

Elementos básicos do diagnóstico e da terapêutica das:

Doenças autoinflamatórias

As doenças autoinflamatórias, também denominadas síndromes de febre periódica, são um grupo de enfermidades caracterizadas por períodos limitados de doença, que ocorrem regularmente durante anos, em indivíduos de outros aspectos saudáveis. Reimann, que foi quem descreveu os primeiros casos, define como aspectos comuns: ciclos de duração similar, um curso geralmente benigno e início na infância com persistência durante anos. O conceito de doença autoinflamatória se confronta com o de autoimune, sendo na primeira resultado de disfunção primária da imunidade inata, evolutivamente mais antiga, responsável pela primeira linha de defesa imunológica, de resposta imediata a agentes agressores externos e internos. Já nas segundas, está mais diretamente envolvida a resposta imune adquirida, mais específica e de processo mais elaborado, envolvendo anticorpos e linfócitos T.

As doenças autoinflamatórias compreendem um grupo complexo de enfermidades com manifestações diversas, algumas mais características de determinada entidade clínica, porém comumente superponíveis, que resultam de episódios limitados de inflamação sistêmica aparentemente sem fator desencadeador. Existe um grupo denominado de síndrome de febre periódica familiar (SFPF), que são enfermidades autoinflamatórias de causa genética (herança monogênica mendeliana), sem gatilho infeccioso ou participação de autoimunidade, caracterizadas por episódios recorrentes e autolimitados de febre associada comumente à artrite, serosite, exantemas e manifestações oculares. Ainda outro grupo, atualmente englobado no conceito de doença autoinflamatória, tem causa mais complexa e multifatorial, como a doença de Behçet e de Crohn.

Nas SFPF mutações genéticas específicas são responsáveis por codificar proteínas anômalas que fisiologicamente participam como mediadores de respostas inflamatórias e apoptose. As funções biológicas exercidas por tais proteínas são de transdução de sinais celulares, regulação de citocinas e receptores de citocinas envolvidos na resposta imune inata. A organização da resposta imune inata envolve a ativação de receptores celulares

Leandro Tavares Finotti

Médico residente (R4) do Serviço de Reumatologia do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-SP "FMO").

Carina F. Gomes

Aluna de 2º ano (E2) do Curso de Especialização do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP "FMO".

denominados Toll-like por antígenos exógenos e endógenos (componentes tóxicos, ácidos nucleicos defectivos, proteínas intracelulares), que desencadeiam a ativação de sensores celulares ricos em leucina (NLRs), ativação de fatores pró-inflamatórios como NFκβ, secreção de citocinas e indução de apoptose. As diversas proteínas, alvo de mutações envolvidas nas SFPF, participam mais ou menos diretamente na regulação da citocina IL-1β. Esse complexo proteico foi denominado inflamosomo e compreende fundamentalmente um sensor celular NLRs, duas proteínas de conexão (ASC e cardinal) e um efetor (ICE).

Até o momento existem descritas oito enfermidades tidas como SFPF:

1. Febre familiar do Mediterrâneo (FMF);
2. Febre periódica com hiperimmunoglobulinemia D (HIDS);
3. Síndrome periódica associada ao receptor de fator de necrose tumoral (TRAPS);
4. Síndrome de Muckle-Wells (MWS);
5. Desordem inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID/CINCA);
6. Artrite estéril piogênica, pioderma gangrenoso, acne (PAPA);
7. Síndrome de Blau.

FEBRE FAMILIAR DO MEDITERRÂNEO (FMF)

Foi a primeira enfermidade periódica em que se identificou uma mutação genética e é a mais frequente de todas as síndromes autoinflamatórias.

Epidemiologia

Apesar de identificada em todo o mundo, é muito mais frequente na população mediterrânea (judeus, turcos, armênio e árabes), onde tem prevalência entre 1/250 a 1/1.000 pessoas. Já a prevalência da mutação envolvida na enfermidade nessa população é de até 1/3 a 1/5. A idade média de início é de quatro anos.

Etiologia

Até o momento já se identificou mais de 26 mutações do gene MEFV como causa da enfermidade. A mutação M694V se associa a um fenótipo mais grave e é mais prevalente entre judeus Ashkenazi e turcos. A mutação E148Q é mais comum em europeus e tem baixa penetrância.

Patogênese

O gene MEFV codifica uma proteína chamada pirina, a qual normalmente desempenha função anti-inflamatória. A pirina normal interage com uma proteína pivô denominada ASC, impedindo o processamento de IL-1 β , com conseqüente estímulo da apoptose. Pelo contrário, com baixos estímulos inflamatórios a ASC interage com a pró-caspase 1 e não com a pirina, dessa forma desencadeando uma cascata inflamatória e de inibição da apoptose. A pirina anormal da FMF não se acopla a ASC e promove um estado pró-inflamatório, permitindo que a ASC interaja com a pró-caspase 1. Esse mecanismo explica parcialmente alguns achados da enfermidade.

Manifestações clínicas

Crises autolimitadas e recorrentes de febre e serosites. Tem duração de um a três dias e recorrência periódica fixa em torno de duas semanas a dois meses. A presença de febre é essencial ao diagnóstico, ainda que possa faltar em episódios tardios. A peritonite é a forma mais comum de serosite, em alguns casos simulando abdome agudo cirúrgico. A pericardite normalmente tem boa evolução. Um terço dos pacientes apresenta pleurite com dor e febre. Aproximadamente 75% dos pacientes apresentam queixas músculo-esqueléticas na forma de artralguas e menos comumente como oligoartrite assimétrica. Apenas 5% das crianças evoluem com artrite destrutiva e raramente comprometimento de sacroilíacas. Mialgias são frequentes durante as crises e alguns casos podem apresentar miosite de curso prolongado. O desenvolvimento de um eritema semelhante à erisipela em tornozelos e dorso dos pés é observado em até 20% dos casos. Numerosos trabalhos descrevem uma maior frequência de vasculites que na população geral,

como púrpura de Henoch-Shoënlein, poliarterite nodosa e doença de Behçet. A complicação mais temida da FMF é a amiloidose secundária do tipo AA, sendo a nefropatia proteinúria nefrótica a manifestação mais comum. Os fatores de risco são principalmente a mutação do gene M694V e o polimorfismo homozigoto do gene SAA1- α , além de sexo masculino e presença de amiloidose na família.

Laboratório

Aumento de provas inflamatórias, aumento da VHS e leucocitose durante as crises, sendo persistente em pacientes não tratados. A dosagem do amiloide sérico A (AAS) também tem sido utilizada na monitorização terapêutica. Portadores assintomáticos também apresentam elevação da PCR. Monitorização periódica laboratorial é necessária para se detectar complicações da enfermidade e da toxicidade da colchicina.

Tratamento e prognóstico

A colchicina se mostra eficaz para se evitar as crises e prevenir o desenvolvimento da amiloidose, usada na dose de 1,5 a 2 mg/dia, podendo ser otimizada para 3mg/dia nos casos refratários. O uso durante a gravidez e lactação não demonstrou problemas em observação de longo prazo. Recentemente se tem utilizado outros fármacos como a talidomida, α -interferon e agentes bloqueadores do TNF α , como etanercepte e infliximabe, para casos sem resposta favorável. O prognóstico está ligado ao desenvolvimento de amiloidose, a qual se associa a fatores étnicos (judeus sefaraditas), genéticos e tratamento inadequado com a colchicina.

SÍNDROME DE HIPER-IGD (HIDS) OU FEBRE PERIÓDICA DO TIPO HOLANDÊS

É uma enfermidade autossômica recessiva caracterizada por episódios de febre, dor abdominal e adenomegalias.

Epidemiologia

Existem centenas de casos no mundo, com predominância européia (55% holandeses, 25% franceses). Homens e mulheres são afetados em igual proporção.

Etiologia

Mutações no gene MVK (12q24). A mutação mais frequente é V377I e consiste na substituição de isoleucina e valina. Apresenta padrão de herança autossômica recessiva.

Patogênese

O gene MVK codifica uma enzima denominada mevalonatoquinase (MK), que intervém na via do mevalonato (metabólito do colesterol) e cujos produtos finais se utilizam na isoprenilação de proteínas envolvidas na proliferação e diferenciação celulares. Em pacientes com HIDS os níveis de MK se encontram reduzidos em 1% a 7% dos níveis normais e refletem no aumento do ácido mevalônico durante os episódios febris. A relação entre as desordens do metabolismo do mevalonato e as características inflamatórias da enfermidade, além da causa e significado fisiopatológico da elevação da Ig D na síndrome, não está clara. Alguns trabalhos relacionam a deficiência de isoprenoides com aumento da IL-1 β .

Manifestações clínicas

Os sintomas iniciam na maioria das crianças antes dos dez anos de idade. A frequência das crises são de quatro a oito semanas, com duração média de três a sete dias. Pródromos como faringite, cefaleia, vertigem, congestão nasal, irritabilidade precedem as crises. A febre começa abruptamente, é contínua, com defervescência em lise, acompanhada por calafrios e cefaléia. Artralgias são comuns (70% a 80%), sendo que poucos pacientes desenvolvem artrite transitória não destrutiva. Durante as crises as adenopatias constituem achado universal, sendo encontrada hepatoesplenomegalia nas crianças mais jovens. Dor abdominal acompanhada de diarreia e vômitos é frequente, resultado de adenopatias abdominais. É habitual a presença de lesões cutâneas durante as crises (79% a 82%) e varia entre máculo-pápulas eritematosas, urticária, petéquias, púrpuras e lesões nodulares.

Laboratório

Aumento de provas inflamatórias, da VHS e trombocitose durante os períodos das crises. Aproximadamente 16% dos pacientes tem hematúria microscópica durante as crises. Todos os pacientes descritos apresentaram em algum momento do curso da enfermidade aumento da IgD, apesar de em até 82% dos casos se observar aumento de Ig A.

Tratamento e prognóstico

Em alguns pacientes baixas doses de esteroides podem reduzir os sintomas clínicos, particularmente os de artrite. A infusão de imunoglobulinas tem se mostrado ineficaz. Trabalhos têm mostrado diminuição da gravidade e frequência dos episódios com uso do etanercepte. A re-

corrência e gravidade das crises tendem a diminuir com o tempo. Não há relatos de desenvolvimento de amiloidose.

SÍNDROME PERIÓDICA ASSOCIADA AO RECEPTOR DO FATOR DE NECROSE TUMORAL (TRAPS)

É uma enfermidade autossômica dominante caracterizada por episódios prolongados de febre e manifestações cutâneas e músculo-esqueléticas.

Epidemiologia

Maior prevalência em indivíduos da Irlanda e Escócia, apesar de descrita em diversas etnias. A maioria dos casos se inicia na lactância ou primeira infância.

Etiologia

Mutações autossômico dominantes no gene TNFRSF1A (cromossomo 12p13) que codifica o receptor de 55 KDa para o fator de necrose tumoral (TNF). A maioria das mutações resulta de substituições nos dois primeiros domínios ricos em cisteína da porção extracelular do receptor do TNF. As mutações de cisteína se relacionam a alto risco de desenvolvimento de amiloidose.

Patogênese

Em condições normais, logo após a ativação do receptor pelo TNF, este se desprende da superfície celular e pode se ligar ao TNF livre, atenuando o estímulo inflamatório. Em pacientes com TRAPS o receptor não se desprende o que ocasiona uma persistência da estimulação pelo TNF da resposta inflamatória, o que resulta em um estado pró-inflamatório tônico. Esses achados explicariam parcialmente a fisiopatologia da TRAPS.

Manifestações clínicas

As crises dessa enfermidade são as mais prolongadas entre as síndromes autoinflamatórias, maiores que uma semana (2 a 3 semanas). A febre não tem um padrão contínuo e está presente em todos os pacientes. Uma das características mais peculiares da enfermidade é o aparecimento de uma placa eritematosa dolorosa e quente sobre uma área localizada de mialgia, que migra de forma centrífuga. É localizada frequentemente em membros inferiores e dorso. Outros achados dermatológicos são placas de urticária, placas e máculas eritematosas, serpiginadas e generalizadas. A mialgia localizada e intensa ocorre em quase todos os casos (94%). As enzimas musculares são normais e a biópsia muscular demonstra uma fasciomiosite monocítica. As artralgias são mais frequentes que a artrite franca. Durante os ata-

ques mais de 80% dos casos podem apresentar conjuntivite, edema e dor periorbitária unilateral ou bilateral, sendo a uveíte menos comum.

Dor abdominal e vômitos ocorrem em até 94% dos pacientes e dor testicular relaciona à adenite inguinal em 50% dos casos. Pode haver dor torácica pleurítica devido mais frequentemente a comprometimento muscular. São comuns adenopatias cervicais, axilares e inguinais. A prevalência de amiloidose se estima em 14% dos casos, devido depósito do amiloide sérico A, ocasionando disfunção renal e hepática.

Laboratório

Provas de atividade inflamatória elevadas e hipergamaglobulinemia policlonal IgA durante as crises. Aproximadamente 10% a 13% dos pacientes apresentam níveis elevados de IgD.

Tratamento e prognóstico

O tratamento com o bloqueador de TNF etanercepte em doses habituais tem demonstrado diminuir a frequência, gravidade e duração das crises em comparação com o uso de AINES e esteroides. Esse fármaco antibiológico inclusive foi relacionado em um paciente com TRAPS como efetivo na reversão da amiloidose. Atualmente se está avaliando resultados com o uso do fármaco específico anti-IL-1 anakinra na TRAPS.

Síndromes periódicas associadas à criopirina:

- Síndrome de Muckle-Wells (SMW);
- Urticária familiar ao frio (UFF);
- Desordem inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID/CINCA).

Etiologia

São três enfermidades autoinflamatórias que ocorrem por mutações no gene CIAS1 (cromossomo1q44), herdadas com padrão autossômico dominante. O gene denominado CIAS1 (NALP3) codifica uma proteína denominada criopirina, a qual desempenha um papel na regulação da inflamação e da apoptose. As mutações desse gene determinam três enfermidades distintas, desde uma mais leve (UFF), uma intermediária (SMW) até outra mais grave (NOMID/ CINCA). As variações fenotípicas da mesma mutação provavelmente refletem diferenças sutis na mutação, a base genética de cada indivíduo e fatores ambientais.

Patogênese

As mutações do gene CIAS1 (NALP3) alteram o ba-

lanço fisiológico entre a função pró-inflamatória e pró-apoptótica do NFκβ, em favor da primeira. Esta cadeia de eventos incrementa a produção de IL-1β, que é um importante mediador inflamatório.

SÍNDROME DE MUCKLE-WELLS (SMW)

Comumente se manifesta na infância e se caracteriza por episódios agudos febris de duração de 24 a 48 horas. Faz parte do quadro sindrômico inflamatório: dor abdominal, artralgias ou oligoartrite, mialgia, urticária e conjuntivite. Na sua evolução tardia aparece surdez neurossensorial. A enfermidade pode complicar-se com amiloidose sistêmica em 26% dos casos. Durante as crises o laboratório demonstra aumento de provas inflamatórias. Em alguns pacientes a colchicina apresenta um efeito favorável na intensidade e frequência dos episódios febris, ainda que altas doses de esteroide tenham igual benefício. Atualmente o anti-IL-1 anakinra demonstrou ser altamente e rapidamente eficaz no controle das crises inflamatórias em três pacientes.

URTICÁRIA FAMILIAR AO FRIO (UFF)

É uma enfermidade autoinflamatória sistêmica caracterizada por episódios intermitentes de erupção semelhante à urticária, comumente acompanhada por artralgias e ocasionalmente mialgias, associados à febre e conjuntivite após uma exposição generalizada ao frio.

CINCA/NOMID - SÍNDROME CRÔNICA INFANTIL COM ENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO, CUTÂNEO E ARTICULAR

É uma enfermidade multissistêmica rara, de início no período neonatal. O sinal clínico mais precoce da doença que pode estar presente desde o nascimento é o exantema, do tipo urticariforme, maculopapular, evanescente, de formas irregulares que se exacerba durante a febre e exposição solar. A febre diária, intermitente, dificilmente superior a 39°C, é uma das primeiras manifestações da doença.

O envolvimento articular simétrico da síndrome CINCA pode variar de edema discreto à artropatia destrutiva. As articulações mais acometidas são: joelhos (em 100% dos pacientes), cotovelos e tornozelos. Pode ocorrer crescimento patelar e epifisário-metáfisário associado a derrame articular, evoluindo com deformidades incapacitantes. Nesses casos a artropatia se inicia nos primeiros anos de vida.

O acometimento do sistema nervoso central é muito variável, tanto na intensidade quanto na forma, sendo muito frequentes meningite crônica asséptica, cefaleia, macrognatia, calcificações intracranianas, espasticidade, convulsões, diminuição cognitiva, hipotonia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

Outras manifestações descritas são retardo do crescimento, nariz em sela, dedos grossos e curtos, baqueamento digital, hepatoesplenomegalia, linfonodomegalia, proteinúria, nefrite mesangial. Envolvimento de órgãos sensoriais, incluindo manifestações oculares e surdez progressiva neurosensorial, foi documentado em 22% dos pacientes

Exames laboratoriais

O diagnóstico é essencialmente clínico.

Nos períodos de atividade são observados anemia hipocrômica, leucocitose com predomínio de neutrófilos e eosinófilos, plaquetose e elevação das provas de fase aguda. A eletroforese de proteínas pode revelar hiper-gamaglobulinemia policlonal.

Tratamento

Anti-inflamatórios não hormonais e corticosteroides têm sido usados com resultados variáveis. A regulação pela mutação no gene CIAS1 (exon 3) sugere que um bloqueador de receptor da interleucina-1 possa ser um tratamento eficaz, entretanto mais estudos são necessários.

ARTRITE PIOGÊNICA ESTÉRIL, PIODERMA GANGRENOSO E ACNE (PAPA)

Esta enfermidade se caracteriza por inflamação grave e destrutiva das articulações e comprometimento cutâneo.

Etiologia

Mutações no gene CD2BP1 (PSTPIP), mapeado no cromossomo 15q24, herança autossômica dominante.

Patogênese

Nos pacientes com PAPA, mutações genéticas (A230T e E250Q) na proteína CD2BP1, aumentam a sua afinidade pela pirina, alterando o citoesqueleto celular. Concomitantemente há um aumento da produção de IL-1 β .

Manifestações clínicas

O comprometimento articular geralmente ocorre na

puberdade e precede as manifestações cutâneas. Caracteriza-se por acometimento de articulações periféricas, grave e destrutivo. Radiologicamente se observa proliferação de periosteó e às vezes anquilose.

As manifestações cutâneas se caracterizam por acne com cicatriz, que surgem na adolescência e se prolonga na idade adulta. O pioderma gangrenoso é uma característica dessa síndrome. Também ocorrem abscesso estéreis em sítios de injeção.

Tratamento

Atualmente tem sido tentado o antagonista de receptor de IL-1 anakinra.

SÍNDROME BLAU

É a única enfermidade autoinflamatória que não se associa com febre periódica, é uma herança autossômica dominante.

Etiologia

Mutação no CARD15/NOD2 (cromossomo 16), gene que também se associa à suscetibilidade da doença de Crohn.

Patogênese

Desconhecida.

Manifestações clínicas

Geralmente no primeiro ano de vida, manifesta-se com sinovite exuberante de pequenas e grande articulações, uveíte granulomatosa e exantema pápulo-descamativo de cor salmão.

Outras manifestações incluem granulomas assintomáticos de fígado e rins, vasculite craniana, aórtica e mesentérica.

Tratamento

O único tratamento efetivo para as manifestações articulares e oculares até o momento é o uso de corticosteroides sistêmicos.

Há alguns relatos do uso de infliximabe.

FEBRE PERIÓDICA, ESTOMATITE AFTOSA, FARINGITE E ADENITE (PFAPA)

Diferente das outras síndromes não há ainda uma base genética especificada.

Esta síndrome é a que os pediatras encontram com maior frequência.

Patogênese

Desconhecida até o momento, especula-se que há correlação com infecções.

Manifestações clínicas

Os sintomas geralmente se iniciam antes dos cinco anos de idade e diminuem a frequência com o passar dos anos.

As características incluem: febre (>39°C), de duração de três a seis dias, com recorrência a cada seis a oito semanas, acompanhada de estomatite aftosa, faringite e adenopatias cervicais. Apenas a minoria dos casos apresentam artrite. Pode ocorrer queixa de dor abdominal leve. Os surtos geralmente ocorrem entre 1 e 15 anos de idade.

Laboratório

Nos períodos de atividade há leucocitose e VHS acelerada. Culturas são negativas.

Tratamento

Na maioria dos casos há pouca resposta com anti-inflamatórios não hormonais. Alguns autores têm observado boa resposta com o uso de corticosteroides.

Na literatura se encontra relatos do uso de cimetidina profilática que atuaria como imunomoduladora.

O curso geralmente é benigno e evolui sem sequelas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Touitou I, Paut KI. Autoinflammatory diseases. *Best Practice e Research* 2008; 22:811-29.
2. Hull K, Shoham N, Chae J, Aksentijevich I, Kastner D. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:61-69.
3. Aganna E e cols. Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2445-2542.
4. Meiorin SM, Espada G, Rosé C. Enfermedades febriles periódicas em Pediatria. *Arch. Argent. Pediatr* 2006; 104(1):30-38.