



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Síndromes autoinflamatórias: revisão da literatura e descrição de três casos clínicos

**Paulo António Correia de Sousa**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dra Margarida Alexandre Oliveira  
Coorientadora: Dra Marta Conde

**Covilhã, Outubro de 2015**

## **Dedicatória**

Dedico esta dissertação aos meus pais, ao meu irmão e aos meus avós.

## Agradecimentos

A concretização desta tese de mestrado marca não só o fim de uma importante etapa da minha vida, mas também o princípio de outra, a qual eu espero cumprir com responsabilidade e humildade. Gostaria assim de agradecer a todos que contribuíram para que este momento se concretizasse.

Aos meus pais pelos valores inculcados e por todo o apoio que sempre manifestaram.

Ao meu irmão Pedro, parceiro e amigo desde que me conheço, que me acompanhou nas aventuras da infância e, agora também nas responsabilidades e nas novidades da vida adulta.

À Dr.<sup>a</sup> Margarida Oliveira por toda a confiança depositada, pela enorme paciência, pelos conselhos e pela transmissão de experiências e conhecimentos.

À Dr.<sup>a</sup> Teresa Bordalo pela ajuda prestada para ultrapassar certas etapas mais acidentadas da vida.

À Joana, pelo carinho e dedicação, pela presença e pela cumplicidade em todas as ocasiões.

À Faculdade de Ciências da Saúde pela excelência na formação científica e pelo ensino da humanidade da medicina.

Aos meus avós por todas as coisas simples que me ensinaram e também pelas lições de bondade e humildade. A estes manifesto, com grande saudade, um profundo reconhecimento.

## Resumo

**Introdução:** As síndromes autoinflamatórias (SAI) são um grupo crescente de distúrbios heterogêneos caracterizados por episódios de inflamação sistêmica recorrente. As SAI são causadas pela desregulação do sistema imunitário inato (ao invés do sistema imunitário adaptativo) que desencadeia uma ativação aberrante do inflamassoma, com consequente produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$ . Estas condições manifestam-se por episódios de febre periódica associados a manifestações inflamatórias da pele, das membranas serosas, dos olhos, das articulações, do tracto gastrointestinal e do sistema nervoso. A maioria destas síndromes tem um início na infância, nos primeiros anos de vida, mas em alguns casos, e em particular na Febre Mediterrânica Familiar e na síndrome periódica associada ao receptor TNF, estão descritos casos de início na idade adulta.

A amiloidose AA é a complicação mais grave e a que maior impacto tem no prognóstico das síndromes autoinflamatórias. Desta forma, pacientes diagnosticados com SAI necessitam de acompanhamento clínico contínuo, com monitorização regular dos níveis séricos de amiloide A, mesmo durante os períodos assintomáticos. Este seguimento apertado é necessário não só para prevenir ou mesmo tratar de imediato um potencial desenvolvimento de amiloidose reactiva, mas também para avaliar a eficácia da terapêutica.

Do ponto de vista terapêutico, a colchicina é o tratamento padrão da febre Mediterrânica familiar, enquanto que os anti-inflamatórios não esteroides e corticoesteróides são usados maioritariamente, com resultados variáveis, para alívio sintomático durante os períodos de crise das distintas SAI. A introdução de agentes biológicos tais como os antagonistas do TNF e da IL-1 revolucionaram o tratamento de algumas destas síndromes com potencial, inclusivé, de reversão de amiloidose já estabelecida.

**Objectivos:** O propósito desta dissertação é a descrição dos principais aspectos fisiopatológicos, genéticos, clínicos e terapêuticos das síndromes autoinflamatórias. São também apresentados e discutidos três casos clínicos de síndrome periódica associado ao receptor do TNF (TRAPS) diagnosticados no Centro Hospitalar Cova da Beira de forma a dar uma visão mais prática da realidade descrita. O objetivo final é aumentar o conhecimento e a consciencialização sobre as doenças autoinflamatórias entre os profissionais de saúde e, assim, potencialmente melhorar a prestação de cuidados.

**Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo cuja população-alvo será constituída por dois pacientes com o diagnóstico de TRAPS. Os dados acerca dos doentes foram obtidos por análise dos processos clínicos fornecidos pelos Serviços de Reumatologia e de Pediatria do Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE, com a devida autorização superior. O anonimato dos doentes foi mantido ao longo do texto, no sentido de preservar a confidencialidade.

A revisão da literatura foi fundamentada na pesquisa em base de dados nomeadamente PubMed, UpToDate, Medscape e SciELO. A pesquisa foi efetuada com os termos “autoinflammatory syndromes”, “periodic fever syndromes”, “inflamassome”, “TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome”, “TRAPS”, “Familial Hibernian Fever”, “Familial mediterranean fever”, “amyloidosis”, “TNF Blocker”. Foram também consultados dados do registo europeu EUROFEVER/EUROTRAPS.

**Conclusão:** Devido à raridade destas condições poder conduzir a atrasos e a erros de diagnóstico, é pertinente promover a consciencialização dos clínicos, nomeadamente dos pediatras, para o reconhecimento precoce destes distúrbios.

#### **Palavras-chave**

Síndromes auto-inflamatórias, imunidade inata, Síndrome periódica associada ao receptor TNF, TRAPS, IL-1B, Febre Mediterrânica Familiar, amiloidose.

## Abstract

**Introduction:** Autoinflammatory syndromes (AIS) are a growing cluster of heterogeneous disorders characterized by recurrent systemic inflammation episodes. AIS are caused by innate immune system dysregulation (instead of the adaptive immune system) leading to aberrant inflammasome activation, with subsequent exaggerated production of proinflammatory cytokines such as IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ . These conditions are manifested by periodic fever episodes associated with inflammatory manifestations of the skin, serous membranes, eyes, joints, gastrointestinal tract and nervous system. Most of these syndromes have an early onset, in the first years of life, but in some cases, particularly in Familial Mediterranean Fever and TNF receptor-associated periodic syndrome, adult onset has also been described.

AA amyloidosis is the most serious complication of autoinflammatory syndromes and the one with more prognosis impact. Thus, diagnosed patients require ongoing clinical monitoring, with regular monitoring of serum amyloid A, even during asymptomatic periods. This close monitoring is necessary to prevent and to promptly treat a potential development of reactive amyloidosis, but also to evaluate the treatment efficacy.

From a therapeutic point of view, colchicine is the gold standard treatment of familial Mediterranean fever, whereas non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids are used mostly, with varied results, for symptomatic relief during crisis periods. The introduction of biological agents such as anti-TNF and anti-IL-1 has revolutionized the treatment for some of these syndromes even with the potential to reverse established amyloidosis.

**Objectives:** the purpose of this dissertation is to describe the main pathophysiologic, genetic, clinic and therapeutic aspects of autoinflammatory syndromes. It is also reported and discussed two cases of TNF receptor-associated periodic syndrome diagnosed in the Cova da Beira Hospital. The ultimate goal is to increase knowledge and awareness of autoinflammatory diseases among healthcare workers.

**Methods:** This was a retrospective and descriptive study whose target population consists of two patients diagnosed with TRAPS. The data about the patients was obtained through medical records analysis provided by the Rheumatology and Pediatrics Services of Hospital Cova da Beira, EPE, with proper superior authorization. The anonymity of the patients was maintained throughout the text in order to preserve confidentiality.

The literature review was based on data collected in virtual databases such as PubMed, UpToDate, Medscape and SciELO. The research was conducted using the terms "autoinflammatory syndromes", "periodic fever syndromes", "inflamassome", "receptor-associated TNF autoinflammatory syndrome", "TRAPS", "Familial Hibernian Fever," "Familial

Mediterranean Fever", "amyloidosis" "TNF Blocker". Data from the European register EUROFEVER / EUROTRAPS was also consulted.

**Conclusion:** Because the rarity of these conditions may lead to delayed and to misdiagnosis, it is pertinent to promote the clinicians awareness, especially pediatric professionals, for the early detection of these disorders.

**Keywords**

Auto-inflammatory syndromes, innate immunity, TNF receptor-associated periodic syndrome, TRAPS, IL-1B, familial mediterranean fever, amyloidosis.

# Índice

Dedicatória .....	ii
Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	iv
Palavras-chave .....	v
Abstract .....	vi
Keywords .....	vii
Índice .....	viii
Lista de Figuras .....	x
Lista de Tabelas .....	xi
Lista de Acrónimos .....	xii
1. Introdução .....	1
2. Casos clínicos de TRAPS: descrição .....	3
3. Fisiopatologia das Síndromes Auto-inflamatórias .....	5
4. Síndrome de febre periódica associada ao receptor do TNF (TRAPS) .....	8
4.1. Base genética da TRAPS .....	8
4.2. Patogénese da TRAPS .....	9
4.3. Características clínicas .....	12
4.4. Investigação laboratorial .....	14
4.5. Terapêutica .....	15
5. Outras Febres Periódicas Monogénicas .....	17
5.1. Febre Mediterrânica Familiar (FMF) .....	17
5.2. Síndrome Hiperimmunoglobulinémia IgD e de febre periódica (HIDS) .....	19
6. Síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS) .....	22
7. Síndrome de Blau .....	24

8. Doenças auto-inflamatórias piogénicas .....	25
8.1. Síndrome artrite piogénica, pioderma gangrenoso e acne (PAPA) .....	25
8.2. Deficiência do antagonista do receptor da IL-1 (DIRA) .....	26
8.3. Síndrome de Majeed .....	26
9. Febres periódicas com estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA) .....	27
10. Outras doenças com base autoinflamatória .....	29
10.1. Gota e pseudogota .....	29
10.2. Diabetes Mellitus tipo 2 .....	29
10.3. Outras distúrbios .....	29
11. Casos clínicos de TRAPS: discussão .....	30
12. Conclusão .....	33
13. Referências Bibliográficas .....	35

## Lista de Figuras

Figura 1: O inflamassoma NLRP3 .....	5
Figura 2: O gene TNFRSF1A .....	9
Figura 3: Representação esquemática da sinalização através TNFRSF1A .....	10
Figura 4: Exantema típico que surge no período febril da TRAPS .....	13
Figura 5: Lesão semelhante à erisipela durante uma crise de FMF .....	18
Figura 6: Erupção urticariforme clássica das síndromes periódicas associadas à criopirina ...	23

## Lista de Tabelas

Tabela 1: Classificação das síndromes auto-inflamatórias monogências com base no fenótipo clínico da doença .....	2
Tabela 2: Classificação fisiopatológica das Síndromes auto-inflamatórias .....	6
Tabela 3: Principais manifestações clínicas da Síndrome de febre periódica associada ao receptor do TNF .....	12
Tabela 4: As principais síndromes autoinflamatórias .....	32

## Lista de Acrónimos

SAI: Síndromes auto-inflamatórias

TNF: Tumor Necrosis Factor

IL: Interleucina

MK: Mevalonato cinase

TRAPS: Síndrome periódica associada ao receptor TNF (TNF receptor-associated periodic syndrome)

FMF: Febre Mediterrânea Familiar (familial mediterranean fever)

HIDS: Síndrome de Hiperimmunoglobulinémia IgD e de febre periódica (hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome)

CAPS: Síndromes periódicas associadas à criopirina (cryopyrin-associated periodic syndromes)

FCAS: síndrome autoinflamatória familiar ao frio (familial cold autoinflammatory syndrome)

MWS: síndrome de Muckle-Wells (Muckle-Wells syndrome)

CINCA: síndrome neurológica, cutânea e articular crônica infantil (chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome)

NOMID: doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (neonatal-onset multisystem inflammatory disease)

PAPA: Síndrome de artrite piogénica, pioderma gangrenoso e acne (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne)

DIRA: Deficiência do antagonista do receptor da IL-1 (deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist)

CRMO: Osteomielite multifocal recorrente crônica (chronic recurrent multifocal osteomyelitis)

PFAPA: Febres periódicas com estomatite aftosa, faringite e adenite (periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis)

SoJIA: Artrite idiopática juvenil de início sistêmico (systemic-onset juvenile idiopathic arthritis)

AOOSD: Doença de Still do adulto (adult-onset Still disease)

AINE's: Anti-inflamatórios não esteroides

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

TNFRSF1/TNFR1: receptor 1 do fator de necrose tumoral  $\alpha$

## 1. Introdução

As síndromes autoinflamatórias (SAI), também designadas por alguns autores de síndromes de febre periódica, são um grupo crescente de distúrbios heterogêneos caracterizados por febre e por episódios de inflamação sistêmica recorrente. Apesar destas síndromes apresentarem, na maioria dos casos, um início abrupto, características inflamatórias e de serem auto-limitadas, não exibem etiologia autoimune ou infecciosa <sup>(3, 56, 17)</sup>. Pelo contrário, no caso das SAI, são as mutações genéticas as responsáveis pela desregulação do sistema imunitário inato, com subsequente activação do inflamassoma e produção excessiva citocinas <sup>(7, 17)</sup>. Por esta razão, estas síndromes respondem geralmente aos antagonistas da IL-1 ou do TNF- $\alpha$  e não aos fármacos imunossupressores <sup>(3)</sup>. No que diz respeito à clínica, as SAI apresentam várias manifestações comuns entre si, tais como a natureza recorrente dos episódios inflamatórios, a presença de febre, as erupções cutâneas, a serosite, mialgias e artralrias, linfadenopatias, o aumento dos reagentes de fase aguda e um importante risco de desenvolvimento de amiloidose secundária <sup>(2-7)</sup>.

O uso do termo “autoinflamatório” em contraste com o termo “autoimune” pretende realçar a natureza espontânea dos ataques inflamatórios que ocorrem na ausência de autoanticorpos patogénicos ou de linfócitos T autoreactivos <sup>(56)</sup>. Esta nomenclatura surgiu pela primeira vez em 1999, após a descoberta de mutações no gene do TNFRSF1A em famílias com antecedentes de episódios febris recorrentes <sup>(80)</sup>. Esta doença em estudo foi posteriormente denominada de síndrome de febre periódica associada ao receptor do TNF (TRAPS); o termo autoinflamatório permaneceu, desde desse momento, como um conceito unificador para um novo grupo de doenças clinicamente distintas das doenças autoimunes.

Recentemente, a identificação dos genes envolvidos na patogénese destas síndromes e a melhor compreensão de mecanismos ligados ao inflamassoma permitiram não só uma caracterização mais rigorosa das síndromes autoinflamatórias, mas também uma melhoria na abordagem diagnóstica e terapêutica destas condições.

Actualmente têm maior destaque as seguintes SAI: a febre Mediterrânica familiar (FMF); a síndrome periódica associada ao receptor do TNF (TRAPS); a síndrome de hiperimmunoglobulinémia D (HIDS)/Deficiência da mevalonato cinase (MKD); as síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS); SAI granulomatosas, como a síndrome de Blau; SAI piogénicas, como a síndrome artrite piogénica, pioderma gangrenoso e acne (PAPA), a síndrome de Majeed (SM) e a Deficiência do antagonista do receptor da IL-1 (DIRA); as SAI idiopáticas, especificamente a Febre periódica com estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA) <sup>(56)</sup> (tabela 1).

Síndromes autoinflamatórias: revisão da literatura e descrição de três casos clínicos

Tabela 1: Classificação das síndromes auto-inflamatórias com base no fenótipo clínico. TNF: Tumor necrosis fator; AR: autossômico recessivo, AD: autossômico dominante. [Adaptado de Francesco Caso et al. Monogenic Autoinflammatory Syndromes: State of the Art on Genetic, Clinical, and Therapeutic Issues. International Journal of Rheumatology Volume 2013 (2013)]

Síndromes auto-inflamatórias	Hereditariedade	Gene	Cromossoma	Proteína mutada
<i>Febres periódicas monogénicas</i>				
Febre Mediterrânea Familiar (FMF)	AR	MEFV	16p13.3	Pirina
Síndrome periódica associada ao receptor TNF (TRAPS)	AD	TNFRSF1A	12p13	TNFRSF1A
Síndrome Hiperimunoglobulinémia IgD e de febre periódica (HIDS)	AR	MVK	12q14	Mevalonato cinase
<i>Síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS)</i>				
Síndrome autoinflamatória familiar ao frio (FCAS)	AD			
Síndrome de Muckle-Wells (MWS)	AD	NLRP3	1q44	Criopirina / NLRP3
Síndrome neurológica, cutânea e articular crónica infantil (CINCA)	AD, esporádica			
<i>Doenças granulomatosas autoinflamatórias</i>				
Síndrome de Blau	AD	NOD2/CARD15	16q12	NOD2/CARD15
Sarcoidose de início precoce	Esporádica			
Doença de Crohn	Complexa	NOD2/CARD15		NOD2/CARD15
<i>Doenças piogénicas autoinflamatórias</i>				
Síndrome artrite piogénica, pioderma gangrenoso e acne (PAPA)	AD	PSTPIP1	15q24-25.1	PSTPIP1
Síndrome de Majeed	AR, esporádica	LPIN2	18p11.31	Lipina-2
Deficiência do antagonista do receptor da IL-1 (DIRA)	AR	IL1RN	2q14	antagonista do receptor da IL-1
Osteomielite multifocal recorrente crónica (CRMO)	AR, esporádica	LPIN2 (associado ao Sind. Majeed)	18p11.31	Lipina-2
<i>Síndromes Febris idiopáticas</i>				
Febres periódicas com estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA)	Não familiar			
Doença de Still (SOJIA)	Complexa			
Doença de Still do adulto	Não familiar			

Estas doenças, apesar de apresentarem um curso semelhante com episódios recorrentes de inflamação sistémica, diferenciam-se entre si por variações na clínica, no espectro de gravidade, pelas mutações genéticas associadas e pelo modo de transmissão hereditária <sup>(1)</sup>.

## 2. Casos clínicos de TRAPS: descrição

Os casos clínicos descritos neste trabalho dizem respeito a dois irmãos que foram referenciados à consulta de Reumatologia Pediátrica em 2012 na sequência do diagnóstico de amiloidose AA no pai de 44 anos de idade. O pai foi enviado à consulta de Reumatologia por apresentar amiloidose AA com antecedentes de episódios de febre na infância e na adolescência. Durante a consulta foi mencionado que os filhos apresentavam sintomatologia de febre periódica.

MAMA, de 8 anos de idade, e GMMMA, de 6 anos, são dois irmãos do sexo masculino que apresentaram história de episódios recorrentes de febre acompanhada de dores abdominais, mialgias e artralguas.

Segundo o que é referido pelos pais, foi entre os dois e os três anos de idade que se iniciaram, em ambos os pacientes, os episódios febris recorrentes. Estas crises caracterizavam-se por episódios de febre alta ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), com uma duração média de quinze dias e que recorriam de seis em seis meses. Estes episódios eram acompanhados de dores abdominais, de intensidade variável, que geralmente precedia a hiperémia. Concomitantemente são referidas queixas de mialgias generalizadas, de artralguas e de cervicalgias coincidentes com os períodos febris. A maioria dos episódios era adicionalmente acompanhada por intensa prostração, anorexia, hiperemia ocular e adenopatias de localização variável. O exame objetivo no decurso das crises revelava semiologia pulmonar, cardíaca e abdominal sem alterações e ausência de sinais meníngeos. Também durante o período crítico não se evidenciavam lesões cutâneas, aftose oral, queixas de odinofagia, tosse ou diarreia. Durante o seguimento, e no decurso de um episódio febril, um dos irmãos apresentou várias lesões eritematosas na região abdominal. Nos períodos intercríticos as crianças apresentavam-se totalmente assintomáticas. De notável relevância, e um dos principais iniciadores do seguimento destas duas crianças, foi a existência de antecedentes familiares de amiloidose AA (pai de 44 anos).

Nas crises, ambas as crianças, apresentaram leucocitose (entre 13600 e 27600 leucócitos/uL) com neutrofilia (75-81.4% de neutrófilos), trombocitose ( $> 500.000$  plaquetas) e aumento dos reagentes de fase aguda ( velocidade de sedimentação, da proteína C reactiva). Estes parâmetros normalizaram nos período intercríticos, com a excepção da substância amilóide A que se mantinha muito acima dos valores de referência para a normalidade. Os exames de avaliação renal e hepática assim como as hemoculturas e uroculturas não revelaram, em momento algum do seguimento, alguma alteração de relevo. Adicionalmente foram realizados estudos para exclusão de infecções bacterianas, víricas e parasitárias e doenças de causa imunológica.

Também foi realizado o doseamento sérico de imunoglobinas IgG, IgA, IgM e IgD. A imunoglobulina D mostrava quase constantemente valores superiores à normalidade, contudo inferiores ao limiar para o diagnóstico da síndrome de hiperimunoglobulinemia D com febre periódica (HIDS). Além disso, análises posteriores não mostraram alterações da mevalonato cinase.

Foram feitos também exames imagiológicos, nomeadamente radiografia do tórax e ecografia abdominal, que não mostraram alterações.

Considerando-se a hipótese diagnóstica de uma síndrome de febre periódica foi pedido o estudo genético para a febre mediterrânica familiar, contudo não foram detectadas mutações nas regiões patogénicas no gene MEFV.

O estudo genético para a TRAPS revelou, em ambos os casos, a presença da mutação C52F [c.242G>T (p.Cys81Phe)], confirmando assim o diagnóstico desta síndrome.

No período de espera pelo resultado do estudos genético foi iniciada, em ambos os irmãos, prova terapêutica com a colchicina que, apesar de ter inicialmente suprimido a febre, não revelou eficácia a longo prazo na prevenção de novos episódios febris. Dada a continuação das crises, as crianças iniciaram tratamento com os corticoesteróides com suplementação de colecalciferol.

Após confirmação genética de TRAPS, a corticoterapia foi descontinuada e foi iniciada, em setembro de 2014, terapêutica biológica com anakinra, um antagonista da IL-1. Nas consultas de seguimento, as duas crianças apresentaram-se assintomáticas e sem alterações no exame objetivo. Foi referido que, desde do início da administração da terapêutica biológica, não ocorreram episódios febris em ambos irmãos. Os reagentes de fase aguda incluindo o amiloide A encontravam-se dentro dos limites da normalidade.

### 3. Fisiopatologia das Síndromes Autoinflamatórias

O sistema imunitário compreende o sistema imune inato e o sistema imune adaptativo ou adquirido. As respostas imunes adaptativas são altamente específicas para os agentes patogénicos e, através da produção de anticorpos, são responsáveis pelo estabelecimento de memória imunológica. A capacidade de distinção entre o que é “estranho” e o que é do hospedeiro é uma característica fundamental do sistema imune adaptativo. Ocasionalmente, acontece que o sistema imune falha em fazer tal diferenciação e reage contra as próprias moléculas. O resultado são as denominadas doenças autoimunes <sup>(17)</sup>.

Em contraste, o sistema imunitário inato representa a primeira linha de defesa imune. É composto por defesas pré-existentes como as barreiras epiteliais (pele e mucosas), mas também por certos leucócitos (neutrófilos, células dendríticas, macrófagos, células *natural killer*), por citocinas próinflamatórias e pelo complemento. Este sistema responde de imediato a diferentes sinais de perigo [denominados de *pathogen-associated molecule patterns* (PAMPS) e *endogenous damage-associated molecular patterns* (DAMPs)] de uma maneira não específica <sup>(3, 54)</sup>. Estas moléculas (PAMPS e DAMPS) activam inflamassomas intracelulares, desencadeando uma cascata inflamatória de moléculas eceptoras (Figura 1).

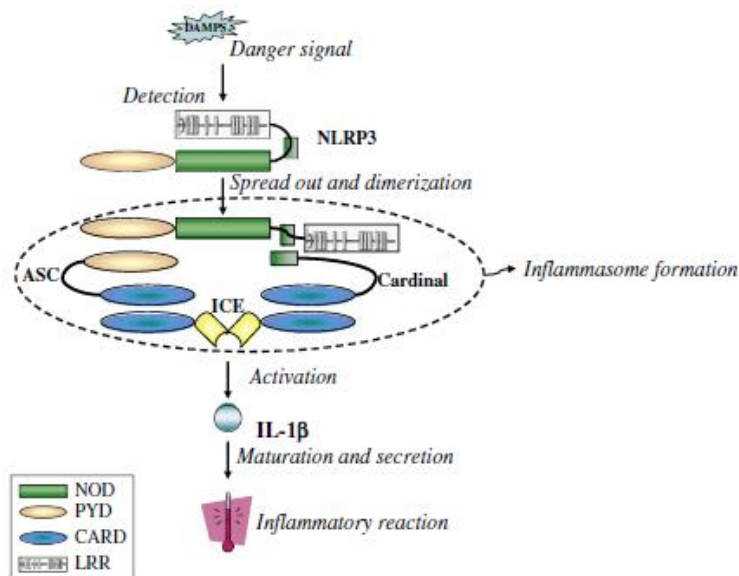


Figura 1: O inflamassoma NLRP3. Esta figura esquematiza a cascata de sinalização que se origina a partir de evento desencadeante de “perigo” e que gera uma resposta inflamatória. O inflamassoma é um complexo de proteínas distintas que, quando activado, converte a próinterleucina 1 B inactiva na citocina IL-1B pró-inflamatória (7, 54). [Adaptado de Touitou, Isabelle. Autoinflammatory diseases. Best Practice and Research Clinical Rheumatology Vol. 22, No. 5, pp. 811-829, 2008]

Qualquer processo que provoque uma desregulação do sistema imunitário inato produzirá um estado pró-inflamatório patogénico cuja via comum é activação do inflamassoma com o resultante excesso de citocinas <sup>(3)</sup>. Assim, é principalmente por este mecanismo que o sistema imunitário inato está envolvido na patofisiologia das síndromes autoinflamatórias. Até à data está demonstrado que quase todas as mutações associadas às SAI perturbam a regulação do sistema imunitário inato <sup>(3, 4, 54)</sup>.

Na maioria destes distúrbios uma ausência da regulação no inflamassoma leva a uma produção desregulada de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$ . Desta forma, uma imunidade inata amplamente desregulada irá gerar um estado pró-inflamatório generalizado, com as conseqüentes manifestações inflamatórias multissistémicas que caracterizam as várias síndromes autoinflamatórias.

No entanto as síndromes autoinflamatórias não são completamente explicadas por este mecanismo de desregulação do inflamassoma e conseqüente produção excessiva de IL-1 $\beta$ . Nesse sentido Masters *et al.* propôs uma classificação actualizada das doenças autoinflamatórias baseada nos conhecimentos genéticos adquiridos na última década <sup>(17)</sup>. Esta nova classificação define seis categorias de mecanismos patofisiológicos: os distúrbios da activação da IL-1 $\beta$  (“inflamassomopatias”), as síndromes da activação do NF- $\kappa$ B, os distúrbios do dobramento das proteínas, as doenças do complemento regulatório, os distúrbios da sinalização das citocinas e as síndromes da activação de macrófagos (tabela 2).

Tabela 2: Classificação patofisiológica das síndromes auto-inflamatórias. [Adaptado de Masters, Seth L.; Simon, Anna; Aksentijevich, Ivona; Kastner, Daniel L. Horror Autoinflammaticus: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease. Annu Rev Immunol. 2009]

Doença	Gene (cromossoma)	Proteína ou estímulo patogénico
<i>Tipo 1: Distúrbios da Activação da IL-1<math>\beta</math></i>		
Intrínseca		
• CAPS	NLRP3 (1q44)	NLRP3
Extrínseca		
• FMF	MEFV (16p13.3)	Pirina
• PAPA	PSTPIP1 (15q24-25.1)	PSTPIP1
• CRMO	Complexo	
• Síndrome Majeed	LPIN2 (18p11.31)	Lipina-2
• HIDS	MVK (12q24)	Mevalonato cinase
• DIRA	IL1RN	IL-1Ra
Adquirida		
• Gota, pseudogota	Complexo	Ácido úrico/pirofosfato de cálcio
• DM tipo 2	Complexo	Hiperglicémia
• Doenças fibrosantes	Complexo	Asbestos/sílica

<i>Tipo 2: Síndromes da Ativação do NF-κB</i>		
• Síndrome Blau	NOD2 (16p12)	NOD2
• Doença de Crohn	NOD2 (16p12)	NOD2
<i>Tipo 3: Distúrbios do Dobramento das proteínas</i>		
• TRAPS	TNFRSF1A (12p13)	TNFRSF1A
• Espondiloartropatias	Complexo	
<i>Tipo 4: Doenças do Complemento</i>		
• SHU	CFH (1q32)	Factor H do complemento
	MCP (1q32)	MCP
	CFI (4q25)	Factor I do complemento
	CFB (6p21.3)	Factor B do complemento
<i>Tipo 5: Distúrbios da Sinalização das Citocinas</i>		
• Querubismo	SH3BP2 (4p16.3)	SH3-binding protein 2
<i>Tipo 6: Síndromes da Ativação dos Macrófagos</i>		
• Síndrome Chediak-Higashi	LYST (1q42.3)	LYST
• Aterosclerose	Complexo	Colesterol

Ao analisar sumariamente a classificação proposta, podemos constatar a expansão do conceito de autoinflamação para as doenças de maior prevalência e de maior complexidade genética que as síndromes autoinflamatórias clássicas <sup>(7, 17)</sup>. Pode-se referir, por exemplo, que o inflamassoma tem sido implicado na patogénese de várias doenças tais como a gota e a fibrose pulmonar <sup>(68)</sup>. Adicionalmente, o mecanismo que provoca um excesso de produção de citocinas na TRAPS e consequente estado pró-inflamatório (“*protein misfolding*”) é similar ao mecanismo patológico para as espondiloartrites com o “*misfolding*” do HLA-B27 <sup>(24)</sup>. Tem mérito ainda de ser referido a inclusão da diabetes mellitus tipo 2 neste grupo de doenças autoinflamatórias. Existem várias evidências tais como: a persistente elevação de mediadores inflamatórios, a apoptose das células β pancreáticas pela IL-1β e a estimulação da produção desta citocina pela hiperglicemia, que apoiam a hipótese de que o sistema imunitário inato se encontra disfuncional na diabetes mellitus tipo 2 <sup>(68, 69, 72)</sup>.

De qualquer das formas, o conceito mais relevante a reter para a melhor compreensão das síndromes autoinflamatórias, é que são as células mieloides efectoras e as moléculas do sistema imunitário inato que desempenham um papel fundamental na patogénese destas doenças.

## 4. Síndrome de febre periódica associada ao receptor do TNF (TRAPS)

A Síndrome de febre periódica associada ao receptor do TNF (TRAPS, MIM # 142680) é a síndrome autoinflamatória autossômica dominante mais frequente <sup>(35)</sup>. Contudo a TRAPS é um distúrbio raro, com uma prevalência estimada de um caso por milhão de habitantes <sup>(8, 36)</sup>. É causada por mutações no gene TNFRSF1A que codifica o receptor do TNF- $\alpha$ . Clinicamente, a TRAPS caracteriza-se por episódios febris recorrentes de longa duração que são habitualmente acompanhados por dores abdominais e/ou dor torácica, exantema e mialgias, manifestações oculares e articulares, cefaleias e linfadenopatias. O seu diagnóstico é baseado na suspeita clínica, com suporte do rastreio genético.

### 4.1. Base genética da TRAPS

A Síndrome de febre periódica associada ao receptor do TNF (TRAPS) foi descrita pela primeira vez em 1982 como febre Hiberniana familiar <sup>(25)</sup>, reflectindo a designação a descendência irlando-escocesa dos primeiros pacientes. A sua denominação foi, posteriormente, alterada pela descoberta da sua associação com mutações no gene da superfamília 1A do receptor do TNF (TNFRSF1A)<sup>(34)</sup>.

A TRAPS é causada por mutações heterozigóticas no gene TNFRSF1A (TNFR1) que codifica o receptor 1 do factor de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  (figura 2). As mutações ocorrem no braço curto do cromossoma 12, no locus de susceptibilidade 12p13 <sup>(26)</sup> e, até ao momento, foram identificadas 142 variantes do TNFRSF1A associadas ao TRAPS <sup>(75)</sup>. Este amplo espectro de mutações do TNFRSF1 está largamente correlacionado com a heterogeneidade clínica observada nos pacientes com esta patologia <sup>(29, 37)</sup>.

As mutações subjacentes à TRAPS são diferenciadas em variantes de alta penetrância, claramente patogénicas, e em variantes de baixa penetrância, de significado ainda por esclarecer e que podem ocorrer em 1-5% da população saudável <sup>(34)</sup>. As primeiras são maioritariamente (94%) substituições “*missense*” dentro dos exões 2, 3, 4 e 6 e estão localizadas nos dois primeiros domínios ricos em cisteína CRD1 e CRD2, estruturalmente importantes para a função do receptor. Mutações que afectam os resíduos de cisteína altamente conservados causam alterações conformacionais da porção extracelular do TNFRSF1A <sup>(34, 35)</sup>. Estas variantes estão associadas a doença de início mais precoce, a fenótipo mais grave e a um risco superior de desenvolvimento de amiloidose, a complicação mais séria da TRAPS <sup>(27, 36)</sup>.

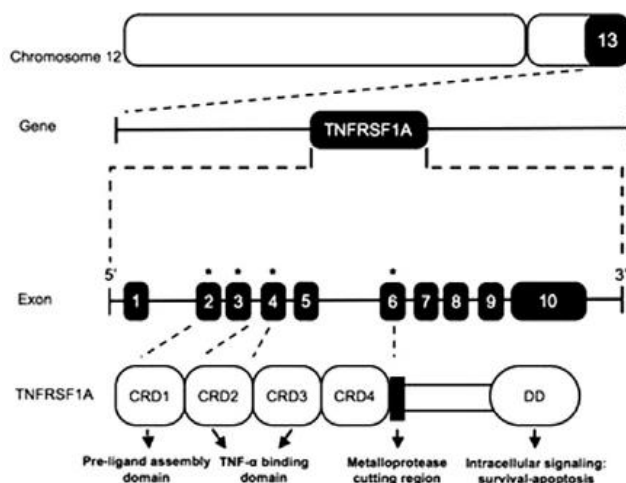


Figura 2: O gene TNFRSF1A está localizado dentro do cromossoma 12 e consiste em 10 exões. A maioria das variantes associadas à TRAPS são mutações “missense” nos exões 2,3,4 e 6. Este gene codifica o receptor para o TNF-  $\alpha$  que consiste num domínio extracelular de 4 domínios ricos em cisteína (CRD1-4), uma região transmembranar e um domínio de morte intracelular (DD) <sup>(34)</sup>.

Em contraste, as mutações de baixa penetrância envolvem outros resíduos que não os de cistena e estão associados a um fenótipo autoinflamatório mais leve, doença de início mais tardio e a risco mais baixo de amiloidose <sup>(28, 29)</sup>. Além disso, os portadores de variantes de baixa penetrância podem demonstrar manifestações atípicas que podem mimetizar outros distúrbios autoinflamatórios ou até mesmo auto-ímmunes, como pericardite aguda recorrente <sup>(29, 35)</sup>. As duas variantes de baixa penetrância mais comuns, P46L e R92Q, ocorrem em cerca de 10% da população do norte de África e em 2% dos caucasianos, respectivamente <sup>(28, 29, 36)</sup>. A maioria dos portadores destas variantes não apresentam doença e razão pela qual desencadeiam doença inflamatória numa minoria dos indivíduos ainda está por esclarecer <sup>(36)</sup>.

## 4.2. Patogénese da TRAPS

TNF- $\alpha$  é uma proteína transmembranar tipo II produzida principalmente por monócitos e macrófagos, contudo pode ser também produzida por uma grande variedade de células incluindo linfócitos B e T, mastócitos, células *natural killer* (NK), neutrófilos, células endoteliais, fibroblastos, osteoclastos, neurónios e células musculares <sup>(30, 38)</sup>.

O TNF é uma potente citocina pró-inflamatória que tem um grande espectro de bioactividade. Em geral representa um importante mediador pró-inflamatório com capacidade opcional de indução da apoptose <sup>(30)</sup>.

Todas as funções biológicas do TNF são exercidas pela sua ligação a dois receptores membranares distintos: o TNFR1 (ou TNFRSF1A, CD120a, p55) e o TNFR2 (OU TNFRSF1B,

CD120B, p75/80) <sup>(30, 38)</sup>. Enquanto que o TNFR1 é expresso constitutivamente na maioria dos tecidos, a expressão do TNFR2 apresenta-se altamente regulada, sendo encontrada apenas nas células do sistema imunitário. A maioria das observações aponta para que seja o TNFR1 o mediador chave da sinalização do TNF <sup>(30)</sup>.

A ligação do TNF- $\alpha$  ao domínio extracelular do TNFRSF1A resulta na trimerização deste; essa alteração na conformação provoca o recrutamento de diversas proteínas adaptadoras, como a TRADD (*TNFR-associated death domain protein*), as quais iniciam a cascata de transdução de sinal. Estas vias de sinalização levam à activação do NF- $\kappa$ B (*nuclear factor-kappa B*) com subsequente produção de citocinas pró-inflamatórias e de outras proteínas envolvidas na proliferação celular ou, alternativamente, iniciam a apoptose através da activação sequencial de caspases (figura 3). Após activação, a porção extracelular do TNFRSF1A sofre clivagem mediada por metaloproteínases (*TNF- $\alpha$  converting enzyme, TACE*), ocorrendo a libertação (“*shedding*”) deste para a circulação. Este reservatório de TNFR1 solúvel tem capacidade de ligação ao TNF- $\alpha$  circulante e serve como mecanismo de controlo da inflamação <sup>(30, 34, 35)</sup>.

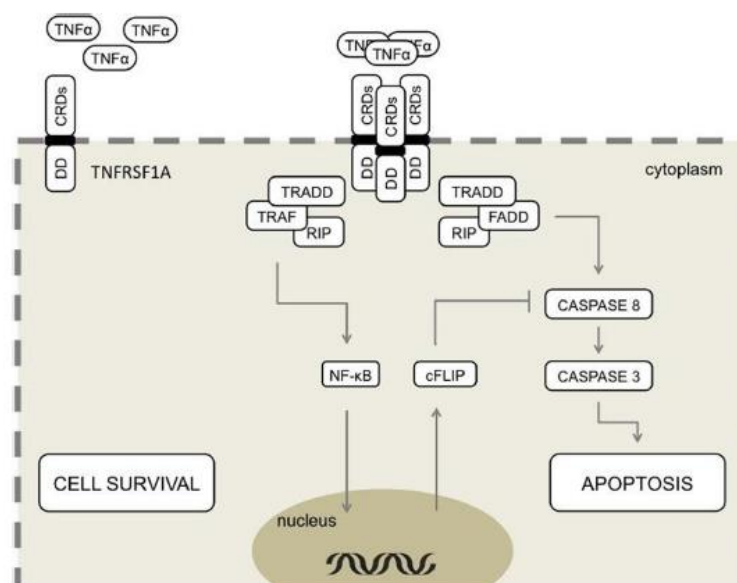


Figura 3: Representação esquemática da sinalização através TNFRSF1A <sup>(35)</sup>. [Adaptado de Donato Rigante et al. Key facts and hot spots on tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Clinical Rheumatology (2014)]

Os mecanismos pelos quais as mutações no TNFRSF1A desencadeiam o fenótipo autoinflamatório da TRAPS ainda não estão claramente esclarecidos <sup>(34, 36)</sup>. Nos últimos anos têm sido propostos vários mecanismos patogénicos, contudo, e notavelmente, tem sido observado que nem todas as mutações compartilham os mesmos mecanismos de doença.

Uma das primeiras hipóteses consideradas foi a de que pacientes com a TRAPS expressariam um TNFRSF1A mutado constitutivamente activo e/ou com afinidade aumentada pelo TNF- $\alpha$  que, por sua vez, resultaria em produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias <sup>(34, 35)</sup>. Contudo, estudos posteriores invalidaram tal explicação: não se encontraram diferenças no modo como o TNFR1 mutante e o TNFR1 nativo activam a cascata inflamatória <sup>(33)</sup>.

A “*Shedding hypothesis*” surgiu após a observação inicial de que pacientes com TRAPS teriam níveis séricos reduzidos do receptor do TNF solúvel (sTNFRSF1A). Foi proposto que as mutações associadas à TRAPS comprometeriam a clivagem do TNFR1 e, desta forma, levariam a deficiência de receptores solúveis, com consequente perda de capacidade de neutralização do excesso de TNF- $\alpha$ . A este mecanismo acresceria a contínua estimulação pelos receptores de TNF não clivados. Tem sido demonstrado que mutações estruturais como a C33YM, T50M, C52F, C88R conduzem realmente a níveis séricos reduzidos de sTNFR <sup>(34, 35)</sup>. Contudo, este mecanismo de patogénese é incapaz de explicar o completo fenótipo da TRAPS: existem pacientes que exibem uma libertação normal de TNFR1 <sup>(21, 31)</sup>; adicionalmente o bloqueio do TNF- $\alpha$  pelo etanercept (uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano solúvel), não é totalmente eficaz na redução dos sintomas da TRAPS <sup>(32)</sup>, o que demonstra que este mecanismo patogénico explica apenas algumas variantes da síndrome.

Recentemente foi proposta uma explicação adicional que foi designada de “*misfolding hypothesis*” <sup>(35)</sup>. Segundo este mecanismo, certas mutações do TNFRSF1A resultariam em produção de receptores de TNF mal enovelados (“*misfolded TNF receptors*”) com consequente comprometimento do tráfego destes para a superfície celular sendo, então, retidos intracelularmente, nomeadamente no retículo endoplasmático <sup>(33)</sup>. Segundo Simon *et al.* o TNFR1 mutante não funcionaria, nestes casos, como um receptor de superfície, mas a sua acumulação intraplasmática sensibilizaria as células aos efeitos de outros estímulos imunitários inatos tal como os LPS (*Lipopolysaccharides*), resultando em produção aumentada de citocinas inflamatórias. Segundo os mesmos autores, “...*exaggerated responses to low-dose LPS fit with the clinical features of TRAPS, in which trivial stimuli can provoke a clinical episode of fever and other inflammatory symptoms*” <sup>(40)</sup>.

Adicionalmente, foi também evidenciado que as células mutadas dos pacientes com TRAPS demonstram uma função mitocondrial alterada, com aumento da produção de espécies reactivas de oxigénio e, assim, potenciação da produção de citocinas inflamatórias <sup>(41)</sup>.

### 4.3. Características clínicas

A Síndrome de febre periódica associada ao receptor do TNF (TRAPS) demonstra significativa variabilidade em termos clínicos. Entre as síndromes autoinflamatórias a TRAPS é, de facto, o distúrbio que apresenta uma maior diversidade interindividual na idade de diagnóstico da doença, na frequência, na duração e na gravidade dos episódios inflamatórios <sup>(8, 34, 35)</sup>. Esta extraordinária heterogeneidade clínica está fortemente correlacionada com o amplo espectro de mutações do TNFRSF1A <sup>(27, 28, 37, 42, 53, 54)</sup>.

A idade média de início da TRAPS situa-se por volta dos três anos, contudo estão também descritos vários casos de início na adolescência e na vida adulta até à sexta década de vida <sup>(27, 28, 55)</sup>. Os pacientes com TRAPS de início na idade adulta apresentam, frequentemente, mutações de baixa penetrância <sup>(28, 29)</sup> e podem apresentar manifestações clínicas atípicas que mimetizam outros distúrbios autoinflamatórios (tal como a FMF) ou doenças auto-imunes <sup>(34, 35, 45)</sup>.

Como foi referido anteriormente, a TRAPS é uma síndrome bastante menos distinta fenotipicamente que as restantes síndromes autoinflamatórias; as crises podem ser bastante discretas ou podem até ser contínuas no tempo, com duração por várias semanas <sup>(34, 36)</sup>.

Clinicamente (tabela 3), os pacientes apresentam episódios febris, de duração média entre 1 a 3 semanas (isto é, com uma duração superior às restantes SAI). O intervalo entre os surtos (geralmente, meses a anos) e a sua gravidade são bastante variáveis <sup>(7, 34, 35)</sup>. Estes episódios ocorrem espontaneamente ou após desencadeantes, tais como trauma local, infecções, exercício, stress e mudanças hormonais <sup>(34, 35)</sup>.

Tabela 3: Principais manifestações clínicas da Síndrome de febre periódica associada ao receptor do TNF. [Adaptado de Donato Rigante et al. Key facts and hot spots on tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Clinical Rheumatology* (2014)]

Sistema	Características clínicas
Cutâneo	Eritema migratório centrífugo, placas edematosas, lesões urticariformes
Musculoesquelético	Cãibras musculares, mialgias migratórias, fasciíte, artralguas, oligo-monoartrite, sacroileíte
Ocular	Edema periorbitário, conjuntivite, dor ocular, uveíte
Renal	Síndrome nefrótica relacionada com amiloidose
Urogenital	Estenose ureteral, dor escrotal
Gastrointestinal	Dores abdominais, vômitos, quadro tipo peritonite
Respiratório	Toracalgias, pleurisia

Cardiovascular	Pericardite, miocardite, taquicardia ventricular, cardiomiopatia restritiva, risco de enfarte do miocárdio e trombose arterial
Nervoso Central	Cefaleias, meningite asséptica, neurite óptica, anormalidades comportamentais
Nervoso Autonómico	Hipotensão ortostática, alterações do trânsito intestinal
Linfático	Edema e dor dos gânglios linfáticos

Geralmente as crises mais típicas da TRAPS são iniciadas por câimbras e/ou mialgias, as quais são seguidas de febre, variavelmente acompanhada de manifestações cutâneas, articulares, abdominais e oculares (27, 34, 36, 44).

A dor abdominal é um sintoma acompanhante muito comum (74%) (36) e é causada pela inflamação da cavidade peritoneal e dos músculos da parede abdominal. Na maioria dos casos tem início súbito e é muito intensa. Não é de estranhar, desta forma, que seja descrito em diversas séries, que entre um terço a metade dos pacientes com TRAPS seja submetido a procedimentos cirúrgicos intra-abdominais, tais como apendicectomias e laparotomias (7, 48).

Tal como ocorre na FMF e HIDS, a TRAPS também é responsável pelo aparecimento de erupções cutâneas (figura 4). A erupção é geralmente dolorosa, centrífuga e migratória (7, 34, 35). As mialgias, outro sintoma bastante comum, são, na maioria dos casos, intensas, apresentam as mesmas características migratórias da erupção e é causada por uma fascíte monocítica demonstrável por biópsia e ressonância magnética (46).



Figura 4: Exantem típico que acompanha um episódio febril da TRAPS. O *rash* é observado em cerca de 63% crises (36), tem uma duração entre os 10 dias e as 3 semanas(8). Fonte: Lachmann, H. J. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with a periodic fever syndrome. Clinical and Experimental Immunology 2011, p 2.

A ocorrência de artralguas também é comum e é mais prevalente que a artrite que, contudo, se pode manifestar raramente como uma mono-oligoartrite não erosiva com predileção pelas grandes articulações (34, 35).

O edema periorbitário é uma característica patognomónica da TRAPS e está geralmente associado a dor ocular, a conjuntivite ou a uveíte <sup>(27, 35)</sup>; em dados recentes do registo da EUROFEVER/EUROTRAPS tal achado esteve, contudo, presente em apenas 20% dos casos <sup>(36)</sup>.

A inflamação das membranas serosas também é frequente, geralmente sob a forma de poliserosite. A dor torácica pleurítica é relativamente comum nos episódios inflamatórios da TRAPS e, ao contrário da dor abdominal e do edema periorbitário, é significativamente mais frequente em adultos <sup>(35, 36)</sup>. É importante salientar também que portadores de mutações de baixa penetrância do TNFRSF1A apresentam frequentemente episódios recorrentes de pericardite aguda, que poderá sugerir distúrbios autoimunes ao invés de uma síndrome autoinflamatória e que, em alguns casos, tais episódios poderão ser a única manifestação da TRAPS <sup>(34, 45)</sup>.

Manifestações diversas tais como dor escrotal e o envolvimento do sistema nervoso central com meningite asséptica, neurite óptica e alterações comportamentais são relatadas raramente <sup>(26, 34)</sup>.

A amiloidose secundária e sua progressão para doença renal em estágio terminal é a complicação mais temível da TRAPS <sup>(27, 28)</sup>. De facto, o prognóstico desta síndrome é particularmente dependente do desenvolvimento de amiloidose AA sistémica <sup>(32, 48, 50)</sup>. A prevalência de amiloidose sistémica é estimada em cerca de 10-20% dos pacientes com a doença não tratada <sup>(50)</sup>. Notavelmente, e como foi referido anteriormente, os portadores de mutações que afectam resíduos de cisteína apresentam um risco superior de desenvolvimento de amiloidose secundária (risco vitalício de 25%), ao invés dos portadores de mutações de baixa penetrância (R92Q, P46L, T611) os quais apresentam uma doença auto-inflamatória mais leve e com risco de apenas 2% de desenvolvimento de amiloidose <sup>(28, 34, 36, 50, 51)</sup>.

A TRAPS tem sido associada também ao desenvolvimento de miocardite aguda e cardiomiopatia restritiva <sup>(35)</sup>. Tem sido descrito ainda um aumento do risco de doenças cardiovasculares, nomeadamente de aterosclerose e de enfarte agudo do miocárdio, nos portadores desta síndrome. Nesse sentido é provável que o estado inflamatório prolongado da TRAPS e consequente disfunção endotelial sejam a causa contribuinte principal <sup>(57)</sup>.

#### 4.4. Investigação laboratorial

Durante os episódios inflamatórios agudos da TRAPS os exames complementares de diagnóstico demonstram um aumento dos marcadores biológicos de inflamação, em particular da velocidade de sedimentação, da proteína C-reactiva, do fibronogéneo e da haptoglobina, que geralmente regridem para valores normais durante os períodos assintomáticos <sup>(53, 56, 59)</sup>. Adicionalmente, estas alterações podem estar associadas, em alguns pacientes, a variações no hemograma tais como leucocitose com neutrofilia, trombocitose e anemia

normo/hipocrômica, típica de estados inflamatórios crônicos. Bastante frequente é, também, o achado de hipergamaglobulinémia por estimulação da síntese de imunoglobulinas pelas citocinas proinflamatórias. Por vezes, nos períodos intercríticos, os reagentes de fase aguda também se encontram elevados, contudo com valores inferiores aos da fase aguda <sup>(34, 35)</sup>.

Durante a fase de quiescência da doença o achado laboratorial mais relevante é a detecção de níveis séricos reduzidos de receptor de TNF solúvel (<1 ng/mL), que resultam, como acima referido, da deficiente libertação do receptor das membranas celulares <sup>(35, 37)</sup>.

O amiloide sérico-A (SAA) é uma proteína de fase aguda, sintetizada e secretada pelo fígado após estimulação por citocinas proinflamatórias como a IL-1, a IL-6 e o TNF- $\alpha$ . Os seus fragmentos aminoterminais podem ser depositados em vários tecidos sob a forma de fibrilhas de amiloide e determinar o desenvolvimento de amiloidose secundária (AA) <sup>(59, 60)</sup>. O doseamento dos níveis circulantes de SAA fornece auxílio clínico, na medida em que níveis elevados estão associados a um risco de deposição progressiva nos órgãos. Na TRAPS o doseamento de SAA reveste-se de grande importância na monitorização da actividade da doença e na avaliação da resposta à terapêutica <sup>(50, 59)</sup>. Tanto os níveis SAA como a existência de proteinúria (>0.5g/24h) devem ser periodicamente avaliados nestes pacientes, de modo a evitar falhas no reconhecimento de amiloidose subclínica e sua potencial progressão para doença renal terminal.

Outra proteína, designada por calgranulina C (*Calcium binding protein S100A12*) tem sido apontada, recentemente, como um marcador promissor nas síndromes autoinflamatórias e na TRAPS, já que doseamento dos seus níveis está correlacionada também com actividade da doença e com a resposta à terapêutica <sup>(35, 59)</sup>.

## 4.5. Terapêutica

A abordagem terapêutica dos pacientes com TRAPS apresenta-se bastante desafiadora em comparação com as restantes SAI <sup>(35)</sup>. O tratamento irá depender da actividade da doença e os objetivos terapêuticos principais são o controlo dos sintomas, a garantia da melhoria da qualidade de vida e a prevenção de complicações a longo prazo (como a amiloidose) <sup>(34, 35)</sup>.

Doses terapêuticas de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) fornecem alívio sintomático em muito poucos pacientes. Os corticoesteróides são úteis durante as fases agudas da TRAPS mas frequentemente serão necessárias doses progressivamente mais altas e, quando administrados por longos períodos de tempo, podem causar efeitos secundários importantes. Além disso, os corticoesteróides não são eficazes na redução da frequência das crises e nem previnem o desenvolvimento de amiloidose. A colchicina e os imunossuppressores como o metotrexato, a ciclosporina e a talidomida têm demonstrado apresentar pouca ou nenhuma eficácia na TRAPS <sup>(37, 58, 61, 62)</sup>.

Após a identificação das mutações do TNFRSF1A como base da patogênese tornou-se evidente que o bloqueio do TNF poderia representar a meta terapêutica primária da doença. Na TRAPS a terapia anti-TNF tem sido baseado no etanercept (Enbrel®), uma proteína recombinante humana de fusão do receptor (p75)-Fc do fator de necrose tumoral humano. O etanercept demonstrou, num subgrupo de pacientes, eficácia na redução da gravidade e da duração dos episódios inflamatórios<sup>(32, 61)</sup>. Tem também evidenciado eficácia na prevenção das crises e ser capaz de provocar uma redução da dose necessária de corticoesteróides<sup>(34, 61)</sup>. Contudo e de acordo com Bulua *et al.* o Etanercept não normaliza completamente os sintomas nem os reagentes de fase aguda<sup>(58)</sup>. O Etanercept pode também apresentar uma diminuição gradual ou mesmo ausência de resposta a longo prazo, implicando necessidade de alteração da terapêutica<sup>(32, 58, 61, 63)</sup>.

Contrastando com o papel do etanercept, a administração de outros agentes anti-TNF como infliximab e o adalimumab, por mecanismos múltiplos e ainda não completamente compreendidos, pode paradoxalmente despoletar episódios inflamatórios agudos, em pacientes com TRAPS e, por essa razão, é desaconselhado o seu uso<sup>(58, 49)</sup>.

Os agentes anti-IL-1 provaram ser particularmente eficazes na prevenção das crises tanto a curto como a longo prazo<sup>(62, 64)</sup>. Nesse sentido, o antagonista recombinante da IL-1, Anakinra tem demonstrado eficácia na prevenção de episódios inflamatórios e na indução de uma rápida e duradoura remissão da doença, com resolução imediata de todas as manifestações da TRAPS, incluindo as relacionadas com a amiloidose sistémica. Também está descrita eficácia a longo prazo na prevenção e mesmo regressão da amiloidose<sup>(62, 63, 65)</sup>. O canakinumab (Ilaris®), anticorpo monoclonal anti-IL-1 $\beta$ , tem evidenciado, em sucessivos ensaios, notáveis benefícios clínicos<sup>(35, 66)</sup>, mostrando-se assim como uma opção terapêutica em casos de TRAPS refractária<sup>(64)</sup>.

Recentemente, o antagonista do receptor da IL-6 Tocilizumab tem sido administrado, com bons resultados, em pacientes resistentes ao Etanercept e ao Anakinra<sup>(67)</sup>.

## 5. Outras Febres Periódicas Monogénicas

### 5.1. Febre Mediterrânica Familiar

A Febre Mediterrânica Familiar (FMF) é a síndrome autoinflamatória de maior prevalência <sup>(3)</sup>. É causada por mutações no gene *MEFV* (“*MEditerranean feVer gene*”) que codifica a proteína estando a maioria localizadas no exão 10 e 2 <sup>(4, 12)</sup>. A proteína é expressa em neutrófilos, eosinófilos, monócitos, células dendríticas e fibroblastos da sinovial <sup>(2, 8, 12)</sup> e tem um papel chave na modulação da inflamação e da apoptose <sup>(2)</sup>. As mutações nesta proteína levam à disfunção do inflamassoma, com aumento da síntese de citocinas próinflamatórias (IL-1 $\beta$ ), activação do factor de transcrição NF- $\kappa$ B e à inibição da apoptose <sup>(3, 56)</sup>.

A FMF afeta preferencialmente pacientes originários da bacia mediterrânica e do médio oriente como os judeus sefarditas, turcos, árabes e arménios <sup>(1,4)</sup>. Nestas populações a prevalência da doença varia de 1: 200 a 1:1000 indivíduos <sup>(13)</sup> e a frequência do portador pode ser de até 25%, que reflecte, provavelmente, uma vantagem evolucionária na resistência a patógenos endémicos <sup>(2, 5)</sup>. Em certos estudos é referida uma predominância do sexo masculino. <sup>(13)</sup>

A FMF tem transmissão autossómica recessiva, no entanto estão descritos casos de doença autossómica dominante associada à variante E148Q/M694I com um único alelo <sup>(1, 4)</sup>. Geralmente é necessário herdar duas cópias do gene mutado para exibir o fenótipo da doença, mas estudos recentes demonstram que, em certas circunstâncias, uma cópia é suficiente <sup>(13)</sup>.

As manifestações clínicas da FMF têm início durante a infância ou adolescência, nas primeiras duas décadas de vida. A FMF de início tardio, isto é na idade adulta, parece estar relacionada geneticamente com a heterozigotia e com mutações de baixa penetrância; estes pacientes normalmente têm uma doença menos severa <sup>(4)</sup>.

Esta síndrome é clinicamente caracterizada por episódios recorrentes de febre, acompanhados por dores abdominais ou torácicas causadas por serosite, por artrite das grandes articulações e por eritema semelhante à erisipela. Os episódios têm um início súbito e são, caracteristicamente, de curta duração, com resolução em 1 a 3 dias <sup>(1 - 4)</sup>. As crises são frequentemente imprevisíveis e aparentemente espontâneas <sup>(2)</sup>, contudo algumas são precipitadas por infecções, stress, exercício, ciclo menstrual ou cirurgia <sup>(2, 3, 56)</sup>.

Durante estes episódios, a febre e as dores abdominais são as manifestações clínicas mais frequentes. As dores abdominais são causadas por uma peritonite aguda generalizada, de início súbito e de intensidade moderada a grave. Na maioria dos casos, este quadro mimetiza um abdómen agudo, com prostração e com dor e defesa à descompressão durante o exame

abdominal. Estima-se que cerca 40% os pacientes sejam submetidos à cirurgia exploratória antes do diagnóstico de FMF<sup>(2, 6)</sup>.

A dor torácica, com pleurite aguda e/ou pericardite, manifesta-se em cerca de metades dos pacientes. A dor é caracteristicamente unilateral<sup>(6, 56)</sup>.

Cerca de 30% dos pacientes apresentam artrite aguda<sup>(4)</sup>, que afeta tipicamente as grandes articulações dos membros inferiores e que pode persistir mesmo após a resolução da febre; a artrite raramente é erosiva e é geralmente mono- ou oligoarticular<sup>(2, 4)</sup>.

O envolvimento musculoesquelético é frequente e manifesta-se na forma de mialgia e artralgia. Pode ser prolongado e particularmente debilitante, com redução significativa da qualidade de vida do paciente; é estimado que cerca de 20% dos pacientes apresentam dores musculares persistentes durante o esforço físico<sup>(4, 8, 56)</sup>.



Figura 5: Lesão semelhante à erisipela durante uma crise de FMF. Este é um achado raro, mas altamente característico da FMF, que é geralmente identificado nas extremidades dos membros inferiores<sup>(8)</sup>. Fonte: Lachmann, H. J. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with a periodic fever syndrome. Clinical and Experimental Immunology 2011, p 2.

As manifestações cutâneas também são características da FMF: uma erupção tipo-erisipela ocorre em cerca de 20% dos pacientes, em particular nas extremidades inferiores (figura 5)<sup>(3, 6, 8)</sup>.

Outras manifestações possíveis, mas raras são a meningite asséptica com cefaleias e sintomas meníngeos em crianças e a orquite, que pode ocorrer em menos de 5% dos casos, particularmente na infância precoce<sup>(2, 8)</sup>.

Como nas restantes SAI há o potencial risco de desenvolvimento de amiloidose secundária AA, sendo esta a complicação mais importante da FMF. Estima-se uma prevalência de 13% de pacientes afectados actualmente (ao invés dos 50% na época pré-colchicina)<sup>(8, 50)</sup>. A produção desta proteína está bastante elevada durante as crises<sup>(12)</sup>. Existem vários fatores de

risco para o desenvolvimento de amiloidose associada à FMF, nomeadamente a presença de história familiar, o país de residência, o genótipo do MEFV e o genótipo da amiloide A sérica (7, 50).

O diagnóstico é baseado em critérios clínicos (Critérios de diagnóstico de Tel-Hashomer <sup>(81)</sup>), na história familiar, na exclusão de outras síndromes periódicas febris e na boa resposta à colchicina oral <sup>(56)</sup>. A confirmação genética pode ser feita posteriormente mas geralmente é apenas necessária para os casos mais atípicos. Adicionalmente, os resultados devem ser interpretados com especial atenção já que nem todos indivíduos com mutação no MEFV desenvolvem doença e outros que são portadores heterozigóticos o podem fazer <sup>(2)</sup>. Adicionalmente existem ainda pacientes com doença clinicam mas sem a mutação identificável <sup>(4, 8)</sup>.

Os exames laboratoriais podem evidenciar alterações não específicas como leucocitose com neutrofílica, trombocitose, anemia e elevação dos reagentes de fase aguda, como da velocidade de sedimentação, da proteína C reativa, do fibrinogénio e da proteína amiloide sérica A (SAA). SAA é o melhor marcador de inflamação subclínica e sua monitorização tem o potencial de poder revelar a amiloidose secundária.

O tratamento padrão da FMF é a terapêutica profilática com colchicina. Durante as crises, medidas de suporte, em particular analgesia, são frequentemente necessárias. A colchicina é capaz de induzir a remissão completa e prevenir os episódios agudos na grande maioria dos pacientes. Adicionalmente está provada a sua eficácia na prevenção das complicações da amiloidose, eliminando quase por completo o risco desta. Terapia a longo prazo com colchicina é recomendada a todos os pacientes e, em especial, nos que apresentam amiloidose AA <sup>(8, 56)</sup>.

A resistência à colchicina é extremamente rara, mas os problemas de adesão são bastante comuns <sup>(2, 56)</sup>. Os casos refratários geralmente respondem à inibição da IL-1 com Anakinra, Canakinumab ou Riloncept e agentes anti-TNF $\alpha$  como Etanercept, Infliximab e Adalimumab <sup>(2, 4, 56)</sup>.

## **5.2. Síndrome de Hiperimmunoglobulinémia D com febre periódica (HIDS)**

É uma doença autoinflamatória rara, de transmissão autossómica recessiva, que é causada por mutações no gene da mevalonato-cinase (MVK). Até ao momento estão descritas 203 mutações <sup>(75)</sup>. As mutações mais frequentes são V377I, I268T, H20P/N E P167L e pelo menos uma destas é encontrada em cerca de 70% dos pacientes <sup>(76)</sup>. As maiorias das mutações da MVK são responsáveis por redução importante da atividade desta enzima (1 a 10% da

atividade normal) e resultam em HIDS. Pelo contrário, mutações que causam uma completa inatividade enzimática da MVK são responsáveis pelo surgimento de um distúrbio denominado de Acidúria Mevalónica. Esta última é um distúrbio bastante raro e mais grave, no qual os episódios febris recorrentes se encontram associados a comprometimento do sistema nervoso central, a malformações congénitas, atraso psicomotor e atraso no desenvolvimento estato-ponderal <sup>(8, 10, 77)</sup>.

A MVK tem um importante papel no funcionamento na via da síntese do colesterol <sup>(7)</sup>, sendo a responsável enzimática pela conversão do ácido mevalónico em mevalonato-5-fosfato, um precursor dos esteróides (colesterol, hormonas esteroides, vitamina D, sais biliares) e dos isoprenóides. As mutações no gene da MVK provocam um bloqueio desta via, com produção excessiva de isoprenóides proinflamatórios, síntese reduzida de colesterol e acumulação de ácido mevalónico no plasma e na urina <sup>(8, 56, 77)</sup>.

A HIDS é extremamente rara e é predominantemente uma doença do norte e do leste da Europa <sup>(8, 78)</sup>. A maioria é originária da Holanda, contudo já foram diagnosticados casos em diferentes países e grupos étnicos <sup>(10)</sup>.

Geralmente a doença tem início na infância precoce, na maioria das vezes durante o primeiro ano de vida. O surgimento dos sintomas após os cinco anos de idade exclui o diagnóstico <sup>(79)</sup>. Nos casos típicos, os pacientes apresentam episódios febris recorrentes desde o seu primeiro ano de vida. Os episódios febris têm uma duração média de 3 a 7 dias e recorrem a cada 4 a 6 semanas, mas existe grande variabilidade interindividual <sup>(6, 10)</sup>. As crises podem ser desencadeadas pela vacinação, por infecções, pelo trauma ou por outros tipos de stress físico ou emocional. Estas são quase sempre acompanhadas por adenopatias cervicais dolorosas, por dores abdominais, por vômitos e por diarreia <sup>(6, 10, 11)</sup>. Cefaleias, artralguas, artrite das grandes articulações e envolvimento cutâneo-mucoso também são comuns <sup>(8)</sup>. Entre episódios, os pacientes estão geralmente assintomáticos e as crianças afectadas apresentam um desenvolvimento dentro dos parâmetros da normalidade <sup>(10)</sup>.

As crises são geralmente mais frequentes durante a infância e adolescência, mas a doença pode persistir na idade adulta em mais de metade os pacientes; contudo, é verificado, na maioria dos casos, uma resolução parcial dos sintomas com o aumento da idade <sup>(10, 79)</sup>. Segundo um estudo de seguimento a longo prazo de 103 pacientes com HIDS <sup>(11)</sup>, a prevalência de complicações na idade adulta é extremamente reduzida, com apenas 4 casos (2.9%) de amiloidose descrito.

A síndrome de Hiperimmunoglobulinémia D pode ser diagnosticada com base nos achados clínicos e na elevação da concentração sérica de IgD (>100 IU / mL). Contudo, e apesar da maioria dos pacientes apresentarem concentração IgD elevada, tal não se verifica sempre, nomeadamente em crianças com menos de 3 anos de idade <sup>(11)</sup>. Para além disso, este achado apresenta baixa especificidade e pode ser observado em pacientes com outras síndromes

autoinflamatórias como FMF e TRAPS, doença de Still ou até em fumadores <sup>(6, 7, 11)</sup>. Mais de 80% dos pacientes apresentam também níveis de IgA elevados <sup>(8, 10)</sup>. Geralmente as crises são acompanhadas por intensa resposta de fase aguda com leucocitose, elevação da PCR e velocidade de sedimentação e amiloide AA sérica elevadas, mas a pró-calcitonina está normal ou apenas moderadamente elevada <sup>(10)</sup>. Durante as crises febris, os níveis urinários de ácido mevalónico encontram-se aumentados e sua avaliação é considerada um teste diagnóstico mais sensível e específico que a quantificação sérica da IgD <sup>(7)</sup>. O teste genético para gene MVK permanece como o “*gold standard*” do diagnóstico e, embora mutações em ambos os alelos do gene MVK sejam identificadas na maioria dos pacientes <sup>(8)</sup>, cerca de 30% destes com critérios clínicos para HIDS não apresentam mutações reconhecíveis <sup>(6, 7)</sup>.

Atualmente ainda não existe terapia específica com comprovada eficácia na totalidade dos pacientes <sup>(4, 6, 8)</sup>. Durante as crises febris, a principal terapêutica consiste, geralmente, na administração de corticoesteróides, contudo o tratamento a longo prazo permanece ainda controverso <sup>(4, 6, 10)</sup>. A colchicina e outros citotóxicos têm sido, na maioria dos casos, ineficazes <sup>(7, 10)</sup>. Os corticoesteróides sistêmicos e as estatinas, nomeadamente a sinvastatina, têm sido parcialmente eficazes em alguns pacientes adultos <sup>(6, 10)</sup>, enquanto o uso de anti-inflamatórios não esteroides demonstram apenas um benefício limitado <sup>(4)</sup>. O Etanercept (antagonista do TNF- $\alpha$ ) e Anakinra (antagonista da IL-1) são considerados atualmente alternativas viáveis para o tratamento da HIDS, nomeadamente para os casos refractários <sup>(7, 10)</sup>, tendo este último demonstrado a maior eficácia no controlo dos episódios febris <sup>(6)</sup>.

## 6. Síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS)

As síndromes periódicas associadas à criopirina (*cryopyrin-associated periodic syndromes - CAPS*) são um grupo de doenças autoinflamatórias, de transmissão autossômica dominante, causadas por mutações no gene NLRP3, que codifica a criopirina. A criopirina é uma proteína componente do inflamassoma, essencial para a clivagem da pró-IL-1 $\beta$  inativa na sua forma activa. Estas mutações resultam em activação do inflamassoma, com produção aumentada de IL-1 $\beta$ , com o desencadeamento de sintomas inflamatórios sistémicos <sup>(56, 82)</sup>. Até à data estão descritas 173 variantes associadas ao NLRP3, a grande maioria no exão 3 <sup>(75)</sup>.

São conhecidas três formas de CAPS. <sup>(2,56)</sup> A de menor gravidade é a síndrome autoinflamatória familiar ao frio (*familial cold autoinflammatory syndrome - FCAS*). A síndrome Mucke-Wells (MWS) apresenta clínica intermédia. Por fim, a doença inflamatória multissistémica de início neonatal/ síndrome neurológica, cutânea e articular crónica infantil (*chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome - CINCA/NOMID*) possui o fenótipo mais sério do espectro das “criopirinopatias” <sup>(2, 56, 82)</sup>.

Enquanto a FCAS e a MWS apresentam transmissão autossômica dominante em 75% dos pacientes, a CINCA, devido ao seu fenótipo bastante mais grave, está geralmente associada apenas a mutações esporádicas <sup>(8, 83)</sup>. Desta forma, as mutações no NLRP3 podem ser identificadas em quase todos os pacientes com FCAS ou MWS, algo que ocorre em apenas 50% das crianças com CINCA, sugerindo que outros genes, ainda desconhecidos, também possam estar envolvidos na sua ocorrência <sup>(2)</sup>.

A clínica é variável entre as três doenças, contudo são observadas, frequentemente, algumas características em comum como a presença de febre, de erupção urticariforme, de manifestações articulares e o aumento acentuado dos reagentes de fase aguda. O exantema urticariforme é o achado mais consistente entre as síndromes, sendo migratório e, geralmente, não pruriginoso (figura 6). Este é caracterizado histologicamente por um infiltrado polimorfonuclear, o que contrasta com os achados da biópsia da urticária clássica, na qual predominam os mastócitos <sup>(12)</sup>. Desta forma não é de estranhar a sua fraca resposta aos anti-histamínicos.

A FCAS aparece geralmente durante os primeiros meses de vida e é caracterizada por breves (inferior a 12 horas) episódios inflamatórios que caracteristicamente surgem após exposição a baixas temperaturas <sup>(6)</sup>. Os sintomas incluem a febre, o exantema urticariforme, as artralgias e mialgias, cefaleias, conjuntivite e fadiga. A progressão para amiloidose é bastante rara em comparação com as restantes CAPS <sup>(50, 84)</sup>.



Figura 6: Erupção urticariforme clássica das síndromes periódicas associadas à criopirina. Geralmente são lesões pouco pruriginosas e não apresentam resposta aos anti-histamínicos <sup>(8)</sup>. Fonte: Lachmann, H. J. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with a periodic fever syndrome. Clinical and Experimental Immunology 2011, p 2.

A MWS manifesta-se durante a infância e apresenta uma clínica idêntica à FCAS, contudo os episódios inflamatórios são geralmente diários e sem relação com o frio <sup>(6)</sup>. Em adição, estes pacientes apresentam, frequentemente, episclerite e surdez neurosensorial, a manifestação mais característica desta síndrome, resultante da inflamação crónica do órgão de Corti <sup>(1, 56)</sup>. A amiloidose secundária é frequente nesta síndrome, podendo ocorrer em até 25% dos casos <sup>(12, 50)</sup>.

A CINCA é a doença de maior gravidade no espectro das CAPS. As manifestações clínicas surgem no período neonatal sendo comum, inclusive, o aparecimento de lesões cutâneas logo após o parto <sup>(85)</sup>. A doença é caracterizada pela tríade de erupção urticariforme generalizada, meningite asséptica crónica e artropatia. Os sintomas inflamatórios são praticamente contínuos, com períodos de exacerbação, e as crianças apresentam grave atraso de crescimento.

Para além das manifestações observadas nas restantes CAPS, a CINCA pode-se manifestar também com uveíte, papiledema, atrofia do nervo óptico com cegueira, atraso psicomotor, aumento da pressão intracraniana, meningite asséptica crónica e osteoartropatia deformante das grandes articulações e hipertrofia das placas de crescimento. Muitos pacientes apresentam, por esta razão, uma fácies típica caracterizada por bossa frontal, aumento do perímetro cefálico e nariz em sela <sup>(2, 6, 56)</sup>. Outras alterações esqueléticas incluem encurtamento dos membros e deformação articular, resultantes da epifisite dos ossos longos,

com calcificação anormal e crescimento excessivo da cartilagem <sup>(1, 8)</sup>. A amiloidose e o risco de envolvimento renal progressivos são frequentes nesta doença <sup>(50, 56)</sup>. A CINCA é progressiva e por vezes fatal: é estimado que cerca de 20% das crianças afectadas não atinjam a idade adulta <sup>(13)</sup>.

Em termos laboratoriais todas as formas de CAPS são acompanhadas por leucocitose neutrofílica, por aumento dos reagentes de fase aguda e por anemia de doenças crónicas <sup>(53, 59)</sup>.

Dado que a patogénese da CAPS está intimamente ligada ao inflamasoma e à produção excessiva de IL-1 $\beta$ , a terapêutica é baseada nos antagonistas da IL-1: Anakinra, Riloncept e Canakinumab. A administração diária de Anakinra é responsável por uma remissão clínica e serológica rápida e completa <sup>(8)</sup>. O bloqueio da IL-1 reduz drasticamente os episódios de febre, o exantema, a dor articular, a elevação dos reagentes da fase aguda <sup>(4)</sup>, é capaz de reverter a perda auditiva na MWS e permite a estabilização da inflamação do SNC e a prevenção da amiloidose <sup>(4)</sup>. No que diz respeito à FCAS a prevenção da exposição ao frio também é uma medida terapêutica.

## 7. Síndrome de Blau

A síndrome de Blau é uma doença rara autoinflamatória granulomatosa, de transmissão autossómica dominante, causada por mutações no gene NOD2/CARD15 <sup>(8, 86)</sup>. A proteína NOD2 (*Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2*) é expressa maioritariamente em monócitos e tem um papel fundamental na “clearance” de bactérias, em particular do *Mycobacterium tuberculosis*, através do reconhecimento de peptidoglicanos e activação da via de sinalização NF- $\kappa$ B. O gene está localizado no cromossoma 16q12.1-13, que também contém a região de susceptibilidade genética para a Doença de Crohn e para a Sarcoidose de início precoce. Estas três condições estão a ser incluídas, recentemente, no espectro das doenças autoinflamatórias granulomatosas, nas quais as mutações no gene NOD2/CARD15 levam a uma desregulação da resposta inflamatória e à formação de granulomas não caseosos <sup>(8, 56)</sup>.

A síndrome de Blau tem início na infância, por volta dos 5 anos de idade. Afecta as articulações, a pele e os olhos; a manifestação mais frequente é uma poliartrite simétrica das pequenas articulações (mãos, pés, punhos, cotovelos e tornozelos) que frequentemente leva a deformação dos dedos e a anquilose <sup>(87, 88)</sup>. Mais de 90% dos pacientes apresentam lesões cutâneas variáveis <sup>(8)</sup>. O envolvimento ocular é a complicação mais séria desta síndrome e é manifestado, com maior frequência, na forma panuveíte bilateral recorrente com evolução para coriorretinite, glaucoma, catarata e descolamento da retina <sup>(4, 87, 88)</sup>. Adicionalmente o

processo inflamatório granulomatoso afecta também os rins, o fígado, o coração e o sistema nervoso <sup>(4, 56)</sup>.

Não existe uma terapia estabelecida para a síndrome de Blau. Na fase aguda, altas doses de corticoesteróides podem ser utilizados, mas com resultados variáveis. O envolvimento ocular responde a baixas doses de corticóides durante períodos não agudos, enquanto doses mais altas são necessárias durante as crises <sup>(4, 56)</sup>. Agentes biológicos como Infliximab ou Anakinra podem ser escolhas adicionais, apesar da patologia subjacente não envolver a secreção exagerada da IL-1 <sup>(4)</sup>.

## 8. Doenças autoinflamatórias piogénicas

As síndromes autoinflamatórias piogénicas incluem a Síndrome de Atrite Piogénica, Pioderma gangrenoso e Acne (*PAPA syndrome*); a síndrome de Majeed e a Deficiência do Antagonista do Receptor de IL-1 (*DIRA*). Estes distúrbios são caracterizados pela presença de abscessos estéreis que afectam a pele, as articulações e os ossos.

### 8.1. Síndrome artrite piogénica, pioderma gangrenoso e acne (PAPA)

A síndrome PAPA é uma doença autossómica dominante excepcionalmente rara <sup>(8)</sup> causada por mutações no gene da PTSTPIP1 (*proline serine threonine phosphatase interacting protein 1*) que codifica a proteína CD2BP1 envolvida na montagem do citoesqueleto que normalmente inibe os sinais inflamatórios mediados pela pirina <sup>(56)</sup>. Acredita-se que mutações na PTSTPIP1 aumentem a interação desta proteína com a pirina, com consequente aumento da secreção da IL-1  $\beta$  <sup>(2, 4)</sup>.

Manifesta-se clinicamente na infância e é caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que afectam preferencialmente as articulações e a pele. Os pacientes apresentam artrite piogénica estéril, úlceras cutâneas (pioderma gangrenoso) e acne quístico. Embora os episódios inflamatórios sejam autolimitados, a recorrência destes, com acumulação de material piogénico estéril, resultam em destruição articular. Os episódios recorrentes de artrite estéril ocorrem tipicamente após traumatismos mínimos, mas também podem surgir espontaneamente <sup>(1, 8, 56)</sup>.

As culturas do líquido sinovial e das lesões cutâneas são caracteristicamente negativas <sup>(4)</sup> e mostram apenas um infiltrado neutrofílico, não bacteriano <sup>(4, 6)</sup>.

Os episódios de artrite geralmente respondem de imediato ao tratamento com corticoesteróides mas o sucesso destes é variável, enquanto o pioderma gangrenoso é tratado com fármacos imunossupressores tópicos <sup>(56)</sup>. Os agentes anti-TNF- $\alpha$  (Etancercept e Infliximab) e anti-IL-1 (Anakinra) são eficazes em pacientes resistentes aos corticóides <sup>(4)</sup>. Esta síndrome não está associada ao desenvolvimento de amiloidose <sup>(19)</sup>.

## 8.2. Deficiência do antagonista do receptor da IL-1 (DIRA)

A DIRA é uma doença autossômica recessiva, descrita em 2009 <sup>(8)</sup>, causada por mutações no gene IL1RN que codifica o antagonista do receptor da IL-1 (IL1-Ra). Como o IL-1Ra bloqueia a acção inflamatória da IL-1, as mutações que causam a sua disfunção levam a uma sinalização inflamatória não regulada <sup>(13, 56)</sup>.

A doença manifesta-se no período neonatal e, nas suas fases iniciais, pode mimetizar sépsis neonatal, com osteomielite multifocal asséptica, periostite com lesões osteolíticas, lesões pustulares, hepatoesplenomegalia e risco de falência multiorgânica <sup>(56)</sup>. Todos os pacientes descritos apresentaram osteomielite, caracterizada por dor à manipulação e edema periarticular. Os achados radiológicos mais frequentes foram: alargamento de arcos costais, elevação periosteal de ossos longos e lesões osteolíticas multifocais <sup>(56, 89)</sup>. A febre, como nas restantes síndromes piogénicas, não é uma característica marcante <sup>(89)</sup>.

A terapêutica é baseada na administração de Anakinra que demonstra eficácia na melhoria rápida e prolongada dos sintomas ósseos e cutâneos <sup>(4, 56, 89)</sup>.

## 8.3. Síndrome de Majeed

É uma doença autossômica recessiva muito rara, causada por mutações no gene LPIN2 <sup>(4, 6)</sup>. Este gene codifica a proteína lipina 2 que é expressa no fígado, no trato gastrointestinal, no rim, tecido linfático e medula óssea. A lipina 2 regula os sinais próinflamatórios determinados pelos ácidos gordos saturados. Clinicamente, a síndrome de Majeed é caracterizada por episódios febris recorrentes que são acompanhados por osteomielite multifocal estéril, anemia diseritropoética congénita e por dermatose neutrofílica. Manifesta-se na infância, principalmente no período neonatal <sup>(4, 56)</sup>.

O tratamento é empírico, com AINEs e corticoesteróides por curtos períodos de tempo para controlo da osteomielite e das lesões cutâneas. É descrita uma significativa melhoria radiológica após administração de Anakinra e Canakinumab, enquanto que agentes anti-TNF- $\alpha$  (etanercept) não demonstram eficácia <sup>(56, 90)</sup>.

## 9. Febres periódicas com estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA)

A síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical representa a forma mais comum de febre recorrente na infância <sup>(14, 17)</sup>. Foi descrita inicialmente por Marshall *et al.* em 1987 <sup>(15)</sup> e em Portugal foi publicado o primeiro caso em 2003 <sup>(18)</sup>. A PFAPA caracteriza-se clinicamente por episódios de febre alta, de duração entre 3 a 6 dias, que ocorrem regularmente a cada 3-8 semanas e que estão associados a pelo menos um de três sintomas: estomatite aftosa, adenomegalias cervicais e faringite <sup>(14)</sup>. As lesões aftosas são superficiais, não dolorosas e cicatrizam rapidamente. As adenomegalias são bilaterais e dolorosas, mas regredem rapidamente com a febre. A faringe e as amígdalas encontram-se eritematosas e a cultura do exsudado é negativa para *Streptococcus* do grupo A <sup>(6, 16)</sup>. Tipicamente as crianças estão assintomáticas entre as crises e não há repercussão no desenvolvimento estado-ponderal <sup>(6, 14)</sup>.

A PFAPA surge geralmente antes dos 5 anos de idade e sofre resolução durante a adolescência <sup>(14)</sup>, contudo têm sido recentemente descritos casos em adultos <sup>(21)</sup>. Existe uma ligeira predominância masculina <sup>(14)</sup>, mas não foi encontrada qualquer predisposição étnica ou geográfica <sup>(6, 14)</sup>.

A etiopatogenia da PFAPA permanece desconhecida e, em conjunto com a doença de Still, (também designada por artrite idiopática juvenil sistémica) e a doença de Still do adulto, é considerada uma doença autoinflamatória idiopática na qual ainda não foram identificadas causas genéticas claras. Certos estudos apontam para uma resposta imunitária anormal a microorganismos comensais, ainda não identificados, nas amígdalas ou na mucosa oral <sup>(14, 20)</sup>. Adicionalmente a rápida resposta à terapia com corticoesteróides sugere uma desregulação imunológica subjacente <sup>(14, 16)</sup>. Apesar de até à data ainda não ter sido associado nenhum defeito genético <sup>(17)</sup>, a PFAPA exhibe alguma tendência familiar, tendo surgido recentemente casos de história familiar positiva <sup>(91)</sup>.

Não existem exames auxiliares de diagnóstico específicos para PFAPA. Durante as crises os exames complementares revelam leucocitose neutrofílica moderada, velocidade de sedimentação e proteína C reactiva aumentadas. Em alguns pacientes foram descritos uma leve elevação das imunoglobulinas séricas, nomeadamente IgD, mas também de IgA e IgM <sup>(6, 14, 16)</sup>. Entre episódios, todos os parâmetros inflamatórios se normalizam <sup>(14)</sup>. Os critérios diagnóstico definidos em 1999 <sup>(23)</sup> dão especial relevância à extrema regularidade dos episódios febris, ao bem estar geral da criança no períodos intercríticos, sem repercussões na evolução estado-ponderal e à necessidade de exclusão de neutropénia cíclica. A resposta a baixas doses de corticóides também pode auxiliar o diagnóstico <sup>(8, 21)</sup>. De particular

importância é a necessidade de exclusão das síndromes febris periódicas monogénicas, que se podem sobrepor clinicamente à PFAPA <sup>(8, 14,16)</sup>.

Pelo facto da etiologia da PFAPA ser ainda desconhecida, o tratamento é essencialmente sintomático. Corticosteróides são extremamente eficazes na resolução dos episódios febris; uma a duas doses de prednisona (1-2mg/Kg) dadas após início da crise resultam na remissão da febre em poucas horas. Foi sugerido *por Padeh et al.* que a marcada resposta a uma dose de corticóides é única a este síndrome e, como tal, poderia ser usada como critério diagnóstico <sup>(21)</sup>. Estes fármacos podem não conseguir prevenir recorrência dos sintomas <sup>(14)</sup> e podem ser responsáveis pelo encurtamento do intervalo assintomático entre episódios <sup>(8, 14)</sup>.

O tratamento com cimetidina, antagonista do receptor de histamina tipo 2, numa dose de 150mg/Kg/dia durante 6 a 12 meses foi descrito como eficaz no tratamento profilático da PFAPA, contudo estudos subsquentes mostram apenas limitada eficácia <sup>(14)</sup>.

A amigdalectomia pode ser curativa na síndrome PFAPA, contudo o seu papel continua controverso. Embora seja descrito na literatura eficácia superior a 80-90% na resolução dos sintomas, a inexistência de ensaios controlados e o curso benigno da PFAPA limita a recomendação, pela maioria dos autores, aos casos refratários ao tratamento médico <sup>(14)</sup>. Um recente estudo prospectivo de 102 pacientes com critérios clínicos de PFAPA mostrou uma completa resolução dos sintomas em 99 dos 102 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, concluindo os autores que “adenotonsillectomy provides sustained relief of PFAPA syndrome symptoms in the great majority of cases. (...) Patients who meet the clinical criteria for PFAPA syndrome should be offered tonsillectomy and adenoidectomy as part of their treatment options” <sup>(20)</sup>.

A PFAPA é considerada uma doença auto-limitada de curso benigno que, na maioria dos casos, sofre resolução espontânea antes da adolescência <sup>(14, 16)</sup>. Os pacientes apresentam crescimento e desenvolvimento normais para idade e para o sexo e não foram descritas sequelas a longo prazo, incluindo de amiloidose <sup>(7, 14)</sup>.

## 10. Outras doenças com base autoinflamatória

### 10.1. Gota e pseudogota

A gota e a pseudogota são doenças reumatológicas comuns causadas, respectivamente, pela deposição de cristais de monourato de sódio e de pirofosfato de cálcio dihidratado nas articulações e no tecido periarticular, com consequente inflamação aguda e crónica. O facto de alterações metabólicas provocarem activação inflamatória, as doenças de depósito de cristais podem ser consideradas autoinflamatórias. Foi Martinon *et al.* que demonstraram o papel central do NLRP3 nestas patologias <sup>(68)</sup>: os cristais activam o inflamassoma com produção formas ativas da IL-1 $\beta$  <sup>(2, 17)</sup>. Apesar do papel do inflamassoma nas atropatias microcristalinas, é pouco provável que o bloqueio da IL-1 apresente grande impacto nestas doenças já que medidas de mudança no estilo de vida e fármacos como a colchicina são opções terapêuticas superiores<sup>(17)</sup>.

### 10.2. Diabetes mellitus tipo 2

A Diabetes mellitus tipo 2 é devida a uma combinação de resistência periférica à insulina e deficiente secreção de insulina pelos ilhéus pancreáticos. Está associada a elevação persistente de reagentes de fase aguda e a mediadores inflamatórios, particularmente as citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$  e IL-6 <sup>(17, 69)</sup>. Está demonstrado que a IL-1 $\beta$  induz a apoptose das células pancreáticas  $\beta$  e que a hiperglicémia induz a produção de IL-1 $\beta$  pelas células  $\beta$ , criando assim um ciclo vicioso de redução das células dos ilhéus e aumento da glicémia <sup>(70)</sup>. Em estudos com ratos foi demonstrado que a administração de antagonistas da IL-1 a animais alimentados com dieta rica em gorduras e sacarose protege da hiperglicémia e da apoptose de células  $\beta$  <sup>(71)</sup>. Adicionalmente, um ensaio com pacientes diabéticos mostrou significativa melhoria da glicémia e da função secretória das células  $\beta$  após a administração de Anakinra <sup>(72)</sup>. Até à data ainda não foram identificados variantes genéticas do inflamassoma associadas à DM2, mas é evidente o papel crítico do inflamassoma na patogénese desta doença.

### 10.3. Outros distúrbios

Certas doenças fibrosantes como a fibrose pulmonar estão associadas à autoinflamação. A doença de Crohn é outra condição no espectro das doenças autoinflamatórias, contudo por mecanismos distintos do inflamassoma. Doenças como a espondilite anquilosante, a síndrome hemolítica urémica e aterosclerose têm evidenciado alterações no sistema imunitário inato e assim, por mecanismos distintos, autoinflamação (tabela 2). Adicionalmente, a doença de Still e doença de Behçet parecem ser autoinflamatórias, contudo ainda sem mecanismo patogénico claro <sup>(17)</sup>.

## 11. Casos clínicos de TRAPS: discussão

Como referido anteriormente, a TRAPS é uma síndrome que apresenta grande heterogeneidade clínica comparativamente às outras SAI, com um fenótipo clínico menos característico. Contudo, a verdade é que as síndromes autoinflamatórias monogénicas compartilham várias características comuns como a natureza recorrente dos episódios, a presença de febre e o frequente envolvimento da pele, membranas serosas, olhos e articulações. E, apesar de existir distinção entre estas quanto à duração dos ataques, ao período de recorrência e à resposta à terapêutica, na maioria dos casos são os testes genéticos que são responsáveis pelo diagnóstico final.

Atendendo a que a clínica de episódios febris recorrentes pode ser compartilhada por várias etiologias distintas tais como a infecciosa (bacteriana, vírica e parasitária), autoimune e oncológica, a importância primária na avaliação destes casos clínicos seria a exclusão destas, o que de facto aconteceu nos casos descritos.

Ao analisar a apresentação clínica dos dois irmãos já numa suspeita de um distúrbio autoinflamatório, podemos observar que as manifestações se assemelham às descritas na literatura para a Síndrome de febre periódica associada ao receptor do TNF (TRAPS) com a notável exceção da ausência de manifestações cutâneas, que são relativamente comuns nesta síndrome <sup>(35, 36)</sup>.

O quadro iniciou-se entre os 2 e os 3 anos de idade em ambos os irmãos. Tal achado é compatível com a idade média de início da TRAPS, que se situa por volta dos 3 anos. A duração média dos episódios febris na TRAPS é de 1 a 3 semanas, com estes a recorrerem a intervalos bastante mais longos que nas restantes síndrome autoinflamatórias, com períodos de várias semanas a meses entre crises. Também aqui os caso clínicos se aproximam do que está descrito na literatura. A restante clínica apresentada é transversal à grande maioria das síndromes autoinflamatórias que pouco ajudariam na sua distinção.

Apesar da sua natureza autossómica dominante, a presença de história familiar na TRAPS está descrita em menos de dois terços dos pacientes <sup>(36)</sup>. No caso apresentado existem, de facto, antecedentes paternos de amiloidose AA, de etiologia posteriormente confirmada associada à TRAPS.

Em ambos os irmãos, e em seguida no pai, a análise genética revelou que a mutação responsável pela doença era a mutação C52F. Esta é uma mutação de alta penetrância <sup>(75)</sup> que afecta os resíduos de cisteína do TNFRSF1A e, como descrito na literatura, tal variante está associada a doença de início mais precoce, a uma doença com fenótipo mais severo, a uma maior probabilidade da doença persistir na idade adulta e a um alto risco de desenvolvimento

de amiloidose AA <sup>(27, 35, 36)</sup>. Esta mutação foi uma das primeiras descritas e deu origem a um dos mecanismos da patogénese da TRAPS, denominada de “*Shedding hypothesis*”. Por isso pode-se presumir teoricamente que, devido ao mecanismo de acção do Etanercept, estes dois pacientes apresentariam uma excelente resposta a este.

As duas crianças enquanto aguardavam o estudo genético, iniciaram terapêutica com colchicina, extremamente eficaz na sintomatologia dos pacientes com FMF, uma SAI bastante mais comum que a TRAPS. Contudo, esta terapêutica não apresentou eficácia na resolução e na prevenção de novas crises. Este último aspecto corroborou juntamente com a clínica e posteriormente com análise genética, que não era a FMF a causadora do quadro clínico. Foram posteriormente administrados corticoesteróides que forneceram alívio sintomático nos episódios febris.

Após a confirmação diagnóstica de TRAPS foi iniciada terapêutica com Anakinra, um antagonista da Il-1 que se tem revelado extremamente eficaz nos pacientes com TRAPS, tanto na prevenção de novos episódios como na indução de uma rápida e duradoura remissão da doença <sup>(62-65)</sup>. Ao longo dos três anos, as crianças não relataram nenhum episódio febril assim como existiu uma normalização dos níveis séricos de amiloide A.

Neste caso e também transversalmente à grande maioria das SAI o desenvolvimento de amiloidose AA é a complicação mais séria e com maior impacto no prognóstico. Estes pacientes, pelo facto de apresentarem a mutação C52F com envolvimento dos resíduos de cisteína do TNFRSF1A, têm, de acordo com dados epidemiológicos, um risco de desenvolvimento de amiloidose AA de cerca 25% <sup>(28, 34, 36)</sup>. Por esta razão deve-se ter, nestes pacientes, uma especial atenção nas consultas de seguimento à monitorização regular dos níveis séricos do amiloide A e da proteinúria, assim como verificar a adesão à terapêutica biológica, já que é esta que impede a progressão para esta complicação.

Síndromes autoinflamatórias: revisão da literatura e descrição de três casos clínicos

Tabela 4: As principais síndromes autoinflamatórias. Adaptado de Rigante, Donato et al <sup>(4)</sup> Spalding, Steven J et al <sup>(7)</sup> Lachmann, H. J <sup>(8)</sup>.

SAI	Idade de início	Precipitantes potenciais	Características clínicas distintas	Duração das crises	Frequência das crises	Anormalidades laboratoriais características	Tratamento	Risco de amiloidose
FMF	Infância/Adulto jovem	Normalmente nenhum Ocasionalmente menstruação, jejum, stress, trauma	Crises curtas graves Responsivas à colchicina Eritema tipo erisipela	1-3 dias	Variável	Resposta de fase aguda marcada durante as crises	Colchicina	13%
TRAPS	Infância/Adulto jovem	Normalmente nenhum. Às vezes viagens, stress, jejum, ciclo menstrual	Sintomas prolongados	Mais de uma semana, podem ser muito prolongadas	Variável, podem ser contínuas	Resposta de fase aguda marcada durante as crises. Baixos níveis de TNF-R1 inter-crisis.	Anakinra, etanercept, altas doses de corticosteróides	10 - 20% 25% se mutação nos resíduos de cisteína
MKD	Primeira infância	Imunizações	Diarreia e linfadenopatia	3 - 7 dias	1-2 meses	IgD e IgA elevadas, resposta de fase aguda e acidúria da mevalonato durante crises	Terapias anti-TNF e anti-IL-1	2,9%
CAPS (FCAS)	Infância	Exposição a ambientes frios	Febre induzida pelo frio, artralgia, erupção cutânea e conjuntivite	24 - 48 horas	Depende dos fatores ambientais	Resposta de fase aguda durante as crises; em menor grau durante inter-crisis	Evitar o frio Terapias anti-IL-1	Bastante raro
CAPS (MWS)	Neonatal/primeira infância	Variação diurna marcada. Ambientes frios, menos acentuado do que na FCAS	Urticária conjuntivite neurosensorial surdez	Contínuo, às vezes pior à tarde/noite	Muitas vezes diariamente	Varia, mas marcada resposta de fase aguda a maior parte das vezes	Terapias anti-IL-1	25%
CAPS (CINCA)	Primeira infância	Nenhum	Urticária, meningite asséptica, artropatia deformativa, surdez neurosensorial, atraso mental	Contínuo	Contínuo	Varia, mas marcada resposta de fase aguda a maior parte das vezes	Terapias anti-IL-1	Frequente
PAPA	Infância	Nenhum	Artrite piogénica, pioderma gangrenoso, acne quístico	Crises intermitentes com artrite migratória	Variável, podem ser contínuas	Resposta de fase aguda durante as crise	Terapia anti-TNF	não associada a amiloidose
Síndrome Blau	Infância	Nenhum	Poliartrite granulomatosa, irite e dermatite	Contínuo	Contínuo	Resposta de fase aguda sustentada modesta	Corticosteróides	
DIRA	Neonatal		osteomielite multifocal asséptica, periostite e pustulose	Contínuo	Contínuo	Resposta de fase aguda marcada a maior parte do tempo	Terapias anti-IL-1	

## 12. Conclusão

As síndromes autoinflamatórias sistémicas são um grupo crescente de distúrbios heterógenos caracterizados por inflamação multiorgânica recorrente aparentemente inexplicada, na ausência de autoanticorpos e linfócitos T autoreactivos, que envolve o sistema imune inato<sup>(4)</sup>.

O diagnóstico das doenças autoinflamatórias constitui um verdadeiro desafio para aos profissionais de saúde. Os recentes avanços na compreensão da genética e da patogénese destes distúrbios têm sido acompanhados por uma melhoria no diagnóstico e na terapêutica e, para a maioria dos indivíduos afectados, o prognóstico a longo prazo é bom. Contudo, realização de uma história clínica e um exame objetivo atento são ainda de extrema importância na avaliação de um paciente com suspeita de uma síndrome autoinflamatória. Transversalmente a todas SAI, a idade do início dos episódios, a duração e a recorrência das crises, os sintomas associados (mialgias, artralgias, serosite, manifestações oculares, erupções cutâneas), a história familiar e o grupo étnico são elementos cruciais da história clínica (tabela 4). Como as síndromes autoinflamatórias fazem parte do diagnóstico diferencial de doenças febris recorrentes é de extrema importância a exclusão de causas infecciosas, neoplásicas e autoimunes na avaliação destes pacientes. Todavia, a natureza repetitiva e estereotípica das SAI<sup>(9)</sup> permite, na maioria dos casos, a sua diferenciação de outras etiologias. E, apesar de estarem disponíveis testes genéticos para os pacientes com suspeita de SAI hereditários, é importante reafirmar que em até 30% dos pacientes com manifestações características de uma dada síndrome autoinflamatória apresentam resultados normais no rastreio genético. Adicionalmente, os resultados dos testes genéticos poderão estar sujeitos a demora de vários meses.

Como assinalado anteriormente têm surgido, recentemente, evidências do papel da desregulação do sistema imune inato na patogénese de condições muito mais prevalentes e fenotipicamente diversas como a gota, a diabetes mellitus tipo 2 e a aterosclerose<sup>(3, 17)</sup>. Num futuro próximo é esperado que o contínuo avanço da compreensão das síndromes autoinflamatórias permita não só consciencializar os profissionais de saúde e melhorar a prestação cuidados aos pacientes, mas também elucidar sobre as implicações do sistema imune inato em doenças mais comuns e geneticamente mais complexas como a diabetes tipo 2, com potenciais repercussões no tratamento.

Gostaria de referir, em jeito de conclusão, que uma das grandes limitações a uma melhor compreensão destas síndromes, está na fragmentação dos casos diagnosticados pelos diferentes territórios. Actualmente existe um registo europeu (EUROFEVER/EUROTRAPS) que é responsável pelo reconhecimento epidemiológico das SAI, pelo seguimento a longo prazo dos pacientes, pela consciencialização dos profissionais de saúde dos diferentes países e pela conexão entre os centros de diagnóstico<sup>(75)</sup>. De certa forma Portugal ao não estar incluído

neste projecto, perde a oportunidade de troca de conhecimentos e de melhorar a prestação de cuidados aos seus pacientes.

## 13. Referências Bibliográficas

1. Gomes, J.A. Melo; Gomes, Sónia Melo; Conde, Marta. Síndromes auto-inflamatórias. *Acta Reumatologia Portuguesa* 2010;35:146-154
2. Lachmann, Helen J; Hawkins, Philip N. Developments in the scientific and clinical understanding of autoinflammatory disorders. *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:212
3. Cush, John J. Autoinflammatory Syndromes. *Dermatologic Clinics* 31 (2013) 471-480
4. Rigante, Donato *et al.* Untangling the Web of Systemic Autoinflammatory Diseases. Hindawi Publishing Corporation *Mediators of Inflammation* 2014, Article ID 948154, 15
5. Zeff, Andrew S; Spalding, Steven J. The innate immune system in monogenic autoinflammatory syndromes. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Volume 79. Number 8. August 2012 pp 571-578
6. De Sanctis, Sara; Nozzi, Manuela; Del Torto, Marianna; Scardapane, Alessandra; Gaspari, Stefania; de Michele, Giuseppina; Breda, Luciana; Chiarelli, Francesco. Autoinflammatory syndromes: diagnosis and management. *Italian Journal of Pediatrics* 2010, 36:57
7. Zeff, Andrew S; Spalding, Steven J. Autoinflammatory Syndromes: Fever is not always a sign of infection. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Volume 79. Number 8. August 2012 pp 569-581
8. Lachmann, H. J. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with a periodic fever syndrome. *Clinical and Experimental Immunology* 2011 British Society for Immunology, *Clinical and Experimental Immunology*, 165: pp 301-309
9. Gençpınar, Pınar; Makay, Balahan B.; Gattorno, Marco; Caroli, Francesco; Ünsa, Erbil. Mevalonate kinase deficiency (hyper IgD syndrome with periodic fever) - different faces with separate treatments: two cases and review of the literature. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2012; 54: pp 641-644
10. Korppi, M; van Gijn, ME; Antila, K. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome in children. Review on therapy with biological drugs and case report. *Foundation Acta Pædiatrica* 2011 100, pp 21-25
11. Jeroen C. H. van der Hilst *et al.* Long-Term Follow-Up, Clinical Features, and Quality of Life in a Series of 103 Patients With Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. *Medicine* Volume 87, Number 6, November 2008. pp 301-310

12. Kastner, Daniel L. Hereditary Periodic Fever Syndromes. *Childhood and Adolescent Hematology*. American Society of Hematology 2005
13. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS). *Understanding autoinflammatory diseases*. National Institutes of Health. Bethesda, March 2010
14. Vigo, Giulia; Zulian, Francesco. Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). *Autoimmunity Reviews* 12 (2012) pp 52-55
15. Marshall, GS; Edwards, KM; Butler, J; Lawton, AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *Journal of Pediatrics* 1987:43-6.
16. Sousa, Helena; Teixeira, Fernanda; Reis, M. Guilhermina; Guedes, Margarida. PFAPA, entidade rara ou pouco conhecida? Três casos clínicos. *Nascer e Crescer revista do Hospital de crianças Maria Pia* ano 2008, vol XVII, n.º 2
17. Masters, Seth L.; Simon, Anna; Aksentijevich, Ivona; Kastner, Daniel L. Horror Autoinflammaticus: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27: 621-668.
18. Pereira, Sílvia; Figueiredo, António; Cabrita, Salvador; Leça, Ana. PFAPA: A Propósito de um Caso Clínico. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 2003; N.º 4; Vol. 34: 291-294
19. Stojanov, Silvia; Kastner, Daniel L. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Current Opinion in Rheumatology* 2005, 17:586–599
20. Licameli, Greg; Lawton, Maranda; Kenna, Margaret; Dedeoglu, Fatma. Long-term Surgical Outcomes of Adenotonsillectomy for PFAPA Syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 138(10):902-906
21. Padeh, Shai; Stoffman, Nava; Berkun, Yackov. Periodic Fever Accompanied by Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome (PFAPA Syndrome) in Adults. *The Israel Medical Association Journal* Vol 10 May 2008, 358-360
22. Sampaio, I; Rodrigo, M; Marques, JG. Two siblings with Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) syndrome. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2009; 28(3):254-5
23. Tasher, D; Somekh, E; Dalal, I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Archives of Disease in Childhood* 2005; 91:981-4
24. Savic, Sinisa; Dickie, Laura J.; Wittmann, Miriam; McDermott, Michael F. Autoinflammatory syndromes and cellular responses to stress: pathophysiology, diagnosis and

new treatment perspectives. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 26 (2012) 505-533

25. Williamson, LM; Hull, D; Mehta, R; Reeves, WG; Robinson, BH; Toghill, PJ. Familial Hibernian fever. *Quarterly Journal of Medicine* 1982;51(204):469-80.

26. Michael F. McDermott *et al.* Linkage of Familial Hibernian Fever to Chromosome 12p13. *The American Society of Human Genetics* 62:1446-1451, 1998

27. Ivona Aksentijevich *et al.* 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. *The American Society of Human Genetics* 69:301-314, 2001

28. N Ravet *et al.* Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumour necrosis factor superfamily 1A gene. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006; 65:1158-1162.

29. Luca Cantarini *et al.* The expanding spectrum of low-penetrance TNFRSF1A gene variants in adults presenting with recurrent inflammatory attacks: Clinical manifestations and long-term follow-up. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 43 (2014) 818-823

30. Wajant, H; Pfizenmaier, K; Scheurich, P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death and Differentiation* (2003) 10, 45-65

31. Mary L. Huggins *et al.* Shedding of Mutant Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily 1A Associated With Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome. Differences Between Cell Types. *American College of Rheumatology: Arthritis and Rheumatism* Vol. 50, No. 8, August 2004, pp 2651-2659

32. S Stojanov *et al.* Clinical and functional characterisation of a novel TNFRSF1A c.605T.A/V173D cleavage site mutation associated with tumour necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome (TRAPS), cardiovascular complications and excellent response to etanercept treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008; 67:1292-1298

33. Adrian A. Lobito *et al.* Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). *The American Society of Hematology; Volume 108, Number 4; 2006* 108: 1320-1327

34. Luca Cantarini *et al.* Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): State of the art and future perspectives *Autoimmunity Reviews* 12 (2012) 38-43

35. Donato Rigante *et al.* Key facts and hot spots on tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Clinical Rheumatology* (2014) 33:1197-1207

36. H J Lachmann et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013; 0:1-8
37. Eburn Aganna *et al.* Heterogeneity Among Patients With Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome Phenotypes. *American College of Rheumatology: Arthritis and Rheumatism* Vol. 48, No. 9, September 2003, pp 2632-2644
38. Bradley, JR. TNF-mediated inflammatory disease. *Journal of Pathology* 2008; 214: 149-160
39. Lobito, Adrian A.; Gabriel, Tanit L.; Medema, Jan Paul; Kimberley, Fiona C. Disease causing mutations in the TNF and TNFR superfamilies: Focus on molecular mechanisms driving disease. *Trends in Molecular Medicine*, September 2011, Vol. 17, No. 9 pp 494-505
40. Anna Simon *et al.* Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences* May 25, 2010 vol. 107 no. 21 pp 9801-9806
41. Bulua AC *et al.* Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *The Journal of Experimental Medicine* 2011; 208:519-33.
42. Kimberley, Fiona C; Lobito, Adrian A; Siegel, Richard M; Sreaton, Gavin R. Falling into TRAPS - receptor misfolding in the TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. *Arthritis Research & Therapy* 2007, 9:217
43. Cantarini, Luca; Lucherini, Orso Maria; Rigante, Donato. Caution should be used in the recognition of adult-onset autoinflammatory disorders: facts or fiction? *Frontiers in Immunology: Molecular Innate Immunity*. April 2013 Volume 4 Article 96 pp 1-3
44. Luca Cantarini *et al.* Typical and severe tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome in the absence of mutations in the TNFRSF1A gene: a case series. *Rheumatology International* (2012) 32:4015-4018
45. Luca Cantarini *et al.* Clues to detect tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis: results of a multicentre study. *Clinical Research in Cardiology* 2012 Jul; 101(7):525-31
46. Hull, Keith M.; Wong, Kondi; Wood, Geryl M.; Chu, Wei-Sing; Kastner, Daniel L. Monocytic Fasciitis A Newly Recognized Clinical Feature of Tumor Necrosis Factor Receptor Dysfunction. *American College of Rheumatology: Arthritis and Rheumatism* Vol. 46, No. 8, August 2002, pp 2189-2194

47. Francesco Caso *et al.* Monogenic Autoinflammatory Syndromes: State of the Art on Genetic, Clinical, and Therapeutic Issues. *International Journal of Rheumatology* Volume 2013, Article ID 513782, 15 pages
48. Stephan L. Haas *et al.* Severe TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome Due to 2 TNFRSF1A Mutations Including a New F60V Substitution. *The American Gastroenterological Association* 2006;130:172-178
49. Belinda Nedjai *et al.* Proinflammatory Action of the Antiinflammatory Drug Infliximab in Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome. *American College of Rheumatology: Arthritis and Rheumatism* Vol. 60, No. 2, February 2009, pp 619-625
50. Obici, Laura; Merlini, Giampaolo. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmunity Reviews* 12 (2012) 14-17
51. Rigante, Donato; Capoluongo, E. The plodding diagnosis of monogenic autoinflammatory diseases in childhood: from the clinical scenery to laboratory investigation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 49:783- 791
52. Luca Cantarini *et al.* Role of Autoimmunity and Autoinflammation in the Pathogenesis of Idiopathic Recurrent Pericarditis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* (2013) 44:6-13
53. Rigante, Donato. The fresco of autoinflammatory diseases from the pediatric perspective. *Autoimmunity Reviews* 11 (2012) 348-356
54. Touitou, Isabelle. Autoinflammatory diseases. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* Vol. 22, No. 5, pp. 811-829, 2008
55. Luca Cantarini *et al.* Childhood versus adulthood-onset autoinflammatory disorders: myths and truths intertwined. *Reumatismo*, 2013; 65 (2): 55-62
56. Francesco Caso *et al.* Monogenic Autoinflammatory Syndromes: State of the Art on Genetic, Clinical, and Therapeutic Issues. *International Journal of Rheumatology* Volume 2013 (2013), Article ID 513782, 15 pages
57. Stanley Chia *et al.* Intra-Arterial Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Impairs Endothelium-Dependent Vasodilatation and Stimulates Local Tissue Plasminogen Activator Release in Humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003; 23:695-701;
58. Ariel C. Bulua *et al.* Efficacy of Etanercept in the Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome: A Prospective, Open-Label, Dose-Escalation Study. *American College of Rheumatology: Arthritis and Rheumatism* Vol. 64, No. 3, March 2012, pp 908-913
59. Luca Cantarini *et al.* The laboratory approach in the diagnosis of systemic autoinflammatory diseases. *Reumatismo*, 2011; 63 (2): 101-110

60. Röcken, C; Shakespeare, A. Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. *Virchows Arch.* 2002 Feb; 440(2):111-22.
61. Luca Cantarini *et al.* Role of etanercept in the treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: personal experience and review of the literature. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2010 Jul-Sep; 23(3):701-7.
62. Ter Haar N *et al.* Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases* 72:678-685
63. M. Gattorno *et al.* Persistent Efficacy of Anakinra in Patients With Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome. *American College of Rheumatology: Arthritis and Rheumatism* Vol. 58, No. 5, May 2008, pp 1516-1520
64. Antonio Vitale *et al.* Biological Treatments: New Weapons in the Management of Monogenic Autoinflammatory Disorders. *Mediators of Inflammation* Volume 2013, Article ID 939847, 16 pages
65. Laura Obici *et al.* Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 12/2010; 70(8):1511-2
67. Prashantha M. Vaitla *et al.* Role of Interleukin-6 in a Patient With Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome. *American College of Rheumatology: Arthritis and Rheumatism* Vol. 63, No. 4, April 2011, pp 1151-1155
68. Martinon, Fabio; Pétrilli, Virginie; Mayor, Annick; Tardivel, Aubry; Tschopp, Jurg. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Vol 440* | 9 March 2006
69. Joachim Spranger *et al.* Inflammatory Cytokines and the Risk to Develop Type 2 Diabetes. Results of the Prospective Population-Based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*, Vol. 52, March 2003 812-817
70. Kathrin Maedler *et al.* Glucose-induced  $\beta$  cell production of IL-1 $\beta$  contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *The Journal of Clinical Investigation.* September 2002 Volume 110 Number 6, 110:851-860
71. Sauter, Nadine S.; Schulthess, Fabienne T.; Galasso, Ryan; Castellani, Lawrence W.; Maedler, Kathrin. The Antiinflammatory Cytokine Interleukin-1 Receptor Antagonist Protects from High-Fat Diet-Induced Hyperglycemia. *The Endocrine Society* 2007, 149(5):2208-2218
72. Claus M. Larsen *et al.* Interleukin-1-Receptor Antagonist in Type 2 Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine.* 2007;356:1517-26.

73. Pascual, Virginia; Allantaz, Florence; Arce, Edsel; Punaro, Marilyn; Banchereau, Jacques. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *The Journal of Experimental Medicine* Vol. 201, No. 9, May 2, 2005 1479-1486
74. T Lequerré *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:302-308.
75. <http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers> (última vez visualizado em 25/06/2015)
76. van der Hilst JC *et al.* Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Nov; 87(6):301-10.
77. Haas, Dorothea; Hoffmann, Georg F. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006, 1:13.
78. Drenth JP *et al.* Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nature Genetics* 22, 178 - 181 (1999).
79. van der Hilst JC *et al.* A clinical criterion to exclude the hyperimmunoglobulin D syndrome (mild mevalonate kinase deficiency) in patients with recurrent fever. *The Journal of Rheumatology* 2009 Aug; 36(8):1677-81.
80. Michael F. McDermott *et al.* Germline Mutations in the Extracellular Domains of the 55 kDa TNF Receptor, TNFR1, Define a Family of Dominantly Inherited Autoinflammatory Syndromes. *Cell*, Vol. 97, 133-144, April 2, 1999.
81. Livneh A *et al.* Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis and Rheumatology* 1997 Oct; 40(10):1879-85.
82. Cantarini L *et al.*, Bridging the gap between the clinician and the patient with cryopyrin-associated periodic syndromes. *International journal of immunopathology and pharmacology*.; 2011 Oct-Dec;24(4):827-36.
83. Miyamae T., Cryopyrin-associated periodic syndromes: diagnosis and management, *Pediatric Drugs*, vol. 14, no. 2, pp. 109- 117, 2012.
84. H. M. Hoffman, A. A. Wanderer, D. H. Broide, Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 108, no. 4, pp. 615-620, 2001

85. Goldbach-Mansky R, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *New England Journal Med.* 2006;355:581-92.
86. C. Miceli-Richard, S. Lesage, M. Rybojad et al., CARD15 mutations in Blau syndrome, *Nature Genetics*, vol. 29, no. 1, pp.19-20, 2001.
87. C. D. Ros´e, T.M.Martin, C. H. Wouters, Blau syndrome revisited, *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 23, no. 5, pp. 411-418, 2011.
88. Sfriso P. *et al.*, Blau syndrome, clinical and genetic aspects.,” *Autoimmunity Reviews*, vol. 12, no. 1, pp. 44-51, 2012.
89. Aksentijevich I., S. L. Masters, P. J. Ferguson *et al.*, An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1- receptor antagonist, *The New England Journal of Medicine*, vol.360, no. 23, pp. 2426-2437, 2009.
90. Herlin T. *et al.*, Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome, *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 72, no. 3, pp. 410-413, 2013.
91. Sampaio IC, Rodrigo MJ, Monteiro Marques JG. Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2009;28:254-5.).