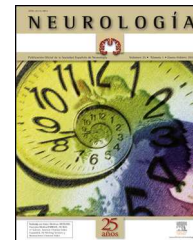




# NEUROLOGÍA

[www.elsevier.es/neurologia](http://www.elsevier.es/neurologia)



## CARTAS AL EDITOR

### Polirradiculoneuritis, síndromes periódicos asociados a criopirina y fiebre mediterránea familiar

### Polyradiculoneuritis, cryopyrin-associated periodic syndromes, and familial Mediterranean fever

*Sr. Editor:*

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es la enfermedad autoinflamatoria hereditaria más frecuente a nivel mundial, teniendo una elevada prevalencia en los países ribereños del Mediterráneo oriental. Generalmente, cursa con episodios febriles breves, autolimitados, que suelen presentar una periodicidad mensual, y se manifiestan clínicamente con fiebre, serositis y sinovitis.

Las mutaciones del gen cold-Induced autoinflammatory syndrome (CIAS1) generan los denominados síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS). Los CAPS incluyen 3 enfermedades, descritas inicialmente como entidades clínicas diferentes, que son el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío, el síndrome de Muckle-Wells y el síndrome Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome/Neonatal Onset Multi-Inflammatory Disease (CINCA-NOMID). Desde un punto de vista clínico, las 3 entidades presentan ciertas características comunes, como son un comienzo temprano de la enfermedad (habitualmente por debajo de los 5 años de edad), la presencia de un exantema urticariforme generalizado y una importante reacción de fase aguda.

Se presenta el caso de un varón de 53 años, caucásico, que consultó por fiebre diaria de 38-39 °C, de un año de evolución. Refería que en los 8 años anteriores a este proceso había realizado múltiples consultas por fiebre; fue ingresado en el hospital en 3 ocasiones para el estudio de la fiebre; en todos, los casos la fiebre desapareció con prednisona a altas dosis.

Entre los antecedentes personales, destacaba un episodio de uveítis a los 33 años. Fue diagnosticado de diabetes mellitus a los 37 años. También a los 37 años de edad se diagnosticó de polirradiculoneuritis; a esta edad presentó un cuadro de fiebre, parálisis facial bilateral periférica de predominio izquierdo, debilidad muscular, con balance muscular braquial 4+ proximal, 4-distal; cural 4/5 proximal, y 3/5 distal; no tenía alteraciones de la sensibilidad, el ROT

aquileo era de 0/5; el resto estaba globalmente disminuidos 2/5 (estado neurológico que quedó de forma permanente); se realizó un estudio del líquido cefalorraquídeo, evidenciando una glucosa 77 mg/dl, proteínas 44 mg/dl, ausencia de xantocromía, 1 leucocito, 800 hematíes/mm<sup>3</sup> con ADA normal; la RNM craneal y el fondo de ojo no mostraron enfermedad. Se realizó una biopsia muscular del gemelo derecho, que mostró un granuloma no caseoso; el electromiograma realizado fue compatible con una polirradiculopatía, existiendo una afectación predominante de las extremidades inferiores; ante la sospecha de enfermedad granulomatosa, se inició tratamiento con prednisona a dosis de 60 mg/24 h y posterior pauta descendente hasta la dosis de 5 mg/24 h; hubo una mejoría del estado general, con desaparición de la fiebre.

La exploración física actual era normal, solo persistía el estado neurológico que se había instaurado a los 37 años. El fondo de ojo y la audiometría eran normales. En las pruebas de laboratorio destacaban una hemoglobina de 7,8 g/dl (n: valor normal [n 13-18 g/dl]), velocidad corpuscular media 86 fl, la velocidad de sedimentación globular de 101 mm/h (n < 20 mm/h), la proteína C reactiva (PCR) 204 mg/dl (n < 6 mg/dl), la ferritina 1.302 ng/ml (n < 400 ng/ml), la beta-2-microglobulina 10 mg/l (n 0,2-0,4 mg/l), la proteína sérica del amiloide 577 mg/, (n < 6,5 mg/l), la IgD 195 UI/ml (n < 100 UI/ml), componente C5 47 mg/dl (n 4-15), componente C8 23,9 mg/dl (n 11,2-17,2) y componente C9 291 mg/dl (n 12,5-26,5). Fueron normales o negativos la enzima convertidora de angiotensina, el proteinograma, la IL-1beta, la IL-6, la prostaglandina E, la proteína S 100, la proteinuria de 24 h, la sangre oculta en heces, el test de Coombs directo y múltiples estudios inmunológicos (anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, factor reumatoide, anticuerpos anticardiolipina, antimitocondriales, antimúsculo liso y anticélulas parietales) y microbiológicos (Rickettsia conorii, Rickettsia mooseri, toxoplasma, Borrelia burgdorferi, sífilis, brucelosis, citomegalovirus, herpes virus I-II, virus de Epstein-Barr, virus de las hepatitis B y C, VIH-1, VIH-2 y Trypanosoma cruzi). Los anticuerpos de tipo IgG contra el monosialogangliósido GM1 fueron positivos (índice de referencia 3,55; negativo < 0,50), mientras los anticuerpos antiglicoproteína asociada a la mielina y los antigangliósidos GM2, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b fueron negativos.

En la TAC torácica se observaron unas adenopatías mediastínicas infracentrímetricas, no había evidencia de

fibrosis pulmonar. La TAC abdominal reveló una hepatoesplenomegalia con adenopatías inguinales y retroperitoneales infracentimétricas.

La RNM cerebral y holomedular fueron normales; el ecocardiograma transesofágico mostró la presencia de derrame pericárdico, descartando la endocarditis. La colonoscopia y la gammagrafía con leucocitos marcados no detectaron afección. El aspirado medular y diferentes biopsias (médula ósea, ganglio linfático inguinal, de músculo y de nervio periférico) no detectaron malignidad, granulomas, infecciones por micobacterias o depósito amiloideo. Se descartó la vasculitis del sistema nervioso con la biopsia del nervio sural. En la biopsia muscular se apreciaron datos evidentes de denervación (atrofia de fibras anguladas y agrupadas afectando fascículos enteros) y datos de reinervación de menor intensidad (tendencia a la agrupación por tipos de fibra). La tinción de rojo Congo fue negativa, tanto en la biopsia de músculo como en la de nervio sural.

Tras descartar causas neoplásicas, infecciosas e inflamatorias, se planteó la posibilidad de una enfermedad autoinflamatoria hereditaria. Se realizó el análisis de gen mediterranean fever (MEFV) responsable de la FMF, evidenciando la variante p.Ile591Thr en heterocigosis, con el diagnóstico de FMF se inició tratamiento con colchicina 1 mg/24 h. Una vez iniciado el tratamiento con colchicina, se observó que el paciente seguía presentando los episodios febriles, aunque con menor elevación de la temperatura, y la PCR continuaba elevada. La FMF suele cursar con episodios febriles que tienen una duración de 1-3 días, con una frecuencia que varía de semanas a meses, estando asintomáticos entre los episodios. En este caso, al persistir los episodios febriles repetitivos, las alteraciones de laboratorio, como la anemia normocítica, la proteína sérica amiloide elevada y la presencia de las adenopatías mediastínicas y retroperitoneales visualizadas en la TAC, que no eran características de la FMF, hicieron sospechar la posibilidad de que otra enfermedad autoinflamatoria estuviera implicada en la sintomatología que presentaba el paciente. Por este motivo, se amplió el estudio genético a los genes TNFRSF1A, MVK, CIAS1, NOD2 y CD2BP1. Todos ellos fueron negativos, con la excepción del gen CIAS1, en el que se detectó la variante genética p.Arg488Lys en heterocigosis. Con el segundo diagnóstico de CINCA-NOMID se añadió el agente bloqueante de IL-1 anakinra (100 mg/12 h), al tratamiento previo de prednisona (15 mg/24 h) y colchicina (1 mg/24), observando la desaparición de la fiebre y la normalización de los parámetros hematológicos y bioquímicos. A los 2 meses de seguir el tratamiento, se realizó un nuevo electromiograma informándose como polineuropatía sensitivo-motora de carácter axonal, simétrica, distal y de predominio en las extremidades inferiores de intensidad moderada-severa; signos marcados de denervación crónica residual en los diferentes territorios estudiados en extremidades inferiores, sin evidencia de denervación activa en la exploración actual (desaparición de la actividad inflamatoria).

En este trabajo, se describe un paciente con una polirradiculoneuritis y episodios febriles recurrentes, en el que se detectan mutaciones en los genes responsables de la FMF y de los CAPS. La FMF es la enfermedad autoinflamatoria hereditaria más frecuente a nivel mundial<sup>1-3</sup>, que suele cursar con episodios febriles breves (12-72 h), recurrentes, separados por intervalos clínicamente asintomáticos y en los

que puede haber oscilaciones de los parámetros bioquímicos inflamatorios. Al realizar el tratamiento con colchicina se observó una disminución de la frecuencia de los episodios febriles, pero no su desaparición; esto hizo sospechar de que podría haber otra enfermedad implicada en el caso.

La ampliación del estudio a los genes responsables de otras enfermedades autoinflamatorias hereditarias permitió la identificación de la variante p.Arg488Lys en el gen CIAS1, considerada como una mutación de baja penetrancia del gen responsable de los CAPS. La sintomatología de estos CAPS suele iniciarse habitualmente antes de los 5 años, con un exantema cutáneo de tipo urticariforme asociado a una intensa reacción de fase aguda. En función del fenotipo clínico se pueden observar otras manifestaciones, como artritis, artropatía, manifestaciones oculares (epiescleritis, conjuntivitis, uveítis), sordera neurosensorial y manifestaciones neurológicas secundarias a una meningitis inflamatoria aséptica. En el caso del paciente aquí descrito, la audición era normal; no se observaron manifestaciones oculares y el estudio repetido de LCR descartó la presencia de una meningitis aséptica. Como consecuencia del proceso inflamatorio crónico, es habitual observar en los pacientes afectados de CAPS una anemia de proceso crónico, asociada a un incremento de los reactantes de fase aguda, a semejanza de lo observado en nuestro paciente. Genéticamente, se han descrito más de 100 mutaciones responsables de CAPS, siendo la variante p.Arg488Lys una mutación de baja penetrancia, habitualmente identificada en pacientes con formas de presentación atípica, en cuanto a la edad de inicio y a las manifestaciones clínicas observadas en el comienzo o durante el curso de la enfermedad, como en este caso. El tratamiento clásico del CINCA-NOMID eran los glucocorticoides a dosis altas, utilizado como tratamiento sintomático. En estudios recientes se ha demostrado que la hiperproducción de IL-1beta, debida a un incremento de la actividad del inflammasoma por la mutación de la proteína criopirina, es la principal característica fisiopatológica de los CAPS, por esto, en la actualidad, el tratamiento se realiza con agentes bloqueadores de la IL-1<sup>4,5</sup>, bien a nivel del receptor (anakinra) o bien a nivel de ligando (canakinumab, rilonacept)<sup>6,7</sup>. En estos pacientes, no se recomienda la cuantificación de IL-1B en suero o en el plasma debido a que tiene un efecto local y no se traduce en incrementos del nivel plasmático, ya que los niveles plasmáticos pueden ser normales o disminuidos.

Como conclusión, decir que en un paciente de adulto afectado de una fiebre periódica de meses o años de evolución, en el que se han descartado las causas tumorales, infecciosas e inflamatorias, que presenta un importante aumento de los reactantes de fase aguda, junto a una anemia de proceso crónico, se deberían tener en cuenta las llamadas enfermedades autoinflamatorias, ya que podría de tratarse de una presentación atípica ocasionada por una mutación de baja penetrancia.

## Bibliografía

1. Drenth JPH, Van der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*. 2001;345:1748-57.
2. Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. [Familial mediterranean fever at the millennium. Clinical](#)

- spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* (Baltimore). 1998;77:268–97.
3. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *Lancet*. 1998;351:659–64.
  4. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:2583–4.
  5. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease responsive to interleukin-1b inhibition. *N Engl J Med*. 2006;355:581–92.
  6. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: Results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2443–52.
  7. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, Snyder C, Plenh S, Barham B, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2432–42.

F.J. Nicolás-Sánchez<sup>a,\*</sup>, G. Piñol-Ripoll<sup>c</sup>,  
J.I. Aróstegui-Gorospe<sup>b</sup>, J.M. Grau-Junyent<sup>d</sup>,  
R.M. Sarrat-Nuevo<sup>a</sup> y P.J. Melgarejo Moreno<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital de Santa María, Lleida, España

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

<sup>c</sup> Servicio de Neurología, Hospital de Santa María de Lleida, España

<sup>d</sup> Consultor Sènior MDI. Catedràtic de Medicina, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Santa María de Lleida, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fnicolas@comll.cat

(F.J. Nicolás-Sánchez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.07.002>

## Devastadora mielopatía por trombo aórtico en paciente anticoagulado

### Fulminant myopathy caused by aortic thrombus in an anticoagulated patient

*Sr. Editor:*

El infarto medular es una afección poco frecuente (1% de los procesos vasculares isquémicos del sistema nervioso central)<sup>1</sup>. El cuadro clínico se caracteriza por la rapidez de la progresión, la posible implicación de dolor y un patrón específico del déficit. La localización a nivel rostrocaudal así como la propagación transversal son factores cruciales. El cuadro clínico suele ser subagudo e instaurarse en horas<sup>2</sup>. La vascularización de la médula se lleva a cabo por una arteria espinal anterior principal, que nutre los 2 tercios anteriores de la médula, y 2 arterias espinales posteriores más pequeñas<sup>3</sup>. La resonancia magnética (RM) es la prueba diagnóstica de elección con la aparición de lesiones típicas hiperintensas en T2 entre las primeras 8 h y varios días<sup>4</sup>; la arteriografía medular suele ser normal. Las etiologías del infarto medular son muy diversas; la más frecuente es un mecanismo de compromiso hemodinámico secundario a disección o manipulación aórtica, así como placas de ateroma que obstruyen el ostium de salida de las arterias que conforman la irrigación medular. Otros mecanismos etiológicos son la embolia, la vasculitis en las enfermedades autoinmunes, los efectos de radioterapia y las secundarias a malformación vascular.

Presentamos el caso de un paciente con una devastadora mielopatía de origen isquémico. Se trata de un varón de 79 años, ex fumador, obeso, con hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, arteriopatía periférica, hiperlipidemia y polimialgia reumática. Estaba en tratamiento con dabigatrán, pentoxifilina,

prednisona, lisinopril, bisoprolol, espirolactona, furosemina y simvastatina. Asegura buena adherencia a los tratamientos pautados. Acudió a Urgencias por paraplejía brusca precedida de dolor lumbar con irradiación ascendente por la columna hasta la región interescapular. No había antecedente de traumatismo ni esfuerzo físico importante. En el examen neurológico inicial, se evidenció paraplejía flácida con nivel sensitivo D3 y afectación de la sensibilidad del cordón posterior. Se hospitalizó con el diagnóstico de síndrome medular de probable etiología vascular; 24 h más tarde presentó un curso desfavorable, a pesar de instaurar tratamiento con esteroides, antiagregantes y anticoagulación, con la progresión de la paresia a miembros superiores y ascenso del nivel sensitivo hasta un nivel C7. Una RM de columna evidenció un infarto medular extenso desde C4 hasta el cono medular, con preservación de un segmento entre D8-11 por afectación de las arterias espinales anteriores y alteración de señal en el cuerpo vertebral D9, probable isquemia vertebral por obstrucción de arterias radicales (fig. 1). Casualmente, en esta resonancia se observó una lesión en la luz de la aorta torácica, que se interpretó como un trombo en la misma y disección de la pared posterior (fig. 2). La angio-TAC de aorta mostró abundantes placas de ateroma calcificadas y no calcificadas que, en dirección craneal, se acompañaban de una ocupación de la luz de la aorta en la zona posterointerna, hipodensa y que se extendía hasta el inicio del cayado aórtico, que correspondía con trombo. Se consultó con el servicio de Cirugía Vascular, que confirmó la existencia del trombo de pared posterior de aorta torácica con forma semilunar, que se iniciaba desde la salida de la arteria subclavia izquierda, la presencia de un trombo flotante a nivel T8-10 y otro trombo mural por encima de la bifurcación de las arterias ilíacas, descartando la existencia de una disección. Se realizó la exclusión del trombo flotante en la aorta torácica mediante endoprótesis torácica tipo Valiant-Medtronic, desde la subclavia izquierda hasta el tronco celiaco. El procedimiento quirúrgico