

CASOS CLÍNICOS

TRAPS, un síndrome autoinflamatorio. Casos clínicos

Manuel Álvarez-Lobos¹, Bessie Hunter², Colomba Cofré²,
Carlos Benítez¹, Eduardo Talesnik³, Mauricio Oyarzo⁴,
Juan I Aróstegui⁵, Jordi Yagüe⁵.

Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). Report of two cases

Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS) is an autoinflammatory disorder associated to a mutation of the Tumor Necrosis Factor Receptor 1 (TNFR1) whose clinical presentation consists on recurrent episodes of prolonged fever, abdominal pain, myalgias, migratory cutaneous erythema, conjunctivitis or periorbital edema. The diagnosis is confirmed by genetic analysis of the TNFR1 gene. Its main complication is amyloidosis and the treatment is based on the use of corticosteroids or anti-TNF antibodies. We report a 17 year-old male and 23 year-old female with the syndrome. Both cases had heterozygous mutations of the TNFR1 gene, C30R in the first case and T50M in the second case (Rev Méd Chile 2006; 134: 1558-61).

(Key words: Amyloidosis; Cytogenetic analysis; Receptors, Tumor Necrosis Factor, type I)

Recibido el 25 de abril, 2006. Aceptado el 5 de junio, 2006.

¹Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile. ²Servicio de Gastroenterología, Hospital Luis Calvo Mackenna.

³Departamentos de Reumatología y ⁴Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, P Universidad Católica de Chile. ⁵Departamento de Inmunología, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España.

Los síndromes autoinflamatorios son un grupo de enfermedades caracterizadas por episodios recurrentes de fiebre, inflamación en sitios localizados del organismo, ausencia de autoanticuerpos y tendencia a la agregación familiar. También se les denomina síndromes de fiebre periódica hereditaria y las dos entidades mejor caracterizadas son la fiebre mediterránea familiar y la hiperglobulinemia D, que presentan un patrón de herencia recesiva^{1,2}. La observación de familias con fiebre recurrente, pero heredados en forma dominante

condujo al descubrimiento de nuevos síndromes. En 1982 se describió una familia de origen nórdico con episodios de fiebre prolongada, dolor abdominal, mialgias, eritema cutáneo migratorio, conjuntivitis o edema periorbitario, que se denominó «fiebre hiberniana» en contraposición a la fiebre mediterránea³. En 1999 se descubrieron 6 mutaciones con cambio de aminoácidos (*missense*) en el gen que codifica el receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNFR1), ubicado en el cromosoma 12p, en los miembros afectados de estas familias⁴. Este hallazgo permitió acuñar el acrónimo TRAPS, *Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome*, para destacar que en este síndrome existen mutaciones del TNFR1. Estos pacientes pueden desarrollar amiloidosis y no responden a la colchicina, pero sí a corticoides

Correspondencia a: Dr. Manuel Álvarez Lobos. Departamento de Gastroenterología, P. Universidad Católica de Chile. Marcoleta 367. Santiago de Chile. Fax: +56-2-6397780. E mail: alvarezl@med.puc.cl

y a antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF)^{5,6}. El TNFR1 (TNFR1A, p55) es uno de los dos receptores identificados del TNF. Es ampliamente reconocido su papel en procesos inflamatorios y apoptóticos y se encuentra expresado en la mayoría de las células del organismo⁶. El segundo receptor denominado TNFR2 (TNFR1B, p75) se encuentra codificado en el cromosoma 1p y se expresa en leucocitos y células endoteliales. Aunque presenta una alta homología en su dominio extracelular con el TNFR1 y puede estar implicado en procesos apoptóticos su papel en las reacciones inflamatorias no es claro⁶.

Desde la caracterización del TRAPS diversos casos se han descrito alrededor del mundo^{6,7}, y en nuestro conocimiento no hay casos comunicados en Chile.

Caso 1. Hombre de 17 años, padres y hermana sanos. Desde los 4 meses de edad y cada 3 a 6 meses ha presentado episodios recurrentes de fiebre de 5 a 14 días de duración, con temperaturas de hasta 39°C. En estos episodios presentó compromiso de estado general, dolor abdominal difuso, náuseas y vómitos. En la piel de tronco y extremidades superiores apareció un eritema macular tipo aureola no pruriginoso, que migraba y crecía en forma centrifuga. Además refería mialgias en hombros, brazos y cuello. Previo al episodio el paciente presentaba un pródromo de molestias oculares y que posteriormente evoluciona a aumento de volumen palpebral unilateral o bilateral. Por este motivo tuvo incontables consultas médicas y numerosas hospitalizaciones. Entre los episodios, el paciente estuvo asintomático y realiza una vida normal.

Durante los episodios destacaban leucocitosis (15.000 a 20.000/mm³, con hasta 10% de baciliformes), trombocitosis de hasta 750.000/mm³, anemia leve normocítica-normocrómica con hemoglobina de 10 a 12 g/dl, VHS de 40 a 60 mm/h y proteína C reactiva de 10 a 20 veces el valor normal. Múltiples estudios bacteriológicos y parasitarios, serología de autoinmunidad completa, complementemia, orina completa, enzimas musculares, test de sudor, inmunoglobulinas, estudios hormonales completos, cintigrama con leucocitos, endoscopias altas y bajas con biopsias y múltiples estudios radiológicos, todos fueron normales. A los 6 años de edad, se intervino por la sospecha de una hernia inguinal complicada, sin encontrarse una hernia en la zona inguinal pero sí un tejido nodular inflamatorio. A

los 15 años fue operado por un cuadro de íleo intestinal. Se encontró un íleo mecánico por bridas. La biopsia de la serosa peritoneal y de epiplón mostró «fibrosis e inflamación crónica con hiperplasia mesotelial» (Figura 1). Entre los diagnósticos que fueron planteados estaban: artritis reumatoidea juvenil, enfermedad de Crohn y fiebre mediterránea familiar. Recibió múltiples tratamientos de antibióticos, analgésicos, antiinflamatorios y colchicina con una respuesta sintomática sólo parcial.

Caso 2. Mujer de 23 años, padres y hermanos sanos. Desde los 3 meses de edad y cada 3 a 6 meses presentaba episodios febriles de hasta 39°C de 7 a 20 días de duración, asociado a eritema macular en tronco y extremidades superiores no pruriginoso, en ocasiones palpables, mialgias intensas en relación a las zonas de eritema y edema palpebral uni o bilateral. En los episodios existía dolor abdominal y artralgias transitorias de grandes articulaciones.

En el laboratorio durante las crisis destacaba marcada leucocitosis de hasta 39.400, con neutrofilia y hasta 29% de baciliformes, VHS de hasta 135 mm/h, anemia normocítica normocrómica (hemoglobina de entre 9 y 13 g/dl), múltiples estudios bacteriológicos negativos, serología de autoinmunidad, función tiroidea, complemento, inmunoglobulinas incluida IgD, PPD y exámenes de orina, todos normales. Desde los 8 años de edad recibió prednisona por la

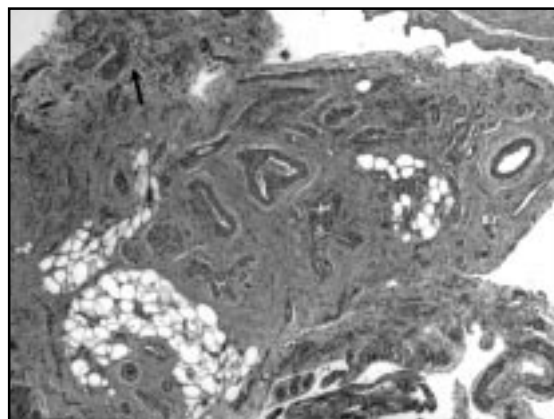


Figura 1. Biopsia de muestra de epiplón tomada en cirugía por íleo mecánico por bridas. Se observa un tejido fibroadiposo vascularizado con fibrosis y proceso inflamatorio crónico en granulación (flecha). HE, 100X.

sospecha de una artritis reumatoidea juvenil en dosis de hasta 60 mg/día, lo que disminuyó parcialmente la duración sintomática de estos cuadros. A los 12 años de edad, debido a un marcado dolor abdominal, se intervino por sospecha de apendicitis aguda. Los hallazgos operatorios fueron de un apéndice sano, pero abundante fibrina en toda la cavidad abdominal. A los 16 años de edad, en una colonoscopia se encontró un eritema ileal inespecífico cuya biopsia sugirió una enfermedad inflamatoria intestinal, la que posteriormente se descartó por consecutivos estudios endoscópicos y de imágenes específicos del intestino delgado.

Análisis genético. Se planteó un TRAPS en ambos casos y se solicitó un estudio genético a cada grupo familiar, el que fue aceptado mediante consentimiento escrito por ambas familias. Mediante técnica de secuenciación y siguiendo un protocolo previamente descrito⁴, se demostró que el paciente 1 era portador heterocigoto de la mutación *missense* C30R ubicada en el exón 2 y que la paciente 2 era portadora heterocigota de la mutación *missense* T50M dentro del exón 3 del gen del TNFR1. El resto de la familia en ambos casos no presentaba la mutación y el estudio de paternidad mediante segregación de haplotipos de HLA confirmó en ambos casos la paternidad de ambos padres.

DISCUSIÓN

Hasta la fecha se han descrito aproximadamente 150 casos de TRAPS alrededor del mundo⁶⁻⁸ y éstos serían los primeros dos casos de pacientes chilenos publicados. Hasta la fecha se han identificado 20 mutaciones en el gen del TNFR1, en su mayoría tipo *missense* con cambio de aminoácidos que afectan residuos ubicados en el dominio extracelular del receptor⁶⁻⁸. El estudio genético realizado en nuestros pacientes confirmó el diagnóstico de TRAPS, con ambas mutaciones heterocigotas reconocidamente asociadas a TRAPS: la C30R y la T50M⁶⁻⁸. La mutación C30R por afectar a un residuo de cisteína presenta un mayor riesgo de amiloidosis (24%) en comparación con las otras (2%)⁷. Aunque no existían antecedentes familiares en nuestros casos, el estudio genético demostró que los pacientes eran los únicos portadores de la mutación y, mediante el estudio de

paternidad de sus padres, se puede afirmar que en ambos casos las mutaciones son *de novo*.

La hipótesis etiopatogénica del TRAPS sugiere que la inactivación proteolítica del dominio extracelular del TNFR1 está disminuida, ya que las mutaciones afectan a los residuos del TNFR1 que interactúan con las enzimas que degradan el TNFR1 activado. Esto permitiría una activación sostenida del TNFR1^{6,7}.

El TRAPS afecta por igual a ambos sexos y se inicia en las primeras dos décadas de la vida⁶. Los episodios sintomáticos duran entre pocos días hasta varias semanas y la fiebre dura más de 5 días. Los períodos intercrisis son variables y oscilan entre 2 y 9 meses. En la piel aparece un exantema maculopapular eritematoso, en tronco o extremidades y es migratorio en sentido centrífugo⁹. Adyacente a las zonas del eritema existen intensas mialgias, que en general son secundarias a una fasciitis⁶. La manifestación articular más frecuente es la artralgia de grandes y pequeñas articulaciones, siendo la artritis poco frecuente⁶. Más de 80% tiene síntomas oculares como edema palpebral o conjuntivitis uni o bilateral y algunos refieren un pródromo de molestias oculares^{6,8}. Sobre 90% presenta dolor abdominal secundario a la peritonitis inflamatoria y ésta puede simular un abdomen agudo (caso 2) o un íleo intestinal por adherencias como consecuencia de las reiteradas serositis (caso 1)^{1,6,8}. Es frecuente el antecedente de cirugías inguino-escrotal sin diagnóstico concluyente producto de la inflamación del mesotelio del conducto inguinal o de la túnica vaginalis escrotal (caso 1)^{1,6,8}. En la Tabla 1 se enumeran los principales criterios clínicos diagnósticos.

Tabla 1. Características clínicas de TRAPS

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Episodios recurrentes de síntomas inflamatorios<ol style="list-style-type: none">1.1 Fiebre1.2 Dolor abdominal1.3 Mialgia1.4 Eritema macular migratorio1.5 Edema palpebral o conjuntivitis1.6 Dolor torácico1.7 Artralgia o sinovitis monoarticular2. Episodios duran más de 5 días y se presentan cada 2 a 9 meses3. Responden a corticoides pero no a colchicina4. Miembros familiares afectados (no siempre existen)5. Cualquier grupo étnico puede estar afectado |
|--|

Con excepción del análisis genético, no existen exámenes de laboratorio específicos de TRAPS. Durante los episodios existe una intensa reacción de fase aguda, con neutrofilia, desviación izquierda, trombocitosis, anemia, incremento de la proteína C reactiva, proteína sérica del amiloide y aumento de la eritrosedimentación. Puede existir un incremento policlonal de inmunoglobulinas y no se detectan autoanticuerpos. En los períodos asintomáticos estas alteraciones tienden a disminuir⁶.

El pronóstico de los pacientes con TRAPS está determinado por el desarrollo de amiloidosis, la que depende del tipo de mutación siendo las de mayor riesgo aquellas que afectan a residuos de cisteína. El riñón suele ser el primer órgano afectado y la proteinuria es el signo más precoz^{6,7}.

La colchicina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no son eficaces en la prevención de los episodios inflamatorios ni en su tratamiento. Sin embargo, la colchicina potenciaría el efecto de los corticoides para controlar las crisis, y su uso en los períodos asintomáticos podría disminuir el riesgo de amiloidosis. Los AINEs pueden atenuar los síntomas. Los corticoides son efectivos en el tratamiento de los episodios agudos^{1,6}. Recientemente se está aplicando agentes bloqueadores del TNF con buenos resultados tanto en la prevención como en el tratamiento de los episodios autoinflamatorios agudos^{10,11}. En ambos casos presentados se están realizando las evaluaciones pertinentes, previo al inicio de una terapia con anti-TNF. Existen evidencias iniciales con otras terapias biológicas que podrían también ser efectivas en esta condición¹².

REFERENCIAS

- HULL KM, KASTNER DL, BALOW JE. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 1415-6.
- STOJANOV S, KASTNER DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 586-99.
- WILLIAMSON LM, HULL D, MEHTA R, REEVES WG, ROBINSON BH, TOGHILL PJ. Familial Hibernian fever. *Q J Med* 1982; 51: 469-80.
- McDERMOTT MF, AKSENTJEVICH 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.
- GALON J, AKSENTJEVICH I, McDERMOTT MF, O'SHEA JJ, KASTNER DL. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 479-86.
- HULL KM, DREWE E, AKSENTJEVICH 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.
- AKSENTJEVICH 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.
- 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.
- TORO JR, AKSENTJEVICH 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.
- DREWE E, McDERMOTT EM, POWELL RJ. Treatment of the nephrotic syndrome with etanercept in patients with the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343: 1044-5.
- DREWE E, McDERMOTT EM, POWELL PT, ISAACS JD, POWELL RJ. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology* 2003; 42: 235-9.
- SIMON A, BODAR EJ, VAN DER HILST JC, VAN DER MEER JW, FISELIER TJ, CUPPEN MP, DRENTH JP. Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in traps. *Am J Med* 2004; 117: 208-10.