

**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA**

**PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**“ANÁLISE CLÍNICA, LABORATORIAL E GENÉTICA DE PACIENTES  
PEDIÁTRICOS DO IMIP COM SUSPEITA DE PORTAREM SÍNDROMES  
AUTOINFLAMATÓRIAS: UM ESTUDO DE CORTE TRANSVERSAL”**

**Ana Caroline Laureano de Souza Cavalcanti<sup>1</sup>**

**Thaís Martins Nazareth Machado<sup>2</sup>**

**Dr<sup>a</sup>. Zelina Barbosa Mesquita<sup>3</sup>**

**Dr. João Bosco de Oliveira Filho<sup>4\*</sup>**

1-2 Graduação em Medicina. Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, PE, Brasil

3-4 Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Rua dos Coelhos, 300. Boa Vista. Recife, PE, Brasil.CEP: 50.070-550

Fonte de auxílio: Cnpq – IMIP

Recife, 24 de abril de 2017

Participantes do projeto:

Ana Caroline Laureano de Souza Cavalcanti, acadêmica do curso de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. Contato: (81) 992993047; E-mail: Carol.laureanosc@gmail.com

Thaís Martins Nazareth Machado, acadêmica do curso de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. Contato: thaismnmachado@hotmail.com

João Bosco de Oliveira Filho, graduação em Medicina pela Universidade de Pernambuco, residência em Clínica Médica pela Universidade Federal de Pernambuco, *Post-Doctoral Fellowship* pelo *National Institutes of Health*, Doutorado em Patologia pela Universidade de São Paulo e Doutorado em Imunologia Experimental pela Universidade de Amsterdã. Docente do departamento de Pediatria do Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP). Contato: bosco.oliveira@imip.org.br

Zelina Barbosa Mesquita, graduação em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco, residência em pediatria pelo Hospital Barão de Lucena, residência em reumatologia pediátrica pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Mestrado pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Reumatologista pediátrica do Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP) e Tutora do Curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. Contato: zelinabarbosa@terra.com.br

Resumo:

Objetivos: descrever as características clínicas, laboratoriais e genéticas dos pacientes pediátricos com suspeita de síndrome autoinflamatória (SAI) no serviço de reumatologia pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP).

Métodos: estudo tipo corte transversal feito com 24 pacientes acompanhados pelo serviço de reumatologia pediátrica do IMIP e com suspeita de serem portadores de síndromes auto-inflamatórias. Seus dados foram obtidos através da consulta de prontuários e entrevista. Foi feita uma tabulação dos resultados, resumindo as características clínicas e laboratoriais encontradas correlacionando-as com os dados genéticos.

Resultados: as suspeitas diagnósticas dos 24 pacientes foram: Hiper IgD/MKD (n=6), PFAPA (n=3), TRAPS (n=1), CINCA (n=1), PAPA (n=1), AIJ Sist./CINCA/ TRAPS = (n=1), PFAPA/Hiper IgD (n=5), TRAPS/Hiper IgD (n=1), TRAPS/CINCA/AIJ (n=1), BLAU/TRAPS/CINCA (n=1). Destes, 11 tiveram seus resultados genéticos avaliados e 3/11 (27,27%) tiveram mutação genética confirmando a doença: 1 teve mutação em MVK (Síndrome Hiper IgD), 1 em TNFRSF1A (Síndrome TRAPS) e 1 em PSTPIP1 (Síndrome PAPA). Adicionalmente, 5 pacientes apresentaram variantes genéticas vistas em menos de 1% da população geral, que podem estar relacionadas ao desenvolvimento de fenômenos inflamatórios.

Conclusões: Há uma alta prevalência de variantes definitivamente patogênicas ou potencialmente danosas entre os pacientes vistos no IMIP com suspeita de síndromes autoinflamatórias. O estudo genético define o diagnóstico, estima o prognóstico e auxilia no aconselhamento genético.

Palavras-chave: síndromes autoinflamatórias, genética, MVK, TRAPS, Febre Familiar do Mediterrâneo, NOMID.

Sumário:

I.	Introdução -----	1
II.	Métodos -----	9
III.	Resultados -----	11
IV.	Discussão -----	14
V.	Tabelas -----	18
VI.	Legendas das tabelas -----	21
VII.	Referências bibliográficas -----	

## I. Introdução

Nas últimas duas décadas houve uma intensificação nos estudos das síndromes autoinflamatórias (SAI) devido à identificação, em 1997, das causas genéticas da doença autoinflamatória mais prevalente em todo o mundo, a Febre familiar do Mediterrâneo (FFM), e a descoberta, em 1999, de mutações no receptor TNF na síndrome periódica associada ao receptor de necrose tumoral (TRAPS, *TNF receptor associated periodic syndrome*).<sup>[1,2]</sup>

As SAI são consideradas imunodeficiências primárias, pois são causadas por mutações em genes que codificam proteínas que têm papel fundamental na regulação da resposta inflamatória. Portanto, devem ser diferenciadas das doenças autoimunes, condições frequentemente confundidas com as SAI devido a aspectos clínicos semelhantes, visto que não são encontrados linfócitos T autorreativos nem níveis elevados de autoanticorpos circulantes.<sup>[2,3]</sup>

Devido a sua natureza genética, a maioria dessas doenças ocorre, geralmente, em idades precoces, e um menor número de pacientes inicia a doença por volta da segunda década da vida. Clinicamente as SAI são caracterizadas por episódios recorrentes de febre, acompanhada de outros sinais e sintomas inflamatórios, especialmente cutâneos, oculares, osteoarticulares, musculares, gastrintestinais, neurológicos e de serosas. Os episódios de inflamação podem ser intercalados por períodos de ausência de sintomas, completo bem estar e normalização de provas de fase aguda. A febre recorrente pode apresentar-se em intervalos regulares ou irregulares e também pode ser contínua, o que é raro. Além disso, a febre, apesar de ser bastante frequente, não é imprescindível para o diagnóstico dessas condições.<sup>[2,3]</sup>

As principais SAI descritas atualmente são: Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM), Síndrome periódica associada ao receptor do TNF (TRAPS), Síndrome de

hiperimmunoglobulinemia D (HIDS) ou Deficiência de mevalonato-quinase (MKD) e as criopirinopatias que são compostas por: Síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio (FCAS), Síndrome de Muckle-Wells (SMW) e Síndrome de CINCA (síndrome crônica infantil neurológica cutânea e articular) ou NOMID (*neonatal onset multisystem inflammatory disease*). [2,4]

Outras doenças autoinflamatórias importantes são: PAPA (síndrome de pioderma gangrenoso, artrite piogênica e acne), PFAPA (febre periódica, estomatite aftosa, faringite, adenite), e a Atrite granulomatosa pediátrica, síndrome que engloba a Síndrome de Blau e a Sarcoidose de início precoce. [2]

A Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM) é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene MEFV que codifica a proteína pirina ou marenostrina. Sugere-se que a pirina, juntamente com a criopirina, ASC e caspase-1 fazem parte de um complexo protéico chamado de inflamassomo. Este tem por função reconhecer patógenos ou danos celulares e transforma as formas inativas de IL-1 $\beta$  nas suas formas ativas, modulando as respostas inflamatórias. [5]

A FFM é a SAI mais prevalente, com estimativa de 100.000 afetadas em todo o mundo e afeta, principalmente, descendentes de populações mediterrâneas - judeus, armênios, árabes, turcos, gregos e italianos. Há predomínio de acometimento do sexo masculino. [3,5] Quase dois terços dos pacientes tem manifestações da doença antes dos cinco anos de idade e quase todos os pacientes, antes da segunda década de vida. Na FFM os episódios de febre podem durar de horas até 3 ou 4 dias e são frequentemente associados com sinais de inflamação de serosas. Peritonite e inflamação unilateral da pleura estão presentes em mais de 90 e 40% dos pacientes, respectivamente, e são responsáveis por dois sintomas típicos da FFM: dor abdominal aguda e dor torácica. Também pode haver o acometimento de grandes articulações em mais de 50% dos

pacientes (principalmente joelhos, quadris e tornozelos) e a presença de eritema erisipelóide (lesões eritematosas, vesiculares e bolhosas) principalmente nos membros inferiores. Há a presença de períodos assintomáticos entre as crises. <sup>[2,5]</sup> Alguns fatores podem servir como gatilhos para as exacerbações, dentre eles o stress, como principal fator e então outros como infecções virais e até uso de drogas como cisplatina. <sup>[5]</sup> Dentre as complicações, a amiloidose é a mais comum enquanto outras são raras, a exemplo da artrite erosiva de quadris e joelhos. <sup>[5]</sup>

Em 1997 o gene associado à FMF – o MEFV - foi isolado, situando-se no braço curto do cromossomo 16 no locus 16p13. Até o momento foram descritas pelo menos 188 mutações patogênicas deste gene. <sup>[2,5]</sup> Nos exames laboratoriais, evidenciam-se leucocitose e elevação de provas de fase aguda como velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR) e proteína sérica amilóide A (SAA), sendo esta considerada o melhor marcador de inflamação subclínica. <sup>[2]</sup>

O diagnóstico da FMF é principalmente clínico, devendo-se atentar para história familiar, exclusão de outras síndromes periódicas febris e resposta terapêutica à colchicina. Porém, a pesquisa de mutações no gene MEFV é essencial para o diagnóstico de certeza. <sup>[2,5]</sup> O uso de colchicina diária é o tratamento de escolha para prevenir a ocorrência das crises e a prevenção da amiloidose. Em pacientes que não respondem ou apresentam intolerância à colchicina, existem relatos de uso de interferon-gama e associação com talidomida. Os recentes imunobiológicos, tais como antagonista do receptor de IL-1 (anakinra) e anti-TNF (etanercepte e infliximabe), também tem sido utilizados em casos refratários, com resultados animadores. <sup>[2,5]</sup>

A síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS) é uma doença de herança autossômica dominante causada por mutações no receptor de TNF, codificado pelo gene TNFRSF1A e é a segunda SAI mais prevalente.

O gene em questão codifica o receptor p55 do TNF (TNFR1) e está localizado no braço curto do cromossomo 12. O TNFR1 é um importante mediador da sinalização por TNF-alfa que é uma citocina fundamental na resposta inflamatória. Portanto, alterações neste receptor desencadeiam uma exacerbação ou até perpetuação da resposta inflamatória. [2,6]

TRAPS foi inicialmente descrita em pacientes de origem nórdica e já foi denominada de febre familiar da Hibernia, porém, posteriormente foi encontrada também em diversas populações, incluindo negros americanos, japoneses e descendentes do mediterrâneo. [3]

As manifestações da doença começam, geralmente, na faixa etária pediátrica (média de 10 anos). A febre nesta SAI diferencia-se das outras pela sua maior duração: 14 dias em média, com variação de 2 a 56 dias. Há um intervalo bem variado entre os surtos (meses a anos), assim como a gravidade, bastante variável. O sintoma mais observado nos pacientes com TRAPS é a dor abdominal súbita e de forte intensidade (77%), e em seguida, está a mialgia migratória (64%) que ocorre devido à fasciíte monocítica que é acompanhada por dor e rash eritematoso sobre a área afetada. Cerca de 50% dos pacientes apresentam máculas eritematosas ou, mais dificilmente, placas edematosas e urticariformes sobre as áreas de mialgia. Manifestações oculares também estão presentes (49%) e incluem uveíte, edema periorbitário e conjuntivite. Outros sintomas também incluem artralgia e artrite de grandes articulações (51%), pleurite (32%) e cefaleia (68%). Entretanto, também já foram relatadas manifestações do SNC como meningite, neurite óptica e alterações comportamentais. [2,3,6]

Durante as crises os exames laboratoriais evidenciam aumento dos marcadores de atividade inflamatória, como VHS, PCR e SAA, leucocitose e plaquetose moderada, além de estimulação policlonal de imunoglobulinas, em especial IgA mas também IgD é

possível ainda a detecção de anemia normocítica e normocrômica. O diagnóstico de certeza é dado apenas pelo sequenciamento do gene TNFRSF1A em DNA genômico. Assim como na FFM, a consequência mais grave desta síndrome é a amiloidose secundária levando a uma insuficiência renal. [2,6]

Os episódios febris da TRAPS respondem bem aos esteróides, como a metilprednisolona, mas a duração prolongada do tratamento faz com que os pacientes tornem-se dependentes e a toxicidade limita seu uso. Portanto, os inibidores de TNF tornam-se os fármacos de escolha para o tratamento da TRAPS, como o Etanercepte. [2,3]

A Síndrome de hiperimmunoglobulinemia D (HIDS) é causada por mutações no gene da enzima mevalonato-quinase (MVK), codificadas no cromossomo 12q24. A MVK é uma enzima que amplifica o metabolismo do ácido mevalônico, um produto intermediário das vias de síntese do colesterol e isoprenoide. Supõe-se que a falta dos produtos finais isoprenoides contribua para uma secreção elevada de IL-1 $\beta$ , que, subsequentemente, leva à inflamação e febre. As mutações relacionadas à HIDS ocasionam redução importante da atividade da MK, levando a níveis plasmáticos elevados de ácido mevalônico, que é excretado em grandes quantidades na urina. [2,3]

Na HIDS, doença de herança autossômica recessiva, os episódios febris iniciam-se, frequentemente, no primeiro ano de vida, duram de 3 a 7 dias e recorrem a cada 4 a 6 semanas. Já os intervalos entre as crises podem variar entre os pacientes ou no próprio paciente. A febre pode permanecer ausente por meses e até anos. As crises podem ser desencadeadas por vacinação, traumas, cirurgias ou estresse e caracterizam-se por febre alta precedida por calafrios em 76% dos pacientes. Linfadenopatia é um sintoma muito comum (94%) e, geralmente, é de cadeia cervical, bilateral e dolorosa. Outros achados frequentes são a cefaleia (52%) e dor abdominal (72%), que pode ocorrer na presença

de vômitos (56%) e/ou diarreia (82%). Esplenomegalia e, menos frequentemente, hepatomegalia também podem ocorrer. Alterações mucocutâneas podem ocorrer em cerca de 80% dos pacientes e incluem máculas eritematosas, lesões urticariformes e, mais raramente, úlceras orais aftosas ou úlceras vaginais. Poliartralgia está presente em cerca de 80% dos pacientes e 68% cursam com artrite não erosiva de grandes articulações (joelhos e tornozelos) que geralmente é poliarticular e simétrica. Nessa síndrome, evolução para amiloidose é rara. [2,3]

A associação clínica de episódios febris com altos níveis séricos de imunoglobulina D (IgD) e a detecção do defeito na enzima MVK são necessárias para o diagnóstico de HIDS. Não há terapia efetiva para HIDS, porém costuma-se utilizar antiinflamatórios como esteroides e colchicina para tentar evitar os episódios. [3,7]

As síndromes periódicas associadas à criopirina (*cryopyrin associated periodic syndrome*, CAPS) ou criopirinopatias, englobam as doenças já citadas anteriormente: FCAS, SMW e NOMID. As CAPS são causadas por mutações no gene CIAS1 (*cold induced autoinflammatory syndrome 1*), o qual foi identificado em 2001. O CIAS 1 tem o papel de codificar a proteína criopirina (ou NALP3 ou PYPAF1) e localiza-se no cromossomo 1q44. São condições transmitidas por herança autossômica dominante e, até o momento, já foram descritas 118 mutações relacionadas a esta doença. As mutações em CIAS1 promovem ruptura da conformação inativa da criopirina, o que leva à ativação do inflamassomo, com consequente aumento da produção de IL-1 $\beta$  e desencadeamento de sintomas inflamatórios sistêmicos. [2,4]

Clinicamente, as CAPS apresentam um espectro contínuo, sendo a FCAS a forma mais branda e a síndrome NOMID a mais grave. Algumas características são comuns às três síndromes, como a presença de febre, rash urticariforme, manifestações articulares e elevação acentuada de marcadores inflamatórios. [2,6]

A Síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio (FCAS), como forma mais leve da doença, se apresenta por febre de curta duração e exantema urticariforme com menos de 24 horas de duração, induzido pela exposição ao frio. São comuns também artralguas, conjuntivites, cefaleia, náuseas, tontura, polidipsia, sudorese e astenia. [3,6]

Os pacientes com síndrome de Muckle-Wells (MWS) têm episódios febris (geralmente abaixo de 38°) e urticária desde a infância. O quadro é bastante semelhante ao da FCAS, porém, não é necessariamente desencadeada pelo frio. Durante o curso da doença, também podem ser observadas surdez neurossensorial e poliartrite. Amiloidose secundária é complicação de um estágio tardio da doença, sendo a principal causa de morte. [2, 3, 6]

A síndrome NOMID (*neonatal onset multisystem inflammatory disease*), tem início no período neonatal, dentro das primeiras semanas de vida, com uma erupção similar à urticária. As crianças afetadas têm fácies típica caracterizada por bossa frontal, nariz em sela e aumento do perímetro cefálico. Artrite, epifisite e metafisite de ossos longos com calcificação epifiseal anormal e crescimento excessivo da cartilagem, com consequente encurtamento dos membros e deformidades articulares são comuns. Um achado típico da doença é a ossificação patelar prematura com crescimento excessivo patelar simétrico. As manifestações do SNC incluem meningite asséptica, atrofia cerebral, aumento da pressão do LCR, surdez neurossensorial, papiledema crônico e perda da visão. Também pode ocorrer amiloidose secundária nesses pacientes. [2,6]

A droga de escolha para o tratamento das CAPS tem sido o uso de antagonista do receptor de IL-1, anakinra, que proporciona uma melhora de todas as manifestações da doença e, portanto, melhor qualidade de vida. A droga não está disponível ainda no Brasil e por isso, corticosteroides e AINES podem ser utilizados como alternativa para o

alívio de sintomas gerais.<sup>[2]</sup>

A síndrome PAPA é de herança autossômica dominante. Os principais sintomas incluem artrite estéril e deformante, úlceras cutâneas (pioderma gangrenoso) e acne. Distintamente às outras SAI, a febre não é o sintoma mais frequente dessa síndrome. Esta síndrome é causada por mutações no gene que codifica a proteína *proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1* (PSTPIP1).<sup>[2]</sup>

A síndrome PFAPA (febre periódica, estomatite aftosa, faringite, adenite) é uma síndrome de febre periódica considerada esporádica, de causa e fisiopatologia ainda desconhecidas. Estudos sugerem um distúrbio da resposta imune, com ativação contínua de citocinas pró-inflamatórias e resposta anti-inflamatória reduzida tanto durante como no intervalo dos episódios febris.<sup>[8]</sup>

A Artrite granulomatosa pediátrica (AGP) engloba duas entidades com o mesmo fenótipo clínico: Síndrome de Blau, condição familiar, e a Sarcoidose de início precoce, uma condição esporádica. A AGP é causada por mutações no gene NOD2, também conhecido como CARD15, localizado no cromossomo 16. É interessante observar que mutações em NOD2 são encontradas em 50 a 90% dos pacientes que apresentam a tríade clínica clássica de artrite, dermatite e uveíte.<sup>[2]</sup>

Nesse estudo, avaliamos as características clínicas, laboratoriais e genéticas dos pacientes com suspeita de síndromes autoinflamatórias vistos no IMIP

## II. Métodos:

Realizou-se um estudo do tipo corte transversal no serviço de reumatologia pediátrica do IMIP, hospital terciário, localizado em Recife-PE.

A população do estudo baseou-se em pacientes da faixa etária de 0 a 18 anos, acompanhados na instituição que apresentaram suspeita clínica de síndrome auto-inflamatória e que já haviam sido investigados geneticamente para tais desordens.

Os pacientes elegíveis foram identificados no ambulatório de reumatologia pediátrica e foi solicitada a autorização para que seus prontuários fossem utilizados. Após avaliação de critérios de inclusão, os prontuários dos pacientes foram analisados a respeito de dados clínicos, laboratoriais e genéticos.

Os critérios de inclusão considerados foram: pacientes do serviço de reumatologia pediátrica, entre 0 e 18 anos, que tiveram aceitação dos responsáveis em participar do estudo e que já haviam sido acompanhados por mais de 6 meses. Foram excluídos aqueles pacientes com febre recorrente decorrente de infecções virais, bacterianas ou fúngicas documentadas, os que tinham alguma neoplasia pediátrica e os que possam imunodeficiências primárias com infecção de repetição.

Foram estudadas variáveis biológicas como sexo e idade, além de características clínicas e laboratoriais que encontram-se listadas na tabela 1.

Os dados foram coletados de novembro de 2014 a março de 2015. Os responsáveis pelas crianças que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP sob o nº 869.955. Todos os aspectos éticos foram contemplados.

A partir do levantamento das informações com análise de prontuários e preenchimento do formulário, os dados foram organizados por meio do programa

Microsoft Office Excel 2007 e foi calculada a porcentagem de frequência de aparecimento de cada uma das informações pesquisadas.

### III. Resultados:

24 pacientes foram elegíveis para o estudo todos eles foram incluídos na análise. Alguns pacientes tinham mais de uma hipótese diagnóstica: 7 pacientes tinham a suspeita de Síndrome Hiper IgD (29,16%); 2 de PFAPA (8,33%); 1 de TRAPS (4,16%); 1 de CINCA (4,16%); 1 de PAPA (4,16%); 2 deles tinham simultaneamente a suspeita de TRAPS, CINCA ou artrite idiopática juvenil (AIJ) (8,33%); 5 tinham simultaneamente a suspeita de PFAPA e Hiper IgD (20,83%); 1 tinha a suspeita entre TRAPS e Hiper IgD (4,16%); 1 tinha suspeita de BLAU, TRAPS e CINCA (4,16%); e 3 deles não haviam fechado os critérios para AIJ, por isso foram inclusos na pesquisa (12,5%).

A maioria dos pacientes teve o início dos sintomas na faixa etária entre 2 e 7 anos incompletos (41,6%) e a maior prevalência foi do sexo masculino (70,83%).

Os sintomas de maior prevalência encontrados foram: febre recorrente (83%), artralgia (54,1%), dor em membros (54,1%), artrite (50%), linfonodomegalia (50%), atraso de desenvolvimento neuropsicomotor (37,5%), faringite (29,1%), adenite cervical (29,1%), dor abdominal (25%), esplenomegalia (20,8%), vômitos (20,8%) e diarreia (20,8%). Outros sintomas de menor prevalência foram: rash cutâneo (16,6%), hepatomegalia (16,6%), perda de peso (12,5%), estomatite (12,5%), dor torácica (12,5%), osteomielite (12,5%), conjuntivite (12,5%), mialgia (8,3%), cistos sinoviais (8,3%), artrite piogênica asséptica (8,3%) e edema periorbitário (8,3%). Não foram encontrados pacientes com os seguintes achados: acne, abscesso cutâneos, dismorfia facial, pericardite, pleurite, peritonite, aumento do volume ósseo, uveíte, surdez, meningite asséptica, neurite óptica e papiledema. Um paciente foi a óbito.

Os dados laboratoriais mais frequentes foram: aumento de PCR (91,66%), aumento de VHS (58,33%), anemia (54,1%), leucocitose (41,66%), plaquetose (41,66%).

As terapias mais utilizadas foram: corticóides orais (58,33%), metotrexato (29,16%), AINEs (25%), infliximabe (25%), pulsoterapia com corticóides (20,83%), imunoglobulina (20,83%), adalimumabe (8,33%), Anakinra (4,16%), gotas oftalmológicas (4,16%).

As informações clínicas, laboratoriais e de medicações utilizadas dos pacientes pediátricos com suspeita de serem portadores de síndrome autoinflamatória encontram-se na tabela 1.

Dos 24 pacientes, apenas 11 haviam obtido o resultado de suas análises genéticas. Dentre eles, 3 apresentaram mutações definitivamente patogênicas: um paciente com 2 variantes em heterozigose composta no gene MVK c.[986G>A];[1129G>A], p.[(S329N)];[(V377I)] que confirmaram o diagnóstico de síndrome Hiper IgD; uma paciente com uma mutação no gene PSTPIP1 p.E250K, confirmando o diagnóstica da síndrome de artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne- PAPA; e um paciente com uma mutação no gene TNFRSF1A c.T241G, p.C81G, firmando o diagnóstico da Síndrome de febre periódica associada ao receptor de TNF – TRAPS. A tabela 2 mostra os dados de suspeita diagnóstica de todos os pacientes e as mutações genéticas encontradas nos pacientes que tiveram seus genes sequenciados.

Adicionalmente, 5 pacientes apresentaram mutações raramente vistas na população geral, mas não consideradas claramente patogênicas: dois pacientes apresentaram mutação de baixa penetrância em NLRP3 (p.Q705K e p.V200M); um paciente apresentou mutação em NOD2 de baixa penetrância (p.G908R); um apresentou mutação de baixa penetrância em MEFV (p.V487L); e um paciente apresentou uma

variante patogênica em MVK (p.V377I), mas em heterozigose, sem um segundo alelo mutado. A tabela 2 mostra os dados de hipóteses diagnósticas e da frequência de mutação genética nos pacientes do nosso estudo.

#### IV. Discussão:

Foram avaliados clinicamente e laboratorialmente 24 pacientes com suspeita de serem portadores de síndromes auto-inflamatórias, sendo desses, 17 do sexo masculino (70,83%). A faixa etária de maior frequência do aparecimento dos sintomas foi entre os 2 e os 7 anos ( $n=10$ ). Os resultados das análises genéticas estavam disponíveis encontrados em 11 desses pacientes.

O fenótipo mais frequentemente observado foi o sugestivo de hiperimmunoglobulinemia D (ou síndrome MKD). Um total de 13 pacientes (54,16%) apresentou como hipótese diagnóstica esta síndrome. Em comparação com um estudo multicêntrico brasileiro que avaliava pacientes com suspeita de síndrome auto-inflamatória, este número é bastante elevado, já que nele a frequência encontrada foi de 16,66% (17/102).<sup>[9]</sup> Já em um estudo multicêntrico europeu, a frequência de pacientes com suspeita de MKD foi de 27,94% (38/136), número que também é inferior ao encontrado em nosso trabalho.<sup>[10]</sup>

Dos 11 pacientes avaliados geneticamente, 3 apresentaram alguma mutação no gene MVK, sendo 2 dessas mutações heterozigóticas e sem importância clínica por serem de baixa penetrância e 1 de maior gravidade, levando ao diagnóstico definitivo de MKD/Hiper IgD. Dos 2 paciente com variantes de baixa penetrância, um apresentou a variante MVK c.G155A (p.S52N) associada a uma variante rara em NLRP3 (p.Q705K). É possível que a combinação dessas duas variantes de baixa patogenicidade, mas raras na população geral (<1%, isoladamente) tenha contribuído para o fenótipo inflamatório. O paciente que teve diagnóstico definitivo apresentou uma mutação heterozigótica composta MVK c.G986A, p.S329N (éxon 10) e c.G1129A e p.V377I (éxon 11), sendo a mutação V377I uma das mais comumente encontradas na síndrome Hiper IgD.<sup>[2]</sup>

Em um dos pacientes seqüenciados foi detectada alteração de baixa penetrância no gene NOD2 (1/11 – 9,09%) no éxon 8, c.G2722C (p.G908R). Essa variante e sabidamente associada ao desenvolvimento da doença de Chron. <sup>[4]</sup> É interessante observar que este paciente tinha como suspeita diagnóstica a artrite idiopática juvenil, mostrando a complexidade do diagnóstico diferencial entre essas patologias. Sabe-se que alterações no gene NOD 2 estão associadas à artrite granulomatosa pediátrica (AGP) que pode ser subdividida em síndrome de Blau, a sua forma familiar, e a sarcoidose de início precoce, uma situação esporádica.<sup>[2,11]</sup>

Foi encontrado um paciente com alteração no gene NLRP3 (1/11 – 9,09%). A alteração (p.V198M) foi considerada de baixa penetrância, podendo causar manifestações inflamatórias inespecíficas em alguns indivíduos. Neste caso, o paciente tinha como suspeita diagnóstica inicial a síndrome MKD e a síndrome TRAPS.

Em relação ao gene MEFV, também foi detectado um caso de comutação de baixa penetrância (1/11): c.1459G>C (p.V487L). É interessante observar que as principais mutações no gene MEFV são: M694V, V726A, M680I, M694I e E148Q, entretanto nenhuma delas foi identificada neste paciente específico <sup>[11]</sup>. Em relação à febre familiar do mediterrâneo, síndrome decorrente da mutação do MEFV, é válido notar que apesar de ser a SAI mais prevalente no mundo, <sup>[2]</sup> ela não tem muita expressão no nordeste Brasileiro, já que esta é uma região que não recebeu grande número de imigrantes europeus e judeus.<sup>[9]</sup> Neste caso, o paciente tinha como suspeita diagnóstica as síndromes TRAPS, CINCA e Artrite Idiopática Juvenil.

TRAPS é o tipo fenotípico mais comum no Brasil, chegando a cerca de 30% dos casos estudados <sup>[9]</sup> e o segundo maior no mundo <sup>[2]</sup>. Em nosso estudo, cerca de 20% dos pacientes (5/24) tinham suspeita diagnóstica de TRAPS, número aproximado ao da

frequência brasileira. Dos pacientes geneticamente analisados, apenas um teve a confirmação de alteração patogênica do gene TNFRS1A (1/11). Sua mutação foi no éxon 3 em c.T241G (p.C81G). Este fato nos dá informação não só sobre o diagnóstico, como também do prognóstico, já que em casos de mutações heterozigóticas que afetam resíduos de cisteína a gravidade da doença é maior, além de haver um risco elevado de desenvolvimento de amiloidose.<sup>[2,13]</sup> É válido salientar que este paciente não tinha suspeita diagnóstica de TRAPS, e sim de Hiper IgD. Este fato corrobora com a ideia de que a análise genética é algo de extrema importância para o correto manejo dos pacientes com suspeita de serem portadores de síndrome auto-inflamatórias.

Outro achado valioso do nosso estudo foi o de uma paciente geneticamente diagnosticada com PAPA (artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne) (1/11 – 9,09%), doença de herança autossômica dominante que tem como base genética a mutação do gene que codifica a proteína PSTPIP1. Esta é uma doença rara e pouco responsiva a drogas. Apenas sete mutações foram descritas até o momento.<sup>[14]</sup> No caso desta paciente específica, a mutação foi na posição p.E250Q. No mesmo estudo brasileiro multicêntrico supracitado os pacientes com suspeita de PAPA não tiveram seus genes seqüenciados <sup>[9]</sup>, por esta razão não podemos comparar este dado do nosso estudo com o anterior.

Dos pacientes geneticamente avaliados, três não tiveram alteração genética relacionada à presença de doença auto-inflamatória. Dentre eles, dois eram clinicamente compatíveis com a Artrite idiopática juvenil, porém não tinham seu diagnóstico fechado após mais de seis meses de investigação. Por este fato, foram incluídos em nosso estudo. Não foram encontradas alterações genéticas em ambos. O outro paciente tinha como suspeita diagnóstica a PFAPA (síndrome periódica febril associada a estomatite aftosa, faringite e adenopatia), doença que ainda não tem suas bases genéticas

definidas. <sup>[4, 8, 11]</sup> Por este motivo, não podemos excluir a presença da doença, mesmo após ausência de detecção de alterações genéticas. Esta entidade clínica está frequentemente relacionada a casos familiares <sup>[11]</sup>, entretanto, não foi identificado histórico positivo para este dado neste paciente.

Em conjunto, nossos dados sugerem que alterações genéticas são comuns em pacientes com suspeita de síndromes autoinflamatórias, e que a suspeita clínica nem sempre é confirmada geneticamente.

V. Tabelas:

**Tabela 1: Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com suspeita de portarem síndromes autoinflamatórias:**

	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%
<b>Dados clínicos</b>			<b>Dados laboratoriais</b>		
Febre recorrente	20	83,3	Anemia	13	54,1
Rash cutâneo	4	16,6	Leucocitose	10	41,66
Acne	0	-	Plaquetose	10	41,66
Abscessos	0	-	Aumento de VHS	14	58,33
Perda de peso	3	12,5	Aumento de PCR	22	91,66
Dismorfia facial	0	-	Síndrome de ativação macrofágica	0	-
Estomatite	3	12,5	Amiloidose	0	-
Faringite	7	29,1			
Dor torácica	3	12,5	<b>Medicamentos</b>		
Pericardite	0	-	Corticóide oral	14	58,33
Pleurite	0	-	Corticóide pulso	5	20,83
Dor abdominal	6	25,0	AINE	6	25,0
Peritonite	0	-	Metotrexato	7	29,16
Esplenomegalia	5	20,8	Colchicina	0	-
Hepatomegalia	4	16,6	CSA	0	-
Linfonodomegalia	12	50,0	Talidomida	0	-
Adenite cervical	7	29,1	Imunoglobulina	5	20,83
Vômitos	5	20,8	Ciclofosfamida	0	-
Diarréia	5	20,8	Infliximabe	6	25
Artrite	12	50,0	Etanercepte	2	8,33
Artralgia	13	54,1	Adalimumabe	1	4,16
Dor em membros	13	54,1	Anakinra	1	4,16
Mialgia	2	8,3	Gotas oftalmológicas	1	4,16
Cistos sinoviais	2	8,3			
Aumento do volume ósseo	0	-			
Osteomielite	3	12,5			
Artrite piogênica asséptica	2	8,3			
Uveíte Anterior aguda	0	-			
Uveíte anterior crônica	0	-			
Uveíte intermediária	0	-			
Uveíte posterior	0	-			
Conjuntivite	3	12,5			
Edema periorbitário	2	8,3			
Surdez	0	-			
Atraso de DNPM	9	37,5			
Meningite asséptica	0	-			
Neurite óptica	0	-			
Papiledema	0	-			
Óbito	1	4,1			
<b>Total de pacientes: 24</b>					

Tabela 2. Dados sobre as suspeitas diagnósticas e as alterações genéticas encontradas.

<b>Suspeita diagnóstica</b>	<b><i>n</i></b>	<b>%</b>	<b>Gene alterado</b>	<b><i>n</i></b>	<b>%*</b>
<b>Hiper IgD</b>	7	29,16%	MVK**	3	27,27%
<b>PFAPA</b>	2	8,33%	NLRP3**	2	18,18%
<b>TRAPS</b>	1	4,16%	NOD2	1	9,09%
<b>CINCA</b>	1	4,16%	TNFRSF1A	1	9,09%
<b>PAPA</b>	1	4,16%	Gene codificador da PSTPIP1	1	9,09%
<b>AIJ / CINCA / TRAPS</b>	2	8,33%	MEFV	1	9,09%
<b>PFAPA / HIPER IgD</b>	5	20,83%	Nenhuma alteração	3	27,27%
<b>TRAPS / Hiper IgD</b>	1	4,16%			
<b>BLAU / TRAPS / CINCA</b>	1	4,16%			
<b>AIJ</b>	3	12,5%			
<b>Total: 24</b>					

\*Apenas 11 pacientes tiveram seus resultados genéticos avaliados.

\*\*O mesmo paciente teve combinação de variantes em 2 genes diferentes (MVK e NLRP3).

Tabela 3. Informações clínicas, laboratoriais e genéticas dos pacientes que tiveram diagnóstico genético confirmado de síndrome autoinflamatória.

Suspeita diagnóstica	Diagnóstico genético	Sexo	Idade de Início dos sintomas	Principais sintomas	Dados laboratoriais	Medicamentos
<b>Hiper IgD</b>	Mutação no gene MVK	M	1 ano	Febre recorrente, Faringite Dor abdominal recorrente, linfonodomegalia, artrite e artralgia	Anemia, aumento de VHS, aumento de PCR	Corticóide oral, AINE, Etanercepte,
<b>PAPA</b>	Mutação em PSTPIP1	F	6 meses	Poliartrite, dor em membros, osteomielite, artrite piogênica asséptica	Anemia, leucocitose, plaquetose, aumento de VHS, aumento de PCR	Corticóide oral e pulso, metotrexato, terapia com imunoglobulinas, adalimumabe, anakinra.
<b>TRAPS</b>	Mutação em TNFRSF1A	M	3 anos	Febre recorrente, dor abdominal, artrite, dor em membros.	Anemia, leucocitose, plaquetose, aumento de VHS, aumento de PCR	Etanercepte

## VI. Legendas das tabelas:

1. Atraso de DNP = atraso de desenvolvimento neuropsicomotor; Anemia: foram considerados valores de hemoglobina  $< 10$ ; Leucocitose: foram considerados valores de leucócitos  $> 12.000$ ; Plaquetose: foram considerados valores  $> 450.000$ ; Aumento de VHS (velocidade e hemossedimentação: foram considerados valores  $> 20$ ; Aumento de PCR (proteína C reativa): foram considerados valores  $> 0,3$  mg/dL;
2. Hiper IgD = Síndrome da Hiperimmunoglobulinemia D; PFAPA = Síndrome da febre periódica, estomatite aftosa, faringite, adenite; TRAPS= Síndrome periódica associada ao fator de necrose tumoral; CINCA = Síndrome neurológica, cutânea e articular crônica infantil; PAPA = Síndrome de artrite piogênica asséptica, pioderma gangrenoso e acne; AIJ = Artrite idiopática juvenil; Blau = Síndrome de Blau.
3. M=masculino; F=feminino; VHS=velocidade de hemossedimentação; PCR=proteína C reativa; AINE=anti-inflamatório não-esteroidal.

## VII. Referências bibliográficas:

1. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Manuscript A. Monogenic Autoinflammatory Diseases: Concept and Clinical Manifestations. NIH Public Access. *Changes*. 2012; 29(6): 997–1003.
2. Jesus AA, Oliveira JB, Hilário MOE, Terreri MTR a., Fujihira E, Watase M, et al. Pediatric hereditary autoinflammatory syndromes. *J Pediatr (Rio J)*. 2010; 86(5): 353–66.
3. Federici S, Caorsi R, Gattorno M. The autoinflammatory diseases. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142:1–17.
4. Gomes JAM, Gomes SM, Conde M. Síndromes Auto-Inflamatórias. *Acta Reumatol Port*. 2010; 35:146–54.
5. Armas DF De, Goja DB. Descripción de un caso de fiebre mediterránea familiar. 2013; 35(3): 101–4.
6. Meiorin SM, Espada G, Ros C. Enfermedades autoinflamatorias en pediatría. 2013; 111(3): 237–43.
7. Gençpınar P, Makay BB, Gattorno M, Caroli F, Ünsal E. Mevalonate kinase deficiency (hyper IgD syndrome with periodic fever) - Different faces with separate treatments: Two cases and review of the literature. *Turk J Pediatr*. 2012; 54(6):641–4.
8. Sampaio I, Marques JG, SÍNDROME PFAPA (Febre Periódica, Estomatite Aftosa, Faringite, Adenite). *Acta Med Port* 2011; 24: 037-042
9. Jesus AA, Fujihira E, Watase M, Terreri MT, Hilario MO, Carneiro-Sampaio M, Len CA, Oliveira SK, Rodrigues MC, Pereira RM, Bica B, Silva NA, Cavalcanti A, Marini R, Sztajn bok F, Quintero MV, Ferriani VP, Moraes-Vasconcelos D, Silva CA, Oliveira

JB. Hereditary autoinflammatory syndromes: A Brazilian multicenter study. *Journal of Clinical Immunology*. 2012; 32 (5): 922-32

10. Toplak N, Dolezalová P, Constantin T, Sedivà A, Pašić S, Cižnar P, Wolska-Kuśnierz B, Harjaček M, Stefan M, Ruperto N, Gattorno M, Avčín T. Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric multinational survey. *Pediatric rheumatology online journal*. 2010; (8): 29

11. Sozeri B, Kasapcopur O. Autoinflammatory diseases in childhood. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2014; 3(1): 7-18

12. Aksentijevich I, Galon J, Soares M, Mansfield E, Hull K, Oh H, Goldbach-Mansky R, Dean J, Athreya B, Reginato AJ, Henrickson M, Pons-Estel B, O'Shea JJ, Kastner DL. The Tumor-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.

13. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 Blockade in Autoinflammatory Syndromes. *Annu Rev Med*. 2014; 65: 223–244.

14. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic Autoinflammatory Diseases: Concept And Clinical Manifestations. *Clin Immunol*. 2013; 147(3): 155–174.