

Doenças Auto-inflamatórias e as Síndromes das Febres Periódicas na Infância

Marcelo Silber

Introdução

A manutenção da vida nos diferentes organismos implica na necessidade de geração de mecanismos de defesa. A palavra “imunidade” significa “livre de encargos”, ou seja, no caso dos organismos vivos, “livre de doenças”.

Didaticamente, podemos dividir a imunidade em **inata e adquirida**. A primeira não necessita de indução, é inespecífica e consiste basicamente dos mecanismos fagocitários, potencializados pelos sistemas de coagulação e complemento, envolvendo os linfócitos NK (natural killer). Já a imunidade adquirida envolve um caráter cognitivo, mecanismos específicos e de memória com grande participação das células (linfócitos T) e produção de citocinas (glicoproteínas solúveis produzidas por estas células e que modulam toda a resposta imune e inflamatória). **Os defeitos monogênicos da imunidade inata e/ou adquirida são justamente a causa das doenças auto-inflamatórias.**

Vale ressaltar que ao contrário das denominadas “doenças auto-ímmunes” em que os títulos de auto-anticorpos ou dos linfócitos T auto-reativos estão aumentados, nas doenças auto-inflamatórias eles estão normais, ocorrendo um defeito no mecanismo de produção e/ou supressão das citocinas.

As doenças auto-inflamatórias bem caracterizadas são relativamente raras e desenvolvem-se da mutação em genes únicos. O modelo de distúrbios auto-inflamatórios são as síndromes das febres periódicas. Entretanto, outros distúrbios auto-inflamatórios que têm sido identificados em tais febres, quando frequentes, geralmente não são importantes.

Apresentamos uma revisão das doenças auto-inflamatórias com foco no relato dos mecanismos patogênicos e patofisiológicos. Os aspectos mais importantes dos distúrbios individuais são discutidos neste capítulo com descrições de manifestações clínicas, diagnóstico, e tratamento das principais doenças auto-inflamatórias.

Síndromes das febres periódicas

Ocasionalmente, os pediatras deparam-se com pacientes com histórico de febre recorrente durante meses ou anos, sem infecção viral ou bacteriana associada. Nesses casos, após a exclusão de infecções incomuns ou graves, a atenção é voltada aos distúrbios incomuns que caracterizam a febre recorrente.

O diagnóstico nestes casos é importante pelas implicações potenciais na terapêutica, monitoramento do desenvolvimento de amiloidose e da necessidade de aconselhamento genético. Porém, apesar dos avanços nos exames diagnósticos,

muitos destes pacientes permanecem com uma classificação diagnóstica inaceitável.

As febres, na maioria dos distúrbios, são mais episódicas e recorrentes que verdadeiramente periódicas, com potencial exceção das associadas com as febres periódicas, estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA). A presença de febre previsível recorrente sugere também o início de neutropenia cíclica, que pode ser na infância ou no início da fase adulta.

Febre Familiar do Mediterrâneo – A febre familiar do Mediterrâneo (FFM) é a mais comum das síndromes das febres periódicas. A FFM é uma disfunção autossômica recessiva caracterizada por episódios de surtos febrís, com um a três dias de febre, e na maioria dos casos vem acompanhada por dores abdominais, pleurite e artralgiar/artrites, serosites, e sinovites. Os surtos são seguidos por uma elevação da contagem dos glóbulos brancos periféricos nos exames na fase aguda, enquanto o fluido das articulações inflamadas mostra leucocitose com predomínio de neutrófilos. O diagnóstico pode ser fortemente sugerido pela etnia do paciente: judeus sefaradís, armênios, norte africanos e turcos, com menor potencial em judeus asquenazes. Apesar disso, alguns indivíduos fora destes grupos também podem ser afetados.

Os pacientes com a FFM possuem uma mutação no gene MEFV codificador da proteína pirina que é também conhecida como maresnostrina. Acredita-se que a inflamação na FFM aparece e fica permanente, em parte, em virtude da função chave da pirina que é regular a produção de interleucina-1 beta (IL-1b), um mediador que também implica em muitos outros distúrbios auto-inflamatórios. A IL-1b é uma citocina pró-inflamatória potente capaz de causar febre quando administrada em doses de nanogramas no homem. Ela é sintetizada como um propeptídeo inativo e deve ser clivada para assumir sua forma ativa. Essa clivagem ocorre em um complexo multiprotéico que possibilita a ativação proteolítica da pro-IL-1b por IL-1 convertendo a enzima ICE. Esse complexo é referenciado como inflamação.

Todos pacientes identificados com a FFM mostram pirina mutante mais do que a ausência franca de proteína, sugerindo que a deficiência completa de pirina é incompatível com a sobrevivência. Além de um efeito inflamatório, a apoptose de células inflamatórias, incluindo macrófagos, é também anormal. Outros efeitos das mutações no gene MEFV da FFM também foram identificados.

O diagnóstico de FFM tem como base o quadro clínico compatível e pode ser confirmado através de teste genético para mutações no gene MEFV. Critérios clínicos também são propostos e podem ser adequados para diagnóstico em locais onde testes genéticos não estão disponíveis ou são de altíssimo custo. No caso de suspeita clínica de FFM uma alternativa razoável é a terapêutica empírica com a colchicina, iniciando-se em 0,6 à 1,2 mg ao dia, e aumentando, se tolerável, visto que a FFM é a única síndrome de febre periódica com resposta favorável a este agente.

O tratamento de pacientes com FFM com a colchicina é essencial para prevenir a amiloidose (AA) reativa do depósito de fragmento de proteína A amiloide sérica (SAA), uma complicação encontrada em mais de 30% dos pacientes com FFM

não tratados. A incidência de amiloidose (AA) em pacientes com FFM depende da circunstância genética e ambiental e da mutação particular do gene MEFV.

Síndrome da febre periódica associada ao receptor TNF 1

A segunda febre periódica na qual foi descrito um defeito genético, com o receptor 1 do fator de necrose tumoral (TNF) associado à síndrome periódica (TRAPS), é conhecida como febre familiar da Hibernia (acometendo irlandeses e escoceses em especial) ou febre periódica familiar. A genética, manifestações clínicas, patogênicas, prognóstico e tratamento da TRAPS serão discutidos detalhadamente em outra oportunidade.

Um breve resumo: ao contrário da FFM, a TRAPS é hereditária em um modelo autossômico dominante com penetração incompleta. Os pacientes podem apresentá-la da infância até aos 40 anos ou mesmo mais tarde, embora mais da metade desenvolva os sintomas na primeira década de vida. Apesar da maioria dos pacientes serem irlandeses e descendentes de escoceses, outras etnias também são representadas. As crises comumente permanecem por pelo menos cinco dias e freqüentemente continuam por mais de duas semanas. Elas são acompanhadas tipicamente por conjutivite e edema periorbital, além de mialgias migratórias focais, erupções cutâneas, dor abdominal e ocasionalmente por monoartrite. As erupções cutâneas podem tomar uma forma relativamente característica, com área eritematosa única ou múltipla que pode espalhar-se distalmente.

As deficiências genéticas em TRAPS residem nos genes que codificam o receptor 55 kDa para o fator de necrose tumoral (o gene TNFR1). A resposta à colchicina é inferior, diferentemente do que é notado nos pacientes com FFM. O tratamento com anti-inflamatórios não-esteróides, glicocorticóides, etanercepte e anakinra tem sido usado para os episódios agudos, prevenir a recorrência e reduzir a probabilidade de desenvolvimento de amiloidoses.

Síndrome da Hiper-IgD – A síndrome da hipergamaglobulina D (HIDS) é uma síndrome autossômica recessiva, com febre periódica, mais prevalente entre pacientes de origem alemã e francesa, apesar de existir também um aumento da incidência entre os italianos. Os pacientes apresentam uma mutação no gene MVK que codifica a melavonato quinase. Em parte, a deficiência de melavonato quinase causa sintomas característicos e as anormalidades na imunoglobulina são incertas, mas podem ser mediadas pelo excesso de produção de IL. Mais de 2/3 dos pacientes a apresentam no primeiro ano de vida, com episódios de surtos febris que permanecem de três a sete dias acompanhados, na maioria dos casos, por calafrios, linfadenomegalia cervical, dores abdominais, vômitos e/ou diarreia. Os outros sintomas que podem aparecer são a cefaléia, artralgias/artrites, ulceração aftóide, erupções pleomórficas e esplenomegalia.

Os surtos febris podem ser precipitados pela vacinação, infecção viral, trauma e estresse. O diagnóstico de HIDS é sugerido pela presença do quadro clínico descrito acima. Muitos dos pacientes com HIDS mostram anormalidades característica nas imunoglobulinas, incluindo níveis elevados de IgD (>100 IU/ml) e 80% deles também possuem IgA elevada, ainda que alguns pacientes não apresentem essas anormalidades, particularmente nos primeiros anos de vida. Os exames de fase aguda como VHS e PCR aumentam consideravelmente com as

febres, entretanto, apesar do nível elevado de proteína A amilóide sérica (SAA), as amiloidoses são muito raras.

Os testes genéticos para mutações comuns no MVK estão disponíveis no mercado. Vários agentes são usados para o tratamento e prevenção dos surtos febris, incluindo colchicina, glicocorticóides, imunoglobulina intravenosa, anti-inflamatórios não hormonais, etanercepte e anakinra.

Síndrome PFAPA- As síndromes das febres periódicas, estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA) são de presença relativamente comum em reumatologia e infectologia pediátricas, e otorrinolaringologia clínica. A síndrome PFAPA permanece indefinida quanto à patogenia, e seu diagnóstico tem como base uma apresentação clínica típica com exclusão de outras causas. Os episódios febris iniciam-se abruptamente e permanecem de três a seis dias nos primeiros anos da infância e são acompanhados por um ou mais dos seguintes: faringites (exsudativa ou não exsudativa), ulceração aftóide moderada, linfadenomegalia, calafrios, fadiga, cefaléia e dor abdominal moderada. Entre os episódios os pacientes são saudáveis e crescem normalmente. A febre recorre com periodicidade aproximada de 28 dias. Os sinais de leucocitose e aumento dos exames inflamatórios da fase aguda ocorrem intensamente, mas voltam ao normal entre os episódios. O diagnóstico de PFAPA requer exclusão de infecções recorrentes, neutropenia cíclica e de outras síndromes acompanhadas por febres periódicas. Uma criança com episódios febris em intervalos regulares, não seguidos por neutropenia e ganho suficiente de peso e com um histórico clínico compatível, pode ser diagnosticada preliminarmente com PFAPA. Felizmente, muitos pacientes com PFAPA livram-se dos episódios febris com o tempo, e nenhuma consequência é identificada a longo prazo.

O tratamento desta disfunção benigna é direcionado para o alívio dos sintomas. As crises podem ser geralmente abortadas com uso de corticóides (prednisona 1 - 2mg/kg em dose única diária durante três dias). A cimetidina em dose de 2 - 4mg/kg/dia dividida em duas tomadas diárias pode prevenir as crises em um grupo seleto de pacientes que respondem mal à terapêutica com corticóides e deve ser usada por seis a oito meses. Seu mecanismo parece ser o de regulador imunológico, aumentando a produção de interferon e modulando a liberação de citocinas e do fator quimiotático dos neutrófilos.

A tonsilectomia também tem sido preconizada principalmente quando houver presença de hipertrofia da tonsila palatina.

Síndromes periódicas associadas à criopirina

A febre é habitualmente o sinal auxiliar maior que as outras queixas apresentadas em três doenças auto-inflamatórias, conhecidas coletivamente como síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS): síndrome auto-inflamatória familiar ao frio (FCAS), síndrome Muckle-Wells (MWS) e doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID). Esse grupo de afecções auto-inflamatórias são todas originárias de mutação em um único gene, CIAS1 no cromossomo 1, codificador da proteína chamada de criopirina (também conhecida como NALP3 e PYPAF1).

Criopirina – A criopirina serve como uma ponte para reunião da IL-1 inflamatória com o complexo multiprotéico responsável pela clivagem de IL-1

beta de um precursor inativo para a IL-1 beta ativada, ou seja, em uma citocina pró-inflamatória potente. Os pontos de mutações em CIAS1 são caracterizados por promover formações aberrantes de inflamação e produção inapropriada do IL-1 beta ativada, possibilitando a perda da auto-inibição da proteína criopirina mutante. As diferenças fenotípicas entre CIAS1 associada a doenças auto-inflamatórias, provavelmente, refletem em grande parte um impacto diferenciado de mutações na atividade inflamatória, modulada por circunstância genética individual. Não surpreendente, os limites entre essas três síndromes não são claros e os pacientes podem apresentar quadros de mais de uma disfunção com penetrância variada.

Síndrome auto-inflamatória familiar ao frio

A síndrome auto-inflamatória familiar ao frio (FCAS), habitualmente, conhecida como urticária familiar ao frio, é o menor dos distúrbios associados à criopirina. É uma condição incomum em que a exposição generalizada ao frio, tal como sala com ar-condicionado, resulta em resposta estereotipada de inflamação sistêmica, incluindo febre, lesões urticariformes, secreção conjuntival e artralguas. Os sintomas, comumente, desenvolvem-se nos primeiros anos de vida e ocasionalmente em recém-nascidos. Os surtos febrís iniciam-se poucas horas após a exposição e habitualmente cessam em 24 horas, ainda que uma variação considerável seja observada entre os indivíduos sendo também dependente do tempo de duração da exposição ao frio. A presença de conjuntivite ajuda na distinção entre a FCAS e outros distúrbios das febres periódicas. Os pacientes podem sofrer erupções cutâneas diárias, fadiga, cefaléia e mialgias, principalmente durante o entardecer e o início da noite, mesmo sem a exposição ao frio. A origem da influência do frio nesta inflamação é desconhecida.

O tratamento com colchicina é geralmente eficaz, ao contrário do que ocorre com o receptor antagonista IL-1, a anakinra, podendo prevenir o surto febril induzido pelo frio e reduzir os sintomas diários. Excepcionalmente, a FCAS crônica não tratada pode levar a uma amiloidose secundária (AA) na síndrome auto-inflamatória familiar ao frio.

Síndrome de Muckle-Wells – A síndrome de Muckle-Wells (MWS) é uma condição rara caracterizada por episódios intermitentes de febre, erupção urticariforme e dores nas articulações (artralguas ou artrites). O paciente também apresenta surdez ou disacusia neurosensorial progressiva e amiloidose com nefropatia. Os episódios febrís ocorrem em intervalos irregulares a cada semana, permanecendo por 12 a 36 horas antes da resolução espontânea. A idade do início é variável. Os fatores desencadeantes variam, mas podem incluir calor ou frio. A perda auditiva neurosensorial, de patogênese incerta, inicia-se na infância e pode ser profunda. As amiloidoses ocorrem somente em uma parcela dos pacientes. As mutações do gene CIAS1 implicadas na MWS podem ser distinguidas ou sobrepostas àquelas que causam FCAS.

O tratamento com antagonista IL-1, anakinra, pode controlar efetivamente a inflamação sistêmica, potenciando o risco de efeito amilóide mediado através da normalização dos níveis de proteína amilóide sérica A. Apesar disto, o impacto de perda auditiva permanece incerto na síndrome de Muckle-Wells.

Doença inflamatória multissistêmica de início neonatal – A doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID) é também referenciada como síndrome crônica infantil neurológica cutânea articular (CINCA). É uma das afecções auto-inflamatórias mais graves associadas ao CIAS1. O quadro clínico inclui lesão eritematosa migratória similar à urticária, febre, retardo de crescimento, anormalidades faciais com fronte ampla, protuberância ocular e nariz em sela. Elas são características e geralmente se desenvolvem ao nascer ou próximo ao nascimento. Outras manifestações são meningite crônica, atrofia cerebral, uveítes, linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia. As dores nos membros e articulações são comuns bem como uma proliferação cartilaginosa exuberante em crescimento de placas e epífise semelhantes a tumores. A NOMID pode causar a morte prematura e inflamação crônica levando a amiloidose (AA). O tratamento com anakinra tem mostrado eficiência para os sinais e sintomas relacionados à inflamação em alguns casos, mas não em todos eles, apesar de que as anormalidades nas articulações e ossos podem ter resposta menor a esse agente. Outros agentes utilizados em relatos de casos, que podem ser vantajosos, incluem a talidomida e um anticorpo monoclonal humanizado anti-interleucina-6.

Sumário

As doenças auto-inflamatórias constituem uma família de distúrbios caracterizados pela ativação aberrante da via inflamatória na ausência de auto-imunidade direcionada ao antígeno. Nelas são incluídas as síndromes das febres periódicas: febre familiar do Mediterrâneo (FFM), síndrome periódica associada ao receptor 1 do fator de necrose tumoral (TNF) (TRAPS), síndrome Hiper-IgD e febres periódicas, estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA), e as três síndromes sobrepostas relacionadas às mutações na proteína criopirina: síndrome auto-inflamatória familiar ao frio (FCAS), síndrome Muckle-Wells (MWS) e doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID).

Há um crescimento apreciável da convergência entre doenças auto-inflamatórias e síndromes que tradicionalmente vem sendo consideradas como auto-ímmunes, incluindo a Doença de Crohn e a sarcoidose. Algumas tendências auto-inflamatórias podem ser benéficas para os hospedeiros em determinados locais, um fenômeno que pode ser levado em consideração para a relativa frequência de alelos tais como aqueles causadores da febre familiar do Mediterrâneo (FFM) em certas partes do mundo.

Leituras recomendadas

1. Stojanov, S, Kastner, DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:586.
2. Simon, A, van der, Meer JW, Vesely, R, et al. Approach to genetic analysis in the diagnosis of hereditary autoinflammatory syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:269.
3. Drenth, JP, van der, Meer JW. The inflammasome--a linebacker of innate defense. *N Engl J Med* 2006; 355:730.

4. Hull, KM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:349.
5. Van der, Meer JW, Vossen, JM, Radl, J, et al. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984; 1:1087.
6. Hawkins, PN, Lachmann, HJ, McDermott, MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:2583.
7. Mirault, T, Launay, D, Cuisset, L, et al. Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1697.
8. Aksentjevich, I, Nowak, M, Mallah, M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002; 46:3340.