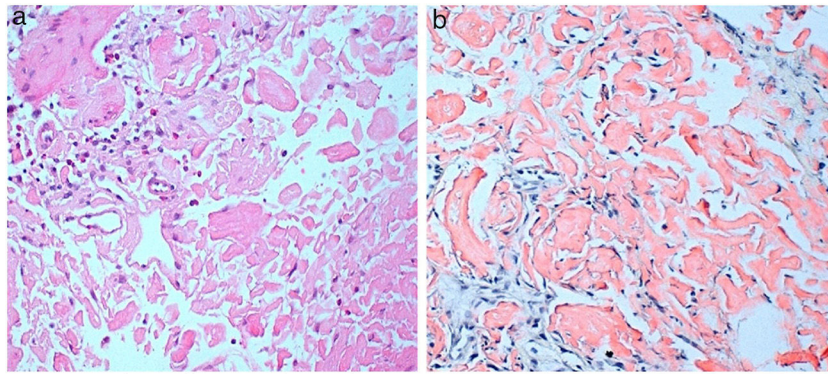


Figura 1. A) Depósitos en lámina propia de material amorfo eosinófilo y en paredes capilares (HE, 20×). B) Tinción de rojo Congo, que muestra depósitos intensamente positivos de material amiloide, que mostraron birrefringencia verde manzana con luz polarizad (Rojo Congo, 20×).

Puede aparecer leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis y elevación de los reactantes de fase aguda. Se presenta el caso de un varón de 83 años que presentó amiloidosis de tipo AA y la variante p.R92Q en el gen *TNFRSF1A*.

Caso clínico

Varón de 83 años, con antecedentes de hemorragia digestiva y anemia ferropénica por gastritis y úlcus duodenal, hipertrofia benigna de próstata, hipertensión arterial en tratamiento con tamsulosina (0,4 mg/24 h), dutasterida (0,5 mg/24 h) y omeprazol (20 mg/24 h).

Consultó por cansancio e inestabilidad, siendo la hemoglobina de 7,3 g/dl. La gastroscopia evidenció una úlcera duodenal. La biopsia gástrica mostró una gastritis crónica leve. En la biopsia duodenal se observó una mucosa focalmente ulcerada con vellosidades conservadas y una lámina propia expandida por un depósito de material amorfo eosinófilo (fig. 1A); dicho depósito se observaba también en las paredes capilares y en la submucosa, se acompañaba de un mínimo infiltrado inflamatorio linfocitario inespecífico; la tinción de Rojo Congo fue intensamente positiva y mostró birrefringencia verde manzana con luz polarizada (fig. 1B). También se practicó tinción inmunohistoquímica para la proteína AA, que fue intensamente positiva.

Se realizó una enteroscopia que demostró desde el bulbo distal, y de forma continua a lo largo del trayecto explorado, una mucosa intestinal con ulceraciones superficiales y de aspecto infiltrativo, con áreas con sangrado espontáneo al paso del endoscopio; los hallazgos más significativos se localizaron en el bulbo distal y la segunda y la tercera porción duodenales, con áreas de mucosa totalmente denudadas y ulceradas. La colonoscopia fue normal. La biopsia rectal no mostró material amiloide.

La TAC torácica era normal, mientras la TAC abdominal reveló un discreto engrosamiento con dilatación de la pared duodenal y primeras asas yeyunales (hasta 3,2 cm) con afectación de la grasa adyacente, de probable origen inflamatorio; litiasis ureteral y vesical. La angio-TC abdominal no mostró hallazgos valorables.

Se realizó el estudio etiológico de la amiloidosis secundaria. Las funciones hepática y renal, el proteinograma, y la proteína amiloide A sérica fueron normales. Los anticuerpos antinucleares, el factor reumatoide, el péptido citrulinado, los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo y la beta-2-microglobulina sérica fueron negativos. La proteína C reactiva (PCR) era normal al ingreso, pero se evidenciaron elevaciones intermitentes de alrededor de 50 mg/l (*normal 0,0-6,0*), en alguno de los controles rutinarios, no presentando sintomatología asociada. La biopsia de grasa abdominal no evidenció material amiloide. La proteinuria de 24 h fue negativa.

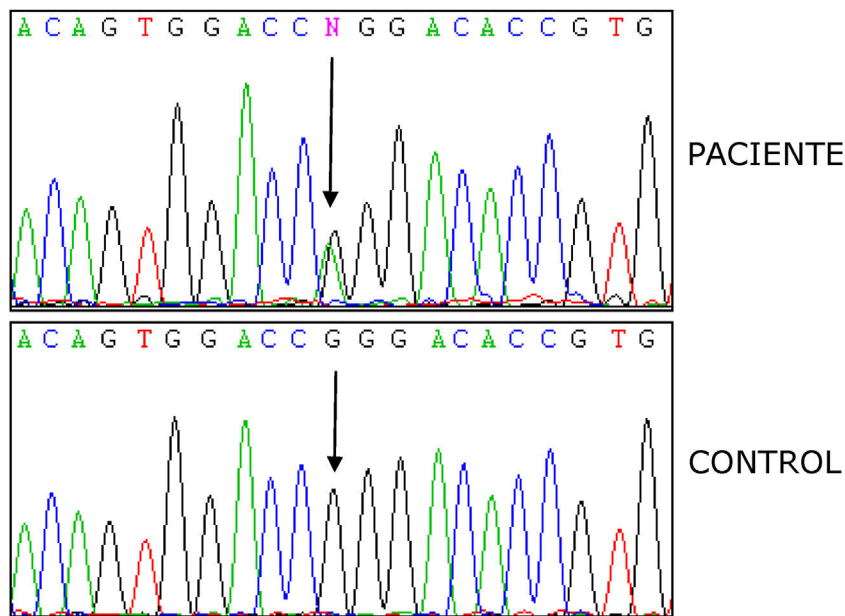


Figura 2. Mutación p.R92Q en heterocigosis. Exón 4, gen *TNFRSF1A*.

El estudio de los genes para fiebre mediterránea familiar (*MEFV*) y la polineuropatía amiloide familiar (*TTR*) fueron negativos, mientras que en el análisis del gen *TNFRSF1A* reveló la variante heterocigota p.R92Q (fig. 2). El electrocardiograma era normal y en el ecocardiograma se observó un ventrículo izquierdo no dilatado ni hipertrofiado, fracción de eyección conservada, con alteración de la relajación. En el electromiograma se apreciaron leves signos de afectación radicular crónica L4, L5 y S1 bilaterales, no había signos concluyentes de polineuropatía. La resonancia magnética lumbar-sacra mostró cambios osteodegenerativos en las articulaciones interapofisarias L4-L5-S1.

Discusión

El síndrome TRAPS es una enfermedad autoinflamatoria monogénica que puede afectar a diferentes grupos étnicos. Las mutaciones causantes de este síndrome se localizan en el gen *TNFRSF1A*, habiéndose descrito alrededor de 114 variantes. Entre todas ellas, destaca por su frecuencia la variante p.R92Q, clasificada actualmente como variante de significado incierto, y presentando además una baja incidencia de amiloidosis secundaria⁴.

En el síndrome TRAPS los síntomas suelen aparecer durante la primera década de la vida. En el caso de inicio en edad adulta, es frecuente la identificación de variantes de baja penetrancia⁵. La manifestación más frecuente del síndrome son los episodios febriles prolongados (entre 1 y 4 semanas), que recurren a intervalos irregulares de semanas o meses, acompañados de mialgias y exantema cutáneo migratorio. Puede haber factores desencadenantes, como infecciones, traumatismos, estrés, etc.⁶.

La elevación prolongada de los reactantes de fase aguda, y muy especialmente la proteína sérica del amiloide, es la que incrementa el riesgo de amiloidosis de tipo AA. El paciente aquí descrito presentó PCR elevada en algunos de los análisis rutinarios sin presentar ningún síntoma. No se apreció hipertrofia ventricular concéntrica ni se evidenció el depósito de amiloide en las biopsias de la grasa abdominal ni rectal. La biopsia duodenal descartó la enfermedad de Crohn (EC), dado que en la EC puede haber ulceración y fisuras, pero con predominio de un infiltrado inflamatorio linfoplasmocelular

moderado severo, granulomas e inflamación aguda glandular, no presentes en este caso.

La TAC torácica y abdominal, la gastroscopia, la enteroscopia y la colonoscopia no evidenciaron neoplasias, y el proteinograma no evidenció bandas monoclonales.

En los TRAPS puede aparecer amiloidosis^{7,8}, pero hasta ahora no se había evidenciado su asociación con la variante p.R92Q².

Como conclusión, la amiloidosis puede estar presente en los portadores de la variante p.R92Q, por lo que es importante su diagnóstico para intentar evitar posibles complicaciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Federici S, Caorsi R, Gattorno M. The autoinflammatory disease. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13602.
2. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO): The EUROTRAPS and the Eurofever Project. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2160–7. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204184>.
3. Lopalco G, Rigante D, Vitale A, Galeazzi M, Iannone F, Cantarini L. Adult-onset tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome presenting with refractory chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33 6 Suppl 94:S171–2.
4. Ruiz-Ortiz E, Iglesias E, Soriano A, Buján-Rivas S, Español-Rego M, Castellanos-Moreira R, et al. Disease phenotype and outcome depending on the age at disease onset in patients carrying the R92Q low-penetrance variant in *TNFRSF1A* gene. *Front Immunol*. 2017;8:299. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.00299>.
5. Ravet N, Rouaghe S, Dodé C, Bienvenu J, Stirnemann J, Lévy P, et al. Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumour necrosis factor superfamily 1 A gene. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1158–62.
6. Aganna E, Hammond L, Hawkins PN, Aldea A, McKee SA, van Amstel HK, et al. Heterogeneity among patients with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2632–44.
7. Jadoul M, Dode C, Cosyns JP, Abramowicz D, Georges B, Delphech M, et al. Autosomal-dominant periodic fever with AA amyloidosis: Novel mutation in tumour necrosis factor receptor 1 gene. Rapid communication. *Kidney Int*. 2001;59:1677–82.
8. Drewe E, Huggins ML, Morgan AG, Cassidy MJ, Powell RJ. Treatment of renal amyloidosis with etanercept in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1405–8.