

# Insuficiencia renal producida por amiloidosis AA secundaria a síndrome de Muckle-Wells

Juan J. Sánchez-Canel<sup>1</sup>, Consuelo Calvo-Gordo<sup>1</sup>, Asunción Rius-Peris<sup>1</sup>, Milagros Vázquez<sup>1</sup>, Ricardo Broseta<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital General de Castellón

<sup>2</sup> Unidad de Resonancias Magnéticas. ERESA. Castellón

*Nefrología Sup Ext 2012;3(6):85-9*

doi:10.3265/NefroPlus.pre2012.Sep.11523

## RESUMEN

Es función del clínico reevaluar cada paciente de forma continua con la creciente información médica de que disponemos en la actualidad. Nosotros describimos el caso de una mujer de 43 años de edad con insuficiencia renal crónica secundaria a amiloidosis AA producida por un síndrome de Muckle-Wells que debuta en la infancia. El diagnóstico de esta entidad fue basado en los hallazgos clínicos de episodios inflamatorios recurrentes caracterizados por crisis febriles, urticaria, afectación neurológica y la presencia de amiloide en la biopsia renal.

**Palabras clave:** Amiloidosis. Criopirina. Urticaria crónica. Anakinra. Autoinflamatoria

## INTRODUCCIÓN

Existen distintas patologías que pueden causar una amiloidosis secundaria AA con un patrón de distribución geográfico. Las enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide, las infecciones y las neoplasias, constituyen condiciones potenciales para su desarrollo. Las diferentes enfermedades hereditarias inflamatorias, como la fiebre mediterránea familiar y los síndromes febriles recurrentes, son entidades de las que se debe sospechar<sup>1</sup>.

El síndrome de Muckle-Wells (MWS) es una enfermedad autoinflamatoria hereditaria autosómica dominante que se incluye dentro de la familia de los síndromes periódicos asociados a las criopirinas (CAPS), posee una variable penetrancia y se caracteriza por episodios febriles recurrentes, trastornos inflamatorios oculares anteriores, *rash* urticariales difusos, artralgias o artritis, astenia, dolor abdominal y sordera crónica<sup>2,3</sup>. El trastorno es debido a mutaciones heterocigóticas del gen CIAS1 (también llamado NLRP3) 1q44, que codifica la síntesis de la criopirina. Esta proteína es la encargada de modular la producción de citocinas proinflamatorias por el sistema inmune innato<sup>4,5</sup>. La criopirina o PYPAF 1 es un componente esencial del inflamasoma, res-

ponsable de la regulación y el procesamiento de la pro-interleucina-1 $\beta$  (pro-IL-1 $\beta$ ) a su forma activa.

Los CAPS se asocian a defectos en el mismo *locus*. Las diferencias fenotípicas entre estas entidades se relacionan con las variaciones de los efectos biológicos de diversas mutaciones del gen. De esta manera, ha sido descrita una continuidad en la expresión fenotípica entre una forma leve o urticaria familiar inducida por el frío, la forma de intensidad media o MWS y la forma más severa o el síndrome articular, cutáneo, neurológico infantil crónico, también llamado síndrome inflamatorio multisistémico de instauración neonatal<sup>6,7</sup>.

## CASO CLÍNICO

Presentamos la historia evolutiva de una mujer de 43 años sin historia familiar de entidades inflamatorias persistentes, cuya enfermedad comenzó a los 14 años de edad con crisis de artralgias intensas en carpo, tobillos y rodillas. La afectación articular se extendió a manos y caderas, acompañada de rigidez matutina. Además desarrolló brotes repetidos de urticaria no pruriginosa en labio inferior, mejillas y miembros inferiores.

Posteriormente aparecieron episodios recurrentes de pérdida de visión y dolor ocular a los 28 y 38 años, diagnosticados como neuritis retrobulbar derecha e izquierda respectivamente, acompañados de parestesias e hipoestesis hemifaciales en tronco y miembros superiores e inferiores, que mejoraron con dosis altas de corticoides. El estudio mediante resonancia magnética

**Correspondencia:** Juan J. Sánchez Canel

Servicio de Nefrología.

Hospital General de Castellón. Av. Benicàsim s/n. 12004 Castellón.

doctorjjsanchez@hotmail.com

sancajj@gmail.com

cerebral mostraba lesiones desmielinizantes que orientaban hacia el diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente y fue tratada con interferón  $\beta$  durante tres años (figuras 1 y 2). Se completó el estudio con un electroneuromiograma que permitió descartar los síndromes de hiperexcitabilidad e hiporreactividad de la unidad motora.

Durante la administración del interferón destacó la presencia de crisis febriles recurrentes y sensación de debilidad generalizada que persistía a pesar de la suspensión del tratamiento. A los 41 años ingresó para estudio de febrícula recurrente de predominio nocturno, diarrea de larga evolución junto a edematización progresiva hasta estado de anasarca. Además, se habían repetido los episodios urticariales del labio superior y artralgias sin signos inflamatorios, tratados con esteroides. Al ingreso destacaba la presencia de deterioro de la función renal (creatinina plasmática 2 mg/dl) y síndrome nefrótico clínico (proteinuria 14,5 g/24 h). Se diagnosticó, mediante biopsia gástrica, colónica y renal, amiloidosis secundaria AA con afectación digestiva y renal, y se instauró tratamiento con enemas de corticoides y 5-ASA (figura 3).

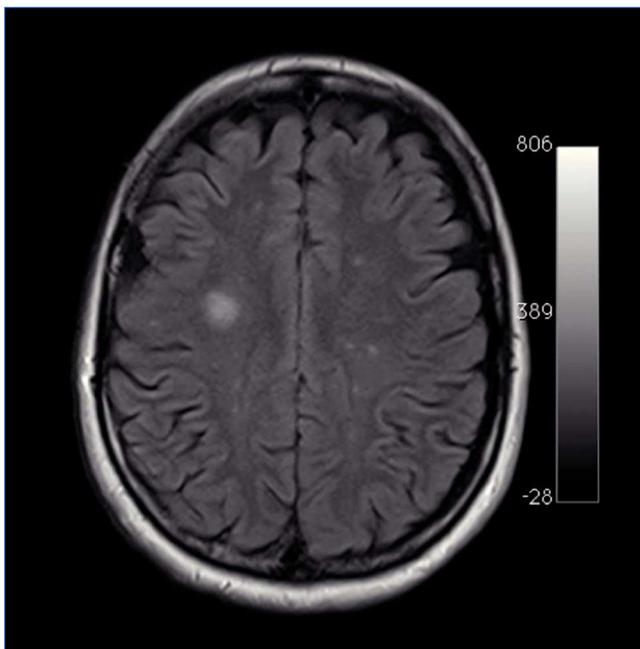
Se descartaron otras causas de amiloidosis secundaria a enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedad de Takayasu por ecografía Doppler de troncos supraórticos normales, enfermedad de Whipple mediante biopsia duodenal y proteína C reactiva (PCR) *Tropheryma whipplei* negativa en heces y en saliva, se realizó el estudio ge-

nético de fiebre mediterránea familiar, síndrome TRAPS (*tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome*) o fiebre periódica asociada al receptor de factor de necrosis tumoral (TNF) negativo y estudio genético-somático de síndromes periódicos asociados a la criopirina, que resultaron negativos con la secuenciación de los exones 1-9.

Se instauró tratamiento con esteroides orales y posteriormente tratamiento empírico de amiloidosis secundaria con tocilizumab, un antagonista de la interleucina (IL) 6, relacionado en la formación de amiloide.

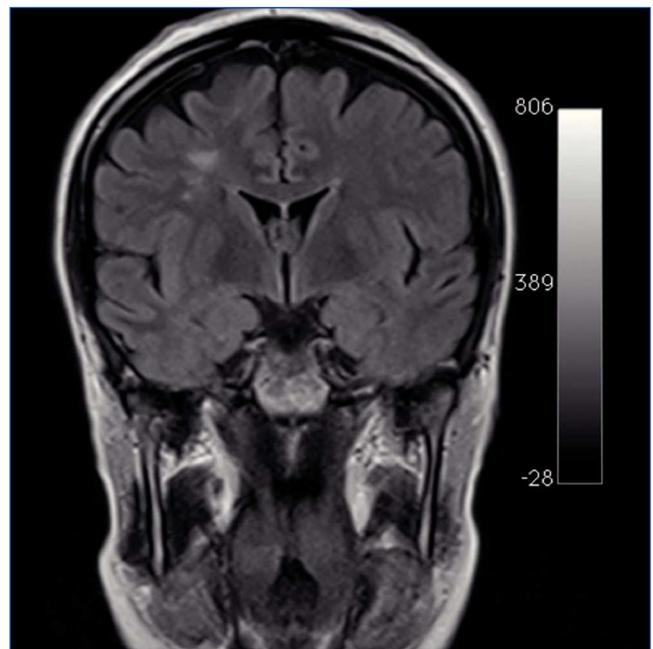
Presentó ingresos repetidos por síndrome nefrótico severo y anasarca (proteinuria 29,8 g/día y albúmina 1,6 g/dl) junto a insuficiencia renal (creatinina plasmática de 4,4 mg/dl y filtrado glomerular estimado por la fórmula de MDRD-7 de 11,5 ml/min), por lo que se incluyó en programa de diálisis peritoneal.

La paciente había desarrollado múltiples complicaciones clínicas compatibles con MWS, como historia de fiebre recurrente, artralgias, urticaria, lesiones desmielinizantes en sistema nervioso central y amiloidosis secundaria. Además se realizó una audiometría en la que se apreciaba hipoacusia neurosensorial bilateral leve, por lo que se decidió iniciar el tratamiento con el antagonista de la IL-1 anakinra 100 mg cada 48 horas, que constituye la primera opción terapéutica con los hallazgos de estudios previos. Este tratamiento llevó a la normalización de los parámetros inflamatorios y a la mejoría clínica. El



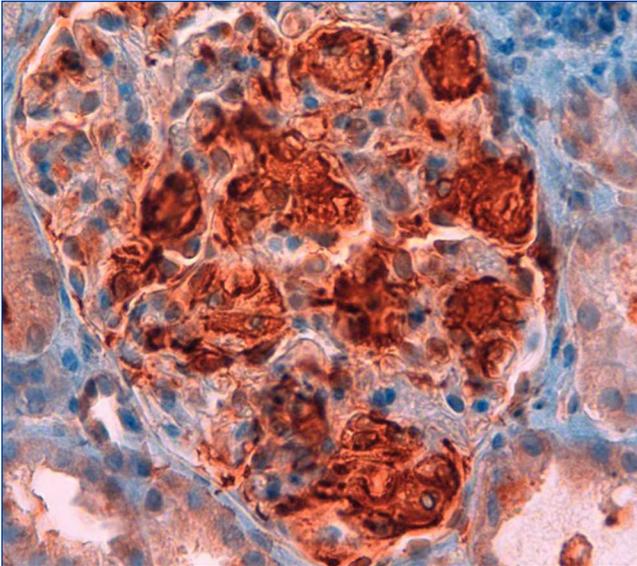
**Figura 1. Resonancia magnética nuclear cerebral. Corte axial T2-FLAIR.**

Lesión hiperintensa redondeada mal definida en la sustancia blanca profunda frontal derecha compatible con las que se observan en las enfermedades desmielinizantes.



**Figura 2. Resonancia magnética nuclear cerebral. Corte coronal T2-FLAIR.**

Diferente plano de proyección en el que se observan varias alteraciones focales de la intensidad de la señal en sustancia blanca profunda frontal derecha.



**Figura 3. Biopsia renal. Tinción para amiloide AA.** Se observa un glomérulo con grandes depósitos mesangionodulares de material amorfo que se tiñen específicamente para amiloide AA. No se aprecia afectación tubular.

amiloide A sérico descendió al igual que la PCR y la velocidad de sedimentación globular (tabla 1).

Durante los 6 meses de tratamiento, permaneció estable clínicamente sin nuevos brotes autoinflamatorios, aunque apareció un proceso de sobreinfección respiratoria baja que motivó el ingreso hospitalario y durante el cual se le retiró el tratamiento inmunomodulador.

Tras la suspensión del agente bloqueante de la IL-1, presentó a los dos meses un cuadro de dolor abdominal y líquido peritoneal hemático de 24 horas de evolución que se autolimitó, con un cul-

tivo del líquido peritoneal que fue negativo. A los 6 meses apareció un nuevo brote de urticaria en tronco que se resolvió, y a los 12 meses un nuevo episodio de pérdida de visión y dolor ocular derecho que, tras la valoración oftalmológica, fue diagnosticado como conjuntivitis no exudativa, que se trató con antiinflamatorios tópicos. Los niveles de amiloide sérico se elevaron a 16 mg/l y, dada la clínica de episodios inflamatorios recurrentes, se reintrodujo el tratamiento con anakinra. Actualmente prosigue en diálisis peritoneal y los síntomas se encuentran en remisión con el antagonista del receptor de la IL-1.

### DISCUSIÓN

Nuestra paciente fue evaluada por diferentes especialistas sin un diagnóstico definitivo. Su evolución integraba hallazgos clínicos compatibles con el MWS con historia de fiebre recurrente, artralgias, urticaria, lesiones desmielinizantes en el sistema nervioso central y amiloidosis secundaria.

El MWS es una fiebre periódica familiar que se describió por primera vez en 1962. Aparece sobre todo en Europa, aunque se ha desarrollado en cualquier tipo étnico. Entre los eventos desencadenantes de los ataques inflamatorios se incluye el frío, aunque no de forma tan evidente como las otras criopirinopatías, el estrés y el ejercicio. Los episodios duran de uno a dos días. La urticaria o *rash* neutrofilico difuso es la característica diferencial de estas entidades. Las crisis de fiebre alta durante varias horas por la tarde y por la noche acompañadas de escalofríos se repiten de forma habitual. Los episodios de afectación ocular anterior con hiperemia conjuntival o conjuntivitis no exudativa, episcleritis o edemas del disco óptico, el dolor abdominal y más raramente las serositis, la astenia generalizada, las cefaleas, mialgias y artralgias u oligoartritis de grandes articulaciones son habituales en los CAPS<sup>8-10</sup>.

Muchos pacientes desarrollan progresiva sordera neurosensorial con el tiempo, y tienen un riesgo aumentado (25 %) de

**Tabla 1. Evolución de los diferentes parámetros inflamatorios relacionada con la instauración y suspensión del tratamiento con anakinra**

Parámetros inflamatorios	Tiempo			
	Mes 0	Tras 6 meses de tratamiento	Tras 12 meses suspendido	Tras 1 mes de nuevo tratamiento
Proteína amiloide sérica A (mg/l)	10,4	0,8	16,0	2,0
VSG (mm 1.ª hora)	65	41	48	6
PCR (mg/l)	10,6	0,4	6,1	2,4
Leucocitos (cel/μl)	11700	8600	9800	7100
Albúmina (g/dl)	2,4	2,7	3,1	3,8
Proteinuria (g/día)	29,9	17,5	13,6	8,7

PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

amiloidosis secundaria AA y nefropatía progresiva que puede amenazar la vida. No obstante, la remisión de la enfermedad conlleva un descenso de la producción de proteína amiloide sérica A y de sus depósitos, de forma que el síndrome nefrótico puede resolverse.

La enfermedad debuta durante la infancia, por lo que es diagnosticada y tratada por pediatras. El diagnóstico diferencial puede ser dificultoso debido a la similitud clínica entre las diferentes enfermedades autoinflamatorias. Los CAPS se encuentran asociados a mutaciones heterocigotas en el gen CIAS que codifica la criopirina, aunque en algunos pacientes estas mutaciones no pueden ser demostradas<sup>6</sup>. En nuestro caso, el análisis convencional mutacional de los exones de NLRP3 usando ADN genómico de los leucocitos circulantes resultó negativo. El análisis de las mutaciones germinales causantes solo detecta el 55-60 % de los casos con CAPS, lo cual sugiere una heterogeneidad genética. La presencia de mosaicismos somáticos de bajo nivel podría explicar algunas de las mutaciones no conocidas. Además, podrían existir mutaciones en genes desconocidos diferentes al NLRP3, aunque ligados estructural o funcionalmente a él<sup>6</sup>. El diagnóstico específico de la enfermedad se debe definir según un conjunto de criterios, y no de acuerdo con la identificación de una mutación que podría ser *de novo* en aquellos pacientes sin historia familiar o de un gen desconocido<sup>6,11</sup>.

Nuestra paciente siguió diversos tratamientos, como antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y esteroides, que le aliviaron la fiebre, el dolor e incluso la astenia, pero no evitaron la progresión de la enfermedad. En el tratamiento del MWS se han utilizado AINE, antihistamínicos, prednisona, colchicina, azatioprina, clorambucil, micofenolato mofetilo e infliximab, pero ninguno ha conseguido controlar el componente inflamatorio del desorden que se puede concretar mediante índices clínicos y determinaciones mensuales de proteína amiloide sérica A. Existen experiencias aisladas con altas dosis de corticosteroides y con talidomida que han sido parcialmente efectivas, pero no han resultado útiles a largo plazo<sup>12</sup>.

El defecto en el gen CIAS1 activa de forma descontrolada los genes que producen citocinas humorales, como la IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-18 y el TNF- $\alpha$ . El mediador fundamental en la patogenia de los CAPS es la IL-1 $\beta$ , que es proinflamatoria y pirogénica a la vez que contribuye al aumento de la síntesis hepática de proteína amiloide sérica A durante la respuesta de fase aguda<sup>11</sup>. Nuestro caso llevó tratamiento con interferón  $\beta$  ante la sospecha de crisis remitentes-recurrentes de esclerosis múltiple que induce una compleja respuesta transcripcional con efecto inhibitorio sobre la presentación de antígenos y estimulación del sistema inmune innato y de las células NK junto al cambio del patrón de producción de citocinas de los linfocitos Th1 a Th2. Este tratamiento exacerbó las manifestaciones de su enfermedad autoinflamatoria. La inhibición de la IL-1 puede producir beneficios terapéuticos significativos en pacientes

con CAPS. La administración de fármacos solubles que bloquean la interacción de la IL-1 con su receptor, como el rilonacept, o de antagonistas recombinantes del receptor, como el anakinra, interfieren la habilidad de la IL-1 $\beta$  de mediar el proceso inflamatorio<sup>13</sup>. Estos tratamientos se consideran un arma terapéutica potencialmente valiosa en el MWS y en otras criopirinopatías. La disponibilidad del anakinra para el uso clínico en la artritis reumatoide, donde es modestamente eficaz, ha llevado a su utilización en el MWS y el síndrome nefrótico debido a amiloidosis AA cuya enfermedad inflamatoria y producción abundante de proteína amiloide sérica A no ha sido suprimida por otros fármacos. Ha demostrado una marcada y duradera eficacia clínica en el tratamiento a corto plazo del MWS. Hay evidencia de que reduce los niveles de PCR y puede normalizar los niveles de proteína amiloide sérica A sugiriendo que puede prevenir el desarrollo de amiloidosis AA en estos pacientes. La respuesta potente a anakinra resulta típica de los pacientes con este trastorno.

Se ha realizado un ensayo clínico con anakinra (Kineret®, Amgen) dando una inyección subcutánea de 100 mg diaria cuya pauta es la recomendada para artritis reumatoide. Los síntomas inflamatorios cedieron a la hora de la primera inyección y las concentraciones de proteína amiloide sérica A disminuyeron a valores normales a los tres días (< 10 mg/l) y permanecieron < 2 mg/l en los análisis durante dos meses. La respuesta se ha mantenido durante 6 meses y la proteinuria relacionada con la amiloidosis ha disminuido manteniendo el filtrado glomerular estable<sup>6</sup>.

## CONCLUSIÓN

La capacidad diagnóstica y terapéutica ha mejorado notablemente en los últimos años. Resulta evidente que los clínicos deben intentar aproximarse a cada nuevo paciente con una evaluación completa de toda su historia asistencial para poder reinterpretar diagnósticos y terapias erróneas que se mantendrían en el tiempo sin mejorar las manifestaciones clínicas y generando diversos efectos adversos. Se deben considerar nuevos diagnósticos y modalidades terapéuticas que bloqueen el proceso inflamatorio y contribuyan a frenar la progresión de enfermedades potencialmente fatales, como la amiloidosis.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lachman HJ, Goodman HJ. Natural history and outcome in systemic AA amiloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2361-71.

2. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med* 1962;31:235-48.
3. Hawkins PN, Lachman HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in the Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004;50:607-12.
4. Aganna E, Martinon F, Hawkins PN, Ross JB, Swan DC, Booth DR, et al. Association of mutations in NALP3/CIAS1/PYPAF1 Gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensoryneural deafness and AA amiloydosis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2445-52.
5. Hawkins PN, Lachman HJ. Interleukin-1 receptor antagonist in the Muckle-Wells síndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2583-4.
6. Aróstegui JI, López-Saldaña MD. A somatic NLRP mutation as a cause of a sporadic case of chronic infantile, neurologic, cutaneous, articular syndrome/ Neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 2010;62(4):1158-66.
7. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR, et al. De novo mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002;46:3340-8.
8. Compeyrot-Lacassagne S, Tran T. Brain multiple sclerosis-like lesions in a patient with Muckle-Wells síndrome. *Rheumatol* 2009;48:1618-9.
9. Goldfinger S. The inherited autoinflammatory syndrome: a decade of discovery. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2009;120:413-8.
10. Kastner DL. Poliseritis familiar recurrente y otras fiebres recurrentes hereditarias. En: Harrison, Principios de Medicina Interna. Fauci AS, et al., eds. 16.ª ed. México DF: Mc Graw-Hill; 2005. p. 1978.
11. Touitoui I, Kone-Paut I. Autoinflamatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;5:811-29.
12. Fye KH, Siegel DH, Connolly MK. Diagnosis of Muckle-Wells syndrome - 33 years later. *J Rheumatol* 2007;34(12):2505-6.
13. Hoffman HM, Throne ML. Efficacy and safety of riloncept (Interleukin-1 Trap) in patients with CAPS. *Arthritis Rheum* 2008;58:2443-52.