

recomendações

Atualização de Condutas em Pediatria

nº **72**

Departamentos Científicos SPSP - gestão 2013-2016
Abril 2015



Departamento de
Reumatologia

**Síndromes
auto-
inflamatórias**

Grupo de Saúde Oral

**Atendimento
odontológico ao
recém-nascido**

Departamento de Adolescência

**Vacinação
contra HPV:
mito e realidade**



Sociedade de Pediatria de São Paulo

Diretoria de Publicações

R. Maria Figueiredo, 595, 10º andar
04002-003 São Paulo, SP
(11) 3284-9809

Síndromes autoinflamatórias

As síndromes autoinflamatórias (SAIs) ou síndromes hereditárias de febre periódica, são doenças raras, caracterizadas por febre recorrente e sintomas inflamatórios sistêmicos, como manifestações cutâneas, oculares, osteoarticulares, pulmonares, neurológicas e serosite.

Anualmente novas SAIs são identificadas, com características clínicas, laboratoriais, tratamentos, prognósticos e alterações genéticas distintas. Elas são incluídas no diagnóstico diferencial de febre de origem indeterminada e febre recorrente e são acompanhadas, habitualmente, pelo Reumatologista Pediátrico. A Tabela 1 inclui os principais sinais de alerta para SAIs.

Essas síndromes não têm altos títulos de autoanticorpos ou linfócitos T autorreativos, portanto não são doenças autoimunes, sendo causadas por defeitos monogênicos em proteínas da imunidade inata. A fisiopatologia envolve a desregulação da síntese de citocinas pró-inflamatórias, es-

pecialmente de IL-1 β . A forma madura dessa citocina é produzida através da ativação de um complexo molecular chamado inflamassomo, cujo objetivo final é a formação da forma ativa de caspase 1, enzima responsável pela geração de IL-1 β a partir da sua forma inativa pró-IL-1 β . As principais SAIs são causadas por defeitos em proteínas implicadas direta ou indiretamente na ativação do inflamassomo, determinando produção excessiva de IL-1 β e geração dos sintomas inflamatórios sistêmicos.

Os exames laboratoriais nas SAIs podem evidenciar durante os surtos: leucocitose e elevação de provas inflamatórias, como velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), fibrinogênio, haptoglobina, ferritina, C3, C4 e proteína sérica amiloide A. A principal complicação em longo prazo é a amiloidose.

A febre familiar do Mediterrâneo é a doença mais frequente caracterizada por episódios recorrentes de febre,

Autores:

Clovis Artur Almeida da Silva e
Maria Teresa R. A. Terreri

DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA
Gestão 2013-2016

Presidente:

Cássia M. Passarelli L. Barbosa

Vice-presidente:

Maria Carolina dos Santos

Secretário:

Melissa Mariti Fraga

Membros:

Adriana Almeida de Jesus,
Adriana Maluf E. Sallum, Ana
Paola N. Lotito, Bernadete
de Lourdes Liphau, Claudia
G. Schainberg, Claudia Saad
Magalhães, Claudio Arnaldo
Len, Clóvis Artur Almeida da
Silva, Daniela Gerent Petry
Piotto, Eunice Mitiko Okuda,
Gleice Clemente de Souza Silva,
Gecilmar Cristina S. Pileggi,
Juliana de Oliveira Sato, Lucia
Maria M. de Arruda Campos,
Luciana Martins de Carvalho,
Luciana Tudech S. Pedro Paulo,
Marcos V. Ronchezel, Maria
Helena B. Kiss, Maria Heloiza T.
Ventura, Maria Odete E. Hilário,
Maria Teresa R. A. Terreri,
Marilda Trevisan Aidar, Nadia
Emi Aikawa, Octávio Augusto
Bedin Peracchi, Paulo Roberto
S. Romanelli, Roberto Marini,
Rosa Maria R. Pereira, Silvana B.
Sacchetti, Sonia Maria Sawaya
Hirscheimer, Tania Caroline
Monteiro de Csatro, Virginia Paes
L. Ferriani, Vanessa Monteiro
Bugni, Wanda Alves de Bastos.

expediente

**Diretoria da Sociedade de
Pediatría de São Paulo**
Triênio 2013 - 2016

Diretoria Executiva

Presidente:

Mário Roberto Hirschheimer

1º Vice-Presidente:

Clóvis Francisco Constantino

2º Vice-Presidente:

João Coriolano Rego Barros

Secretário Geral:

Maria Fernanda B. de Almeida

1º Secretário:

Ana Cristina Ribeiro Zöllner

2º Secretário:

Tadeu Fernando Fernandes

1º Tesoureiro:

Renata Dejtiar Waksman

2º Tesoureiro:

Lucimar Aparecida Françoço

Diretoria de Publicações

Diretora: Cléa Rodrigues Leone

Revista Paulista Pediatría

Editora: Ruth Guinsburg

Editora associada: Sônia Regina

Testa da Silva Ramos

Editores executivos:

Amélia Miyashiro N. dos Santos

Antonio Carlos Pastorino

Antonio de Azevedo Barros Filho

Celso Moura Rebello

Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck

Mário Cicero Falcão

Assistentes editoriais:

Paloma Ferraz e Patrícia C. Freire

Departamentos Científicos

Diretor:

Rubens Feferbaum

Membros:

Paulo Roberto Pachi

Regis Ricardo Assad

Maria Marluce dos Santos Vilela



Produção editorial:

L.F. Comunicações Ltda.

Editora:

Lucia Fontes

Lucia@LFComunicacoes.com.br

Revisão:

Paloma Ferraz

dor abdominal ou torácica, causada por serosites e artrite. Colchicina é a terapia de escolha e é útil na prevenção da amiloidose renal.

A síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS - *TNF-receptor associated periodic syndrome*) é a segunda SAI mais prevalente. A TRAPS apresenta surtos de febre alta com dor abdominal, dor pleural, mialgia localizada e migratória e manifestações oculares. O tratamento inicial é o etanercepte.

As criopirínopatas correspondem a três patologias: a doença inflamatória multisistêmica de início neonatal (NOMID), também chamada de síndrome neurológica, cutânea e articular crônica infantil (CINCA), a síndrome de Muckle-Wells e a síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio (que geralmente apresenta *rash* urticariforme que surge de 1 a 2 horas após exposição ao frio). A síndrome NOMID/CINCA é a mais grave das criopirínopatas e se inicia nas primeiras semanas de vida com febre, *rash* cutâneo, meningite asséptica crônica e artropatia. Quando não tratados, os doentes desenvolvem perda auditiva neuro-

sensorial, alterações oculares e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor. Hiper crescimento patelar simétrico é um achado característico da síndrome NOMID/CINCA. Agentes inibidores de IL-1 (anakinra, canakinumabe e rilonacepte) têm sido utilizados com sucesso no tratamento da doença.

Na deficiência de mevalonato-quinase ocorre linfadenopatia cervical, dor abdominal, hepatoesplenomegalia, artrite, exantema, mialgia, serosites e úlceras orais ou genitais. Os níveis de IgD elevados e a dosagem de mevalonato urinário durante as crises são úteis para o diagnóstico. Corticosteroides, sinvastatina e agentes biológicos (anti-TNFalfa e anti-IL-1) têm sido utilizados.

A síndrome Blau é uma doença de herança autossômica dominante com manifestações clínicas causadas pela inflamação granulomatosa de articulações, olhos e pele. O fenótipo clínico dessa síndrome é idêntico ao da sarcoidose de início precoce e ambas são causadas por mutações no gene que codifica a proteína NOD2/CARD15. As manifestações clínicas mais comuns são: poliartrite crô-

nica hipertrófica; uveíte grave podendo levar a perda visual e exantema ictiosiforme. O tratamento envolve corticoterapia, metotrexate, ciclosporina, e agentes biológicos (etanercepte, infliximabe e anakinra).

Outras SAIs raras incluem as doenças piogênicas, principalmente: deficiência de um antagonista do receptor de interleucina (DIRA) e síndrome de Majeed. Os pacientes com DIRA apresentam dermatite pustulosa e osteomielite multifocal asséptica, com elevação acentuada de provas inflamatórias. As lesões cutâneas podem variar de lesões pustulosas esparsas à dermatite pustulosa generalizada grave ou lesões ictiosiformes. O tratamento de escolha é

formado pelos anti-IL1. Os pacientes com síndrome de Majeed apresentam osteomielite multifocal recorrente crônica, dermatose neutrofílica e anemia diseritropoiética congênita, de início precoce, principalmente no período neonatal.

Recentemente, constituímos um grupo latino-americano para diagnóstico clínico e genético das principais SAIs na faixa etária pediátrica. O nosso país é miscigenado e essas doenças são possivelmente subdiagnosticadas. É importante que o pediatra reconheça as principais manifestações clínicas dessas síndromes para um diagnóstico precoce e rápida instituição da terapia quando disponível.

Referências bibliográficas

- Jesus AA et al. Pediatric hereditary autoinflammatory syndromes. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:353-66.
- Matos TC, Terreri MT, Petry DG, Barbosa CM, Len CA, Hilário MO. Autoinflammatory syndromes: report on three cases. *Sao Paulo Med J*. 2009;127:314-6.
- Jesus AA et al. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): description of a novel TNFRSF1A mutation and response to etanercept. *Eur J Pediatr*. 2008;167:1421-5.
- Jesus AA et al. Phenotype-genotype analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): description of a rare non-exon 3 and a novel CIAS1 missense mutation. *J Clin Immunol*. 2008;28:134-8.
- Dutra LA et al. Cryopyrin associated periodic syndrome with neurological involvement in a 50-year-old patient. *Eur J Neurol*. 2014;21:e27-8.
- Jesus AA et al. Hereditary autoinflammatory syndromes: a Brazilian multicenter study. *J Clin Immunol*. 2012;32:922-32.
- Jesus AA et al. A novel mutation of IL1RN in the deficiency of interleukin-1 receptor antagonist syndrome: description of two unrelated cases from Brazil. *Arthritis Rheum*. 2011;63:4007-17.
- Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol*. 2013;147:155-74.

Tabela 1 – Sinais de alerta para SAIs

- Febre persistente ou periódica sem outra causa aparente com duração > 6 meses
- Início e término abruptos dos sintomas com intervalo assintomático entre as crises
- Curso semelhante em cada episódio
- História familiar de SAIs ou alterações fenotípicas
- *Rash* maculopapular ou urticariforme recorrente
- Psoríase, piodermites ou abscessos recorrentes ou persistentes assépticos
- Biópsia de pele com dermatite neutrofílica
- Uveíte e edema periorbitário
- Serosites ou dor abdominal recorrente
- Linfadenomegalia com febre recorrente
- Artropatia, aumento ósseo e mialgias localizadas recorrentes
- Estomatite, faringite ou adenites de repetição com febre
- Episódios recorrentes de artrite asséptica ou osteomielite crônica
- Surdez, meningite asséptica ou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor
- Aumento das provas de atividade inflamatória, anemia, leucocitose e plaquetose
- Autoanticorpos negativos
- Qualidade de vida e crescimento pândero-estatural normais (exceção síndrome NOMID/CINCA)