

Pediatric hereditary autoinflammatory syndromes

Síndromes autoinflamatórias hereditárias na faixa etária pediátrica

Adriana Almeida Jesus¹, João Bosco Oliveira², Maria Odete Esteves Hilário³,
Maria Teresa R. A. Terreri³, Erika Fujihira⁴, Mariana Watase⁴,
Magda Carneiro-Sampaio⁵, Clovis Artur Almeida Silva⁶

Resumo

Objetivo: Descrever as principais síndromes autoinflamatórias hereditárias na faixa etária pediátrica.

Fontes dos dados: Foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados PubMed e SciELO, utilizando as palavras-chave "síndromes autoinflamatórias" e "criança", e incluindo referências bibliográficas relevantes.

Síntese dos dados: As principais síndromes autoinflamatórias são causadas por defeitos monogênicos em proteínas da imunidade inata, sendo consideradas imunodeficiências primárias. Elas são caracterizadas clinicamente por sintomas inflamatórios sistêmicos recorrentes ou contínuos e devem ser diferenciadas das doenças infecciosas, autoimunes e outras imunodeficiências primárias. Nesta revisão, foram enfatizadas características epidemiológicas, manifestações clínicas, alterações laboratoriais, prognóstico e terapia das principais síndromes autoinflamatórias: febre familiar do Mediterrâneo; síndrome periódica associada ao receptor de fator de necrose tumoral; criopirinopatias; deficiência de mevalonato-quinase; artrite granulomatosa pediátrica; síndrome de pioderma gangrenoso, artrite piogênica e acne; síndrome de Majeed; e deficiência do antagonista do receptor de interleucina-1. As criopirinopatias discutidas foram: doença inflamatória multissistêmica de início neonatal ou síndrome neurológica, cutânea e articular crônica infantil, síndrome de Muckle-Wells e síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio.

Conclusões: É importante que o pediatra reconheça as síndromes autoinflamatórias hereditárias mais prevalentes, pois o encaminhamento ao reumatologista pediátrico pode permitir um diagnóstico precoce e uma instituição de tratamento adequado, possibilitando uma melhora da qualidade de vida dos pacientes.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(5):353-366: Síndrome autoinflamatória, criança, febre familiar do Mediterrâneo, criopirinopatias, TRAPS, NOMID.

Abstract

Objective: To describe the most prevalent pediatric hereditary autoinflammatory syndromes.

Sources: A review of the literature including relevant references from the PubMed and SciELO was carried out using the keywords autoinflammatory syndromes and child.

Summary of the findings: The hereditary autoinflammatory syndromes are caused by monogenic defects of innate immunity and are classified as primary immunodeficiencies. These syndromes are characterized by recurrent or persistent systemic inflammatory symptoms and must be distinguished from infectious diseases, autoimmune diseases, and other primary immunodeficiencies. This review describes the epidemiological, clinical and laboratory features, prognosis, and treatment of the main autoinflammatory syndromes, namely: familial Mediterranean fever; TNF receptor associated periodic syndrome; the cryopyrinopathies; mevalonate kinase deficiency; pediatric granulomatous arthritis; pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome; Majeed syndrome; and deficiency of interleukin 1 receptor antagonist. The cryopyrinopathies discussed include neonatal-onset multisystem inflammatory disease (also known as chronic infantile neurologic, cutaneous and articular syndrome) Muckle-Wells syndrome, and familial cold autoinflammatory syndrome.

Conclusions: Pediatricians must recognize the clinical features of the most prevalent autoinflammatory syndromes. Early referral to a pediatric rheumatologist may allow early diagnosis and institution of treatment, with improvement in the quality of life of these patients.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(5):353-366: Autoinflammatory syndromes, child, familial Mediterranean fever, cryopyrinopathies, TRAPS, NOMID.

1. Unidade de Reumatologia Pediátrica, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.
2. Human Disorders of Lymphocyte Homeostasis Unit, Immunology Service, Department of Laboratory Medicine (DLM), Clinical Center (CC), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, EUA.
3. Setor de Reumatologia Pediátrica, Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.
4. Seção de Genética e Imunologia Molecular, Laboratório de Investigação Médica 56, Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.
5. Unidade de Alergia e Imunologia Pediátrica, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.
6. Unidade de Reumatologia Pediátrica, Instituto da Criança, Disciplina de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Jesus AA, Oliveira JB, Hilário MO, Terreri MT, Fujihira E, Watase M, et al. Pediatric hereditary autoinflammatory syndromes. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):353-366.

Artigo submetido em 06.04.2010, aceito em 23.04.2010.

doi:10.2223/JPED.2015

Introdução

Nos últimos 12 anos, as características clínicas e fisiopatológicas das síndromes autoinflamatórias (SAI) têm sido intensamente estudadas e reconhecidas na faixa etária pediátrica^{1,2}. O evento que marcou o início de uma nova era de descobertas sobre a fisiopatologia dessas síndromes foi a descrição, em 1997, da causa genética da febre familiar do Mediterrâneo (FFM), a doença mais prevalente desse grupo^{3,4}.

As SAI são causadas por defeitos monogênicos em proteínas da imunidade inata, sendo consideradas imunodeficiências primárias⁵. Elas são caracterizadas clinicamente por sintomas inflamatórios recorrentes ou contínuos, afetando diversos órgãos e sistemas, e devem ser diferenciadas das doenças infecciosas, autoimunes e de outras imunodeficiências primárias⁶. Distintamente do que ocorre nas doenças autoimunes pediátricas, tais como artrite idiopática juvenil (AIJ) e lúpus eritematoso sistêmico juvenil ou dermatomiosite juvenil, nas SAI não são encontrados linfócitos T autorreativos ou altos títulos de autoanticorpos circulantes. Por esse motivo, atribuiu-se o nome "autoinflamatórias" às patologias desse grupo^{7,8}.

Os sintomas das SAI têm início na infância, na grande maioria dos casos⁸. A febre recorrente é a manifestação clínica mais prevalente, sendo acompanhada de outros sinais e sintomas inflamatórios, especialmente cutâneos, oculares, osteoarticulares, musculares, gastrintestinais, neurológicos e de serosas⁶⁻⁹. A febre pode recorrer a intervalos precisos ou irregulares, ou mesmo, raramente, ser contínua¹⁰.

Pela importância da caracterização da febre para o diagnóstico das SAI, elas também são denominadas de síndromes hereditárias de febre periódica⁶. A presença de febre, entretanto, não é imprescindível para o diagnóstico dessas síndromes, sendo que, em algumas delas, como nas SAI piogênicas, esse sintoma é raro ou ausente⁷.

O objetivo desta revisão foi descrever as principais SAI, suas características epidemiológicas, manifestações clínicas, alterações laboratoriais, prognósticos e terapias utilizadas.

Fonte dos dados

Foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados PubMed e SciELO, utilizando as palavras-chave "síndromes autoinflamatórias" e "criança", e incluindo referências bibliográficas relevantes.

Síntese dos dados

As seguintes doenças são descritas neste artigo: FFM; síndrome periódica associada ao receptor de fator de necrose tumoral (*TNF receptor associated periodic syndrome*, TRAPS); criopirinopatias; deficiência de mevalonato-quinase (*mevalonate kinase deficiency*, MKD); artrite granulomatosa pediátrica (AGP); síndrome de pioderma gangrenoso, artrite piogênica e acne (*pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne*, PAPA); síndrome de Majeed; e deficiência do antagonista do receptor de interleucina-1 (*deficiency of interleukin 1 receptor antagonist*, DIRA).

O espectro clínico das criopirinopatias inclui: doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease*, NOMID), também conhecida como síndrome neurológica, cutânea e articular crônica infantil (*chronic infantile neurologic, cutaneous and articular syndrome*, síndrome CINCA), síndrome de Muckle-Wells (*Muckle-Wells syndrome*, MWS) e síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio (*familial cold autoinflammatory syndrome*, FCAS).

A Tabela 1 ilustra as principais características úteis na diferenciação das SAI monogênicas.

Febre familiar do Mediterrâneo (FFM)

A FFM é a SAI de maior prevalência e acomete mais de 100.000 indivíduos em todo o mundo^{11,12}. O primeiro paciente com FFM foi descrito em 1908, por Janeway & Mosenthal¹³, e a primeira série de casos foi relatada em 1945, por Siegal¹⁴. A FFM afeta principalmente pessoas de ascendência do leste do Mediterrâneo (judeus sefárdicos, armênios, turcos e árabes), onde a prevalência da doença varia de 1:200 a 1:1.000 indivíduos. Ambos os sexos são igualmente acometidos, embora alguns estudos sugiram uma leve predominância no sexo masculino¹⁵⁻¹⁷.

Em 1997, foi isolado o gene relacionado à doença (*Mediterranean fever gene*, MEFV), situado no braço curto do cromossomo 16^{3,4}. A FFM [Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) nº 249100] tem herança autossômica recessiva e, até o momento, foram descritas pelo menos 188 mutações patogênicas, sendo a maior parte delas localizadas nos éxons 2 e 10 do MEFV¹⁸. Esse gene codifica a proteína de 781 aminoácidos, denominada pirina ou marenostrina^{3,4}. As cinco mutações mais comuns nos indivíduos com FFM são: M694V, M680I, M694I, E148Q e E726A^{3,15,19}.

A fisiopatologia da FFM ainda não foi completamente esclarecida, mas diversos estudos sugerem um papel da pirina na modulação da produção de interleucina 1 beta (IL1-beta), uma importante citocina pró-inflamatória^{16,20,21}. A pirina, juntamente com criopirina, Asc e caspase-1, faz parte de um complexo proteico denominado inflamassomo²². O inflamassomo regula a taxa de produção de IL1-beta ativa a partir de sua forma inativa, a pró-IL1-beta^{23,24}. Mutações na pirina levariam a um aumento da ativação do inflamassomo, com excesso de produção de IL1-beta, o que determinaria os sintomas inflamatórios sistêmicos presentes na doença²³.

As manifestações clínicas da FFM têm início antes dos 30 anos na maioria absoluta dos pacientes¹⁶. A doença é caracterizada por episódios recorrentes de febre, associada a dor abdominal ou torácica causada por serosites, e por artrite de grandes articulações⁷. Os episódios duram de 1 a 4 dias e ocorrem com periodicidade variável, habitualmente de uma vez por semana até a cada 4 meses e, em casos raros, apenas anualmente¹¹. Os pacientes apresentam febre de temperatura elevada (38,5 a 40 °C), de início súbito e resolução espontânea, com duração de 6 a 96 horas, acompanhada de queda do estado geral e dor incapacitante. Os períodos intercríticos são assintomáticos^{7,8,23}.

Além da febre, a dor abdominal é a manifestação mais frequente da FFM (95%)⁸. A dor é causada por peritonite aguda generalizada, apresenta intensidade moderada a forte e início súbito²⁵. É mais intensa nas primeiras 6 a 20 horas e cessa após 24 a 48 horas²⁵. Ao exame físico abdominal, é notada defesa da musculatura abdominal, dor à descom-

pressão brusca e distensão abdominal, podendo mimetizar abdome agudo cirúrgico^{8,16,25}. Estima-se que 30 a 40% dos pacientes com FFM sejam submetidos a apendicectomia ou colecistectomia desnecessariamente¹⁶. Outros sintomas gastrointestinais incluem obstipação e, menos frequentemente, diarreia^{17,25}.

Tabela 1 - Principais características das síndromes autoinflamatórias hereditárias

Doença	Gene	Herança	Proteína	Duração da febre	Manifestações clínicas mais específicas	Frequência de amiloidose	Tratamento
FFM	MEFV	AR	Pirina	1 a 3 dias	Peritonite, pleurite, eritema erisipelóide, artrite de grandes articulações	13%	Colchicina
TRAPS	TNFRSF1A	AD	Receptor p55	7 a 14 dias do TNF	Dor abdominal, mialgia e eritema localizados, edema periorbitário	14% (64% em indivíduos com mutações em cisteína)	Etanercepte, anakinra
FCAS	CIAS1	AD	Criopirina	6 a 24 horas	Sintomas desencadeados pelo frio	2%	Anakinra, riloncept
MWS	CIAS1	AD	Criopirina	1 a 2 dias	Surdez neurosensorial	25 a 33%	Anakinra, canakinumab
NOMID	CIAS1	AD	Criopirina	Contínua	Atraso do DNPM, meningite asséptica, papiledema, alargamento epifisário, fácies típica	Risco elevado	Anakinra, talidomida
MKD	MVK	AR	Mevalonato-quinase	3 a 7 dias	Dor abdominal, diarreia, vômitos, adenomegalia cervical bilateral, elevação de IgD e mevalonato urinário	Relato de três casos	Sinvastatina, etanercepte, anakinra
AGP	NOD2	AD	NOD2	Incomum	Artrite crônica granulomatosa, uveíte, exantema	Não descrita	AINH, corticosteroides, metotrexate, ciclosporina, etanercepte, infliximabe e adalimumabe
PAPA	PSTPIP1	AD	PSTPIP1	Incomum	Pioderma gangrenoso, artrite piogênica asséptica, acne	Não descrita	AINH, corticosteroides
Majeed	LPIN2	AR	LIPIN2	Incomum	Dermatite neutrofílica, osteomielite multifocal recorrente, anemia diseritropoética	Não descrita	AINH, corticosteroides, interferon-alfa ou gama, bisfosfonatos e anti-TNF
DIRA	IL1RN	AR	ILRa	Incomum	Início neonatal, dermatite pustulosa e osteomielite multifocal recorrente	Não descrita	Anakinra

AD = autossômica dominante; AGP = artrite granulomatosa pediátrica; AINH = anti-inflamatório não hormonal; AR = autossômica recessiva; DIRA = deficiência do antagonista do receptor de interleucina 1 (*deficiency of interleukin-1 receptor antagonist*); DNPM = desenvolvimento neuropsicomotor; FCAS = síndrome autoinflamatória familiar relacionada ao frio (*familial cold autoinflammatory syndrome*); FFM = febre familiar do Mediterrâneo; MKD = deficiência de mevalonato-quinase (*mevalonate kinase deficiency*); MWS = síndrome de Muckle-Wells (*Muckle-Wells syndrome*); NOMID = doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease*); PAPA = artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne (*pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne*); TRAPS = síndrome periódica associada ao receptor de TNF (*TNF receptor associated periodic syndrome*); TNF = fator de necrose tumoral.

A artrite aguda pode ocorrer em 54 a 75% dos pacientes²⁶. A artrite dura cerca de 1 semana e é mais comumente monoarticular, envolvendo grandes articulações de membros inferiores¹⁶. O comprometimento articular pode surgir espontaneamente ou ser precedido de trauma ou esforço físico prolongado^{16,26}. Cerca de 5% dos pacientes podem apresentar artrite crônica de quadril, joelho, tornozelo ou, raramente, articulação temporomandibular, mimetizando a AIJ da forma sistêmica²⁷. Outro sintoma músculo-esquelético que ocorre em 10% dos pacientes é mialgia, principalmente de panturrilhas, desencadeada por atividade física^{7,16,28}. A FFM pode se manifestar como "mialgia febril refratária", caracterizada por dor intensa bilateral em membros inferiores, febre prolongada e dor abdominal. O episódio de mialgia pode ter duração de até 6 semanas²⁹.

Pleurite recorrente causando dor torácica ocorre em 39% dos pacientes, enquanto que pericardite é raramente descrita (1 a 2,4%)^{27,30}. A manifestação cutânea mais comum e específica da FFM é o eritema erisipeloide (7 a 40% dos casos)^{16,19}, caracterizado por lesões eritematosas, vesiculares e bolhosas, principalmente em membros inferiores¹⁶. As lesões cutâneas podem durar de 24 a 48 horas, e os sinais flogísticos ocasionam, frequentemente, o uso de antibióticos por um diagnóstico errôneo de celulite^{16,19}.

O diagnóstico da FFM é baseado em critérios clínicos, história familiar, exclusão de outras síndromes periódicas febris e resposta terapêutica à colchicina. Em 1997, Livneh et al. propuseram critérios diagnósticos para a FFM³¹. Esses critérios foram validados para a faixa etária pediátrica, com uma sensibilidade de 98,8% e especificidade de 54,6% para o diagnóstico de FFM em crianças e adolescentes. O mesmo grupo propôs um novo critério diagnóstico para a doença, com elevadas sensibilidade (86,5%) e especificidade (93,6%)³².

Os exames laboratoriais podem evidenciar leucocitose e elevação de provas de fase aguda, como velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR) e proteína sérica amiloide A (SAA), sendo esta considerada o melhor marcador laboratorial de inflamação subclínica^{8,16,33}. A pesquisa de mutações no gene MEFV é necessária para o diagnóstico de certeza da doença^{6,7}.

A principal complicação da FFM é o desenvolvimento de amiloidose secundária do tipo AA, que ocorre em até 13% dos pacientes. Ela acomete principalmente os rins, onde se manifesta por proteinúria de piora progressiva com evolução para síndrome nefrótica e, ocasionalmente, insuficiência renal crônica^{8,17,34}. A pesquisa de proteinúria a cada 3 a 6 meses deve ser incluída sistematicamente na avaliação desses pacientes.

A colchicina ainda é a terapêutica mais eficaz, sendo capaz de induzir remissão completa ou redução da frequência, duração e gravidade dos surtos na maioria dos pacientes com FFM³⁵. A colchicina também é útil na prevenção e no retardo ou reversão da amiloidose renal^{17,36}. A dose preconizada é de 0,03 mg/kg/dia, podendo ser aumentada com cautela até 3,0 mg/dia nos 5 a 10% dos pacientes que não respondem à dose inicial¹⁶. O tratamento com colchicina é relativamente seguro, inclusive durante a gestação. Os efeitos colaterais mais

comuns são diarreia e dor abdominal e, mais raramente, *rash* cutâneo, alopecia, leucopenia, trombocitopenia, neuropatia, miopatia, lesão hepática e alteração na espermatogênese³⁵⁻³⁷. Em pacientes que não respondem ou apresentam intolerância à colchicina, existem relatos de uso de interferon-gama³⁸ e associação com talidomida³⁹. Os recentes imunobiológicos, tais como antagonista do receptor de IL-1 (anakinra) e anti-TNF (etanercepte e infliximabe), também têm sido utilizados em casos refratários, com resultados animadores^{15,40}.

Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS)

TRAPS (OMIM nº 142680) é a segunda SAI mais prevalente e o seu defeito genético foi descrito em 1999⁴¹. É causada por mutações no gene TNFRSF1A, com herança autossômica dominante⁴¹. Esse gene codifica o receptor p55 do TNF (TNFR1) e está localizado no braço curto do cromossomo 12⁴¹. Até o momento, foram descritas 93 mutações relacionadas à TRAPS, localizadas principalmente nos éxons 2, 3, 4 e 6, e também no íntron 4 do gene formado por 10 éxons¹⁸. Mutações envolvendo os resíduos de cisteína da porção extracelular do receptor estão relacionadas à maior gravidade e risco de amiloidose^{21,41}.

O receptor TNFR1 é um importante mediador da sinalização por TNF-alfa que é uma citocina fundamental na resposta inflamatória. A fisiopatologia do TRAPS é considerada multifatorial⁴². Alguns indivíduos com esta doença apresentam um defeito no desprendimento do receptor mutante da superfície da célula. Esse desprendimento é considerado necessário para bloqueio da ação do TNF-gama e prevenção de uma resposta inflamatória exacerbada^{42,43}. Estudos adicionais sugerem também que o receptor mutado apresenta um tráfego intracelular alterado, com retenção da proteína no interior do retículo endoplasmático. Essa agregação intracelular do receptor poderia ocasionar sua ativação espontânea com desencadeamento de resposta inflamatória^{44,45}. Outro mecanismo fisiopatológico é o defeito na apoptose de neutrófilos que ocorre em alguns pacientes com TRAPS, o que também ocasionaria uma perpetuação da resposta inflamatória^{45,46}.

As manifestações clínicas de TRAPS têm início mais comumente na infância ou adolescência (média de idade de 10 anos, variando de 1 a 63 anos)^{6,7}. A febre tem duração maior do que em todas as outras SAI: 14 dias em média, com variação de 2 a 56 dias. O intervalo entre os surtos (meses a anos) e sua gravidade são bastante variáveis⁴⁷. O sintoma que mais frequentemente acompanha a febre é a dor abdominal (77%), caracterizada por início súbito e forte intensidade, levando à laparotomia branca em 33% dos pacientes^{6,21}.

O segundo sintoma mais comum é mialgia localizada e migratória, que acomete 64% dos doentes⁴⁸. A mialgia é caracterizada por dor e *rash* eritematoso sobre a área afetada e é causada por uma fasciíte monocítica, demonstrável por biópsia e ressonância nuclear magnética⁴⁸. Cerca de metade dos pacientes apresentam máculas eritematosas ou, mais raramente, placas edematosas e urticariformes, sobre as áreas de mialgia^{21,43}. Menos comumente, o exantema é dissemina-

do, com aparência serpigínea ou reticulada⁴⁷. Manifestações oculares são frequentes (49% dos casos), podendo haver conjuntivite e uveíte, com dor e vermelhidão e/ou edema periorbitário^{6,47}. A Figura 1 mostra paciente portador de TRAPS apresentando conjuntivite e edema palpebral.



Figura 1 - Conjuntivite e edema palpebral em paciente com síndrome periódica associada ao receptor de TNF (TRAPS)

Outros sintomas comuns incluem artralgia ou artrite (51%), pleurite (32%) e cefaleia (68%)⁴⁷. Manifestações diversas no sistema nervoso central (SNC) também já foram relatadas, como meningite, neurite óptica e alterações comportamentais⁴⁹. Há ainda relatos esporádicos de dor escrotal, pericardite, faringite e linfadenopatia cervical⁸. Adicionalmente, três casos de TRAPS sem ocorrência de febre foram recentemente publicados^{50,51}.

Os exames laboratoriais podem evidenciar, durante as crises, elevação de marcadores de atividade inflamatória, como VHS, PCR e SAA, além de leucocitose e plaquetose moderadas⁸. Dependendo da gravidade da doença, as provas inflamatórias podem permanecer elevadas mesmo no período intercrítico afebril⁴³. É comum também a presença de anemia normocítica e normocrômica^{8,43}. O diagnóstico de certeza é dado pelo sequenciamento do gene TNFRSF1A em DNA genômico^{47,52}. Mutações são encontradas em 32 a 50% dos pacientes com história familiar de TRAPS, e em menos de 10% dos casos esporádicos⁵³.

A principal complicação de TRAPS é o desenvolvimento de amiloidose secundária, com insuficiência renal⁵⁴. Indivíduos com mutações em resíduos de cisteína têm 64% de chance de desenvolver amiloidose, comparados com 14% dos doentes de um modo geral⁴³. Esse maior risco está possivelmente associado à doença mais grave nesse grupo de pacientes.

O imunobiológico inibidor de TNF, etanercepte (Enbrel®-receptor solúvel recombinante de TNF, p75-TNFR-Fc), é a terapia de escolha para TRAPS⁴³. Etanercepte reduz significativamente o número e gravidade dos surtos, embora a eficácia da droga possa diminuir após seu uso prolongado⁵⁵. Há relatos de sucesso no uso do antagonista do receptor de IL-1 (anakinra) nos casos refratários ao etanercepte⁵⁶⁻⁵⁸. O uso de infliximabe (também imunobiológico anti-TNF) não deve ser incentivado, pois foi evidenciada indução de uma atividade pró-inflamatória em indivíduos com TRAPS⁵⁹. O tratamento de TRAPS pode também incluir corticoterapia nos surtos, sendo que seu uso crônico não previne ou atenua a gravidade de surtos posteriores^{6,7}. Diferentemente da FFM, a colchicina tem eficácia limitada no tratamento de TRAPS, com resposta em menos de 22% dos pacientes^{2,43}. Anti-inflamatórios não hormonais (AINH) também não costumam oferecer alívio outro que a supressão da febre^{6,7}.

Síndromes periódicas associadas à criopirina (cryopyrin associated periodic syndrome, CAPS) – criopirinopatias

As CAPS englobam FCAS, MWS e NOMID ou síndrome CINCA, e são causadas por mutações no gene *cold induced autoinflammatory syndrome 1* (CIAS1), identificado em 2001⁶⁰. Esse gene codifica a proteína chamada criopirina (também conhecida como NALP3 ou PYPAF1)⁶¹. As criopirinopatias são transmitidas por herança autossômica dominante e, até o momento, foram descritas 118 mutações relacionadas à doença¹⁸. O gene CIAS1 está localizado no cromossomo 1q44, possui 9 éxons e codifica a proteína criopirina⁶⁰. Cerca de 85% das mutações em CIAS1 estão localizadas no éxon 3^{62,63}. A criopirina é um componente do inflamassomo, que exerce um papel crítico na regulação da defesa intracelular em resposta a toxinas bacterianas e moléculas liberadas durante lesão ou estresse celular^{22,64,65}. Essa proteína é essencial para ativação da caspase 1, enzima necessária para a clivagem da pró-IL1-beta em sua forma ativa, IL1-beta, importante citocina pró-inflamatória⁶⁶. Em indivíduos saudáveis, a ativação do inflamassomo é inibida por uma interação entre porções da própria molécula de criopirina⁴². Mutações em CIAS1 determinam ruptura dessa conformação inativa da criopirina, levando à ativação do inflamassomo, com aumento da produção de IL1-beta e desencadeamento de sintomas inflamatórios sistêmicos⁶⁶⁻⁶⁸.

As manifestações clínicas das criopirinopatias são variáveis entre as três doenças, mas algumas características em comum são frequentemente observadas, como a presença de febre, *rash* urticariforme, manifestações articulares e elevação acentuada de marcadores inflamatórios^{7,61}. O *rash* urticariforme é o achado mais consistente entre as síndromes, sendo migratório, maculopapular, urticariforme e, geralmente, não pruriginoso^{61,69}. A biópsia cutânea revela infiltrado polimorfonuclear perivascular em derme, o que contrasta com os achados de biópsia da urticária clássica^{61,70}. As características peculiares a cada uma das criopirinopatias são descritas a seguir.

Síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio (FCAS)

A FCAS (OMIM nº 120100), também chamada de urticária familiar ao frio, situa-se no extremo benigno das criopirinopatias, possuindo o melhor prognóstico do grupo^{6,61,71}. A doença é caracterizada por surtos de febre baixa (93%), poliartralgia (96%) e *rash* urticariforme não pruriginoso (100%) que surge de 1 a 2 horas após exposição ao frio (variando de 30 minutos a 6 horas), e dura cerca de 12 horas^{7,71,72}. Outros sintomas comumente relatados são: conjuntivite (84%), sudorese profusa (78%), tonturas (67%), cefaleia (58%), náuseas (51%) e sede excessiva (53%)⁷². Os sintomas são mais intensos em adultos jovens, mas podem se iniciar na infância⁷³. Menos comumente, a síndrome pode se manifestar com febre recorrente, artralgia leve, miocardiopatia inflamatória, nefropatia e tiroidite, sem lesões cutâneas^{8,74}. Amiloidose secundária é a principal causa de morte e pode ocorrer em 2% dos casos^{28,75}. O tratamento inclui a prevenção da exposição ao frio e anakinra nos casos mais graves^{7,57}. Recentemente, foi observada boa eficácia e segurança no uso do receptor solúvel para IL-1 de ação longa (riloncept) em um estudo que incluiu 44 pacientes com FCAS⁷⁶. Os AINH e os corticosteroides têm efeito variável, e os anti-histamínicos são ineficazes^{70,77}.

Síndrome de Muckle-Wells (MWS)

Em 1962, Muckle & Wells descreveram uma síndrome familiar com urticária, perda auditiva e amiloidose, afetando nove indivíduos⁷⁸. Os sintomas de MWS (OMIM nº 191100) manifestam-se na infância, inicialmente como um *rash* urticariforme, febre baixa e artralgia⁸. Surtos recorrentes de artrite e conjuntivite também podem ocorrer⁷⁹. Perda auditiva neurosensorial é a manifestação mais característica dessa síndrome, sendo causada por inflamação crônica do órgão de Corti, com atrofia do nervo coclear⁷⁹. Outros achados menos comuns incluem aftas orais e genitais, cistinúria e iciose, dor abdominal recorrente e hematúria microscópica^{8,79}. Amiloidose secundária é frequente em MWS, podendo ocorrer em

1/3 a 1/4 dos pacientes^{6,75}. O achado de mutação em CIAS1 firma o diagnóstico¹⁸. Outros achados laboratoriais incluem plaquetose, anemia e elevação de reagentes de fase aguda^{61,80}. À semelhança das outras criopirinopatias, inibição do receptor de IL-1 com anakinra é capaz de reverter os achados clínicos, inclusive a perda auditiva^{57,80}. Recentemente foi observada boa resposta clínica e laboratorial com o uso do anticorpo monoclonal humano anti-IL1-beta (canakinumab) em um estudo com 33 pacientes com MWS⁸¹.

Doença inflamatória multissistêmica de início neonatal/ síndrome neurológica, cutânea e articular crônica infantil (NOMID ou síndrome CINCA)

NOMID ou síndrome CINCA (OMIM nº 607115) é o fenótipo mais grave do espectro das criopirinopatias e foi descrita pela primeira vez em 1981, por Prieur & Griscelli⁸². A doença é caracterizada pela tríade de *rash* cutâneo, meningite asséptica crônica e artropatia^{69,82}. As manifestações clínicas de NOMID ou síndrome CINCA surgem nas primeiras semanas de vida, sendo comum aparecerem lesões cutâneas algumas horas após o parto⁶⁹. Os sintomas inflamatórios, como febre, são praticamente contínuos, com períodos de exacerbação, e as crianças apresentam grave retardo de crescimento^{7,69,71}.

Lesões de pele são observadas em quase 100% dos casos⁶⁹. O segundo órgão mais envolvido é o SNC, sendo típica uma meningite asséptica crônica por infiltração leucocitária, causando uma grande variedade de sintomas como irritabilidade crônica, cefaleia, convulsões, hemiplegia transitória e espasticidade de membros inferiores^{69,70}. Se não tratados, cerca de 80% dos pacientes desenvolvem perda auditiva neurosensorial e alterações oculares como conjuntivite, uveíte anterior e posterior, papiledema e atrofia óptica com perda visual^{70,83}. Outros achados incluem retardo do desenvolvimento neuropsicomotor e mental^{8,83}. Os indivíduos com NOMID ou síndrome CINCA apresentam fâcies típica caracterizada por bossa frontal, aumento do perímetro cefálico, e nariz em sela^{69,70}. As Figuras 2A e 2B mostram fâcies característica de três pacientes com NOMID.

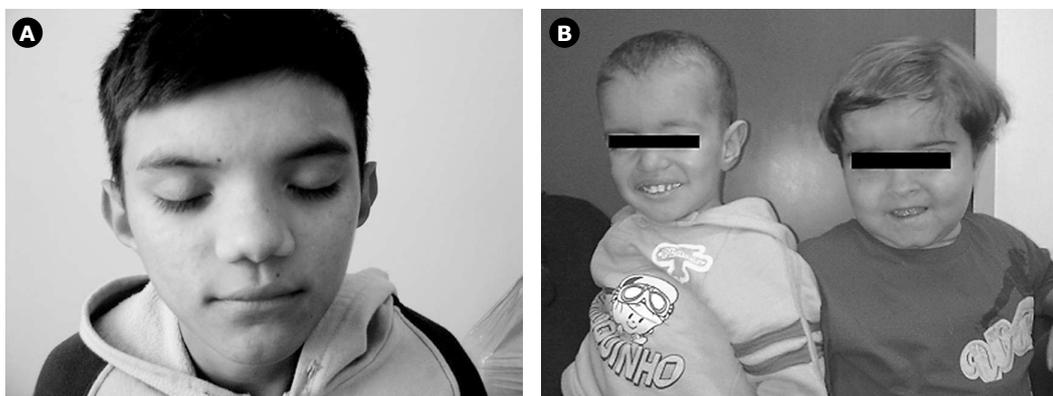


Figura 2 - A) Fâcies característico (nariz em sela) e *rash* urticariforme de paciente com doença inflamatória multissistêmica de início neonatal; B) Fâcies característico (embossamento frontal) de dois pacientes com doença inflamatória multissistêmica de início neonatal

As alterações músculo-esqueléticas em NOMID ou síndrome CINCA podem variar de uma artrite assintomática a artropatia deformante^{8,83}. A maioria dos doentes apresenta epífise e metafise de ossos longos, determinando calcificação epifiseal anormal e crescimento excessivo da cartilagem, com conseqüente encurtamento dos membros e deformidades articulares. Ossificação patelar prematura com crescimento excessivo patelar simétrico é um achado característico da doença^{69,71,84}. Artropatia típica é vista em 50% dos pacientes⁶⁹.

As alterações laboratoriais inespecíficas são as mesmas observadas nas outras SAI e incluem anemia, plaquetose, leucocitose moderada e elevação de provas inflamatórias como VHS e PCR^{8,69}. O diagnóstico de NOMID ou síndrome CINCA depende da correta suspeita clínica e da realização de testes genéticos confirmatórios¹⁸. Contudo, apenas 50% dos pacientes com quadro típico de NOMID ou síndrome CINCA apresentam mutações em CIAS1, sugerindo que outros genes, ainda desconhecidos, também possam estar envolvidos em sua ocorrência⁶⁹.

O prognóstico dos pacientes com NOMID ou síndrome CINCA pode ser reservado, se a doença não for identificada e tratada precocemente. Além das lesões articulares deformantes e das sequelas neurológicas, há um risco elevado de desenvolvimento de amiloidose secundária nos raros pacientes que atingem a idade adulta^{7,85}.

Atualmente, anakinra (um antagonista do receptor de IL-1) é a droga de escolha para o tratamento de NOMID e tem sido amplamente utilizada, conferindo uma melhora expressiva de todas as manifestações da doença e, conseqüentemente, da qualidade de vida dos paciente^{57,69}. Essa medicação não está disponível atualmente no Brasil, e outros agentes anti-IL1 são aguardados no mercado nacional. Corticosteroides e AINH podem aliviar os sintomas gerais, mas não têm eficácia nas lesões articulares ou neurológicas^{8,69}. Talidomida também tem sido utilizada em raros casos, com resultados satisfatórios⁸⁶.

Deficiência de mevalonato-quinase (MKD) ou síndrome de hiperimmunoglobulinemia D com febre periódica (SHID)

SHID (OMIM nº 260920) é transmitida por herança autossômica recessiva e é mais frequentemente diagnosticada no nordeste europeu⁸⁷. Ela é causada por mutações do gene da mevalonato-quinase (MVK), descoberto em 1999⁸⁷. Até o momento, já foram descritas 108 mutações relacionadas à doença, estando distribuídas por todo o gene¹⁸. O gene MVK tem 11 éxons, está localizado no braço longo do cromossomo 12 (12q24) e codifica a mevalonato-quinase (MK), uma enzima com 396 aminoácidos⁸⁷. A maioria dos pacientes apresenta uma combinação de duas mutações diferentes, sendo uma delas, muito frequentemente, a V377I⁸⁷. As mutações associadas à SHID ocasionam redução importante da atividade da MK (1 a 10% da atividade normal), enquanto que mutações que eliminam totalmente sua atividade enzimática causam uma condição conhecida como acidúria mevalônica (AM)^{88,89}. AM é uma entidade rara, caracterizada por febre periódica associada a grave comprometimento do SNC, com retardo

mental, ataxia, miopatia, baixo ganho pômbero-estatural e óbito precoce^{42,89}.

A MK é essencial no funcionamento das vias de síntese dos isoprenoides e do colesterol⁸⁹. Ela catalisa a conversão do ácido mevalônico em ácido 5-fosfato-mevalônico durante a síntese de moléculas como colesterol, vitamina D, ácidos biliares, corticosteroides e isoprenoides não esteroides^{42,89}. Na biossíntese do colesterol, a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, enzima inibida pelas estatinas, converte a HMG-CoA em mevalonato, que sofre então fosforilação a mevalonato-fosfato⁹⁰. Mutações no gene MVK geram um bloqueio nessa via, prevenindo a conversão a mevalonato-fosfato⁹¹. A ausência de um *feedback* negativo, que é naturalmente feito pela formação dos produtos terminais da síntese, levam a um aumento da atividade da HMG-CoA redutase, com acúmulo do ácido mevalônico sérico, tecidual e urinário⁹². Estudos *in vitro* demonstraram que a redução de produtos isoprenoides está relacionada ao aumento da produção de IL1-beta⁹³. Recentemente, também foi demonstrado, *in vitro*, que a inibição da MK determina aumento de IL1-beta através da ativação da caspase-1, enzima necessária para a geração da forma ativa da IL1-beta⁹⁴. Altos níveis de imunoglobulina D (IgD)³¹ são característicos da síndrome, porém, não parecem estar relacionados à gravidade ou fisiopatologia da SHID⁹⁵.

Na MKD, os episódios de febre iniciam-se mais frequentemente no primeiro ano de vida, duram de 3 a 7 dias e recorrem a cada 4 a 6 semanas⁸. Os intervalos entre as crises, entretanto, podem variar entre os pacientes e no próprio indivíduo⁹⁶. Os episódios febris recorrem por muitos anos, com uma frequência maior na infância e adolescência, mas podem permanecer ausentes por meses a anos^{96,97}. As crises podem ser desencadeadas por vacinação, traumas, cirurgias ou estresse, e são caracterizadas por febre elevada precedida de calafrios em 76% dos pacientes^{7,8}. A linfadenopatia é uma manifestação muito comum (94%), sendo principalmente de cadeia cervical, bilateral e dolorosa^{33,96}. Dor abdominal também é um sintoma frequente (72%), podendo ser acompanhada de vômitos (56%) e/ou diarreia (82%)^{96,98}. Os pacientes também apresentam comumente cefaleia (52%) e esplenomegalia e, menos frequentemente, hepatomegalia⁹⁶. Cerca de 80% dos pacientes apresentam poliartralgia, e 68% cursam com artrite não erosiva de grandes articulações, especialmente joelhos e tornozelos^{8,96}. A artrite é usualmente poliarticular e simétrica^{8,96}. Mais de 82% dos pacientes apresentam lesões cutâneas difusas, que podem ser maculopapulares eritematosas, urticariformes, nódulos eritematosos, petéquias ou lesões purpúricas^{88,99}. Os pacientes raramente apresentam serosites ou mialgias e uma minoria dos pacientes apresenta úlceras orais ou vaginais⁸. Evolução para amiloidose é rara, tendo sido descrita em apenas quatro pacientes até o momento¹⁰⁰⁻¹⁰². O primeiro caso de síndrome de ativação macrofágica em um paciente com MKD também foi recentemente relatado¹⁰³.

Durante os episódios febris, podem ocorrer elevação súbita das provas de fase aguda, como leucocitose e neutrofilia, e altos níveis de VHS, PCR e SAA⁶. A dosagem de mevalonato urinário durante as crises pode ser útil, especialmente em pacientes com níveis normais de IgD⁹⁰.

Os níveis de IgD são persistentemente elevados (≥ 100 U/mL) na maioria dos pacientes, e mais de 80% dos pacientes apresentam, concomitantemente, níveis aumentados de imunoglobulina A (≥ 260 mg/dL)^{90,104}. Entretanto, pacientes com essa doença, principalmente crianças abaixo de 3 anos, podem apresentar concentrações normais de IgD^{8,95}. Além disso, elevação dos níveis de IgD não é específica para SHID, pois é observada em outras doenças inflamatórias como FFM e TRAPS⁹⁵. Nessas condições, porém, as concentrações de IgD não ultrapassam 100 U/mL, como ocorre na SHID^{6,95}. O valor da elevação de IgD para o diagnóstico de MKD foi determinado em um estudo que incluiu 50 pacientes com o fenótipo da doença⁹⁵. Foi evidenciada sensibilidade de 79%, especificidade de 27%, valor preditivo positivo de 50% e valor preditivo negativo de 58% da dosagem sérica de IgD para o diagnóstico de MKD. Adicionalmente, cinco pacientes com mutação em MVK apresentaram níveis normais da imunoglobulina⁹⁵.

O diagnóstico de certeza da MKD é definido pelo encontro de mutações em MVK¹⁸. No entanto, a presença de um fenótipo clínico compatível, aliado a elevadas concentrações séricas de IgD e ácido mevalônico urinário, pode sugerir a doença^{6,95}. Para auxílio diagnóstico, critérios clínicos para investigação de MKD em pacientes com febre recorrente foram elaborados¹⁰⁵. Foi proposto que o *screening* genético para MKD em indivíduos com febre recorrente seja realizado apenas naqueles com idade de início da doença abaixo de 5 anos de idade, ou naqueles com artralgia e duração da febre periódica menor do que 14 dias. O uso desses critérios evitaria uma investigação molecular desnecessária¹⁰⁵.

A maioria das terapias usuais, como AINH, corticosteroides, imunoglobulina endovenosa, colchicina e talidomida, é ineficaz no controle da SHID²⁸. O envolvimento da MK na via de síntese do colesterol incentivou o início do uso das estatinas no tratamento da MKD, tendo sido demonstrada a eficácia do inibidor de HMG-CoA-redutase (sinvastatina) em 5/6 dos pacientes com MKD¹⁰⁶. O uso de etanercepte e anakinra também tem sido relatado em casos refratários às terapias anteriores¹⁰⁷⁻¹¹³.

Artrite granulomatosa pediátrica (AGP)

AGP (OMIM nº 186580) é o termo aplicado a duas doenças com o mesmo fenótipo clínico: síndrome de Blau, uma condição familiar, e sarcoidose de início precoce, uma condição esporádica¹¹⁴. A AGP tem herança autossômica dominante e é causada por mutações no gene NOD2, também conhecido como CARD15, localizado no cromossomo 16¹⁸. O gene codifica a proteína NOD2, que é um membro da família NOD-LRR de receptores reconhecedores de patógenos, sendo estruturalmente muito semelhante à criopirina^{42,115}.

Mutações em NOD2 são encontradas em 50 a 90% dos pacientes que apresentam a tríade clássica de artrite, dermatite e uveíte¹¹⁶. Até o momento, foram descritas 15 mutações relacionadas à doença, localizadas principalmente no domínio NOD¹⁸. Interessantemente, mutações no domínio *leucin rich repeats* (LRR) da NOD2 estão relacionadas à doença de Crohn^{18,117}. A NOD2 é considerada um

sensor citoplasmático para componentes patogênicos, de forma semelhante aos *toll-like receptors*, e o estímulo da NOD2 pode resultar na ativação das vias do *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B) e *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), determinando a produção de citocinas envolvidas na resposta imune inata, como IL1-beta e defensinas⁴².

AGP é uma doença caracterizada pela inflamação granulomatosa crônica de olhos, articulações e pele, que se inicia geralmente antes dos 4 anos de idade¹¹⁸. Artrite é observada em 100% dos pacientes, sendo que 96% apresentam poliartrose e 4% apresentam oligoartrite¹¹⁶. Em torno de 40% dos pacientes apresentam tenossinovite hipertrófica e, na maior parte dos casos, o envolvimento articular é simétrico¹¹⁶. Envolvimento ocular é observado em 84% dos pacientes, com um curso crônico e persistente na grande maioria dos casos¹¹⁶. Aproximadamente 25% dos indivíduos apresentam uveíte anterior ou intermediária, e 50% apresentam panuveíte^{116,117}. A maior parte dos indivíduos com uveíte apresenta envolvimento ocular bilateral, 50% dos pacientes desenvolvem catarata, 30% glaucoma e 40% evoluem para perda visual grave¹¹⁶. O exantema típico da AGP é descrito como de coloração marrom e ictiosiforme e é observado em 88% dos pacientes^{116,117}. Achados menos comuns são febre, camptodactilia e neuropatia craniana¹¹⁴. A Figura 3 mostra paciente com AGP e exantema ictiosiforme.



Figura 3 - Exantema ictiosiforme em paciente com sarcoidose de início precoce

Os exames laboratoriais podem evidenciar leucocitose persistente, trombocitose e elevação de VHS e PCR¹¹⁶. Granulomas não caseosos podem ser encontrados em tecido sinovial, pele e fígado^{116,117}. O diagnóstico de certeza só é firmado pelo encontro de mutação em NOD2¹⁸.

O tratamento envolve o uso de AINH em pacientes com quadro clínico leve, enquanto que manifestações mais graves requerem corticoterapia sistêmica^{7,119}. Outros tratamentos

utilizados são metotrexate e ciclosporina, e o uso de imunobiológicos (etanercepte, infliximabe e anakinra) tem sido descrito, principalmente em pacientes com manifestações oculares refratárias^{7,117,119}.

Síndrome de artrite piogênica asséptica, pioderma gangrenoso e acne (síndrome PAPA)

A síndrome PAPA (OMIM nº 604416) é de herança autossômica dominante^{42,120}. Os pacientes acometidos apresentam artrite estéril e deformante, úlceras cutâneas (pioderma gangrenoso) e acne cística extensa¹²⁰. Distintamente às outras SAI, a febre não é o sintoma mais frequente dessa síndrome⁴².

A síndrome PAPA é causada por mutações no gene que codifica a proteína *proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1* (PSTPIP1) e apenas cinco mutações foram descritas até o momento¹⁸. PSTPIP1 tem 416 aminoácidos e é expressa principalmente em neutrófilos⁴². Acredita-se que mutações na PSTPIP1 levem à hiperfosforilação dessa proteína, o que aumentaria a sua força de interação com a pirina, com consequente ativação da produção de IL1-beta, de forma semelhante ao que ocorre na FFM¹²¹.

Síndrome de Majeed

A síndrome de Majeed (OMIM nº 146462), à semelhança da síndrome PAPA, é considerada uma SAI piogênica e tem herança autossômica recessiva¹²². Ela é causada por mutações em LPIN2, gene que codifica a proteína de mesmo nome¹²³. Até o momento foram descritas apenas nove mutações associadas à síndrome¹⁸.

Os pacientes com síndrome de Majeed apresentam osteomielite multifocal recorrente crônica, dermatose neutrofílica e anemia diseritropoética congênita, de início precoce, principalmente no período neonatal¹²⁴. O quadro cutâneo é caracterizado por dermatite pustulosa, porém lesões psoriásicas já foram descritas^{7,124}. A osteomielite pode acometer clavículas, esterno, ossos longos e, menos comumente, mandíbula ou corpos vertebrais^{122,125}. A biópsia óssea é inespecífica e revela infiltrado granulocítico^{123,125}.

Antibióticos são ineficazes no tratamento da síndrome de Majeed^{7,125}. Alguns pacientes podem se beneficiar do uso de medicamentos como AINH, corticosteroides, interferon-gama, bisfosfonatos e agentes anti-TNF⁷.

Deficiência do antagonista do receptor de IL-1 (DIRA)

Foi recentemente descrita uma nova SAI de herança autossômica recessiva, causada por mutações em IL1RN, gene que codifica o antagonista do receptor da IL-1 (IL1Ra)¹²⁶. A síndrome, descrita em 10 pacientes, foi denominada deficiência do antagonista do receptor de IL-1 (DIRA) e é caracterizada por idade de início precoce dos sintomas, mais frequentemente no período neonatal^{126,127}.

Os pacientes com DIRA apresentam dermatite pustulosa e osteomielite multifocal asséptica, com elevação acentuada

de provas inflamatórias^{126,127}. As lesões cutâneas podem variar de lesões pustulosas esparsas à dermatite pustulosa generalizada grave ou lesões ictisioseiformes¹²⁶. A biópsia de pele pode evidenciar infiltrado inflamatório neutrofílico em epiderme e derme, presença de pústulas córneas, acantose e hiperqueratose¹²⁶. Todos os pacientes descritos apresentaram osteomielite, caracterizada clinicamente por dor à manipulação e edema periarticular, e os achados radiológicos mais frequentes foram: alargamento de arcos costais, elevação periosteal de ossos longos e lesões osteolíticas multifocais^{126,127}.

A febre, assim como nas outras síndromes piogênicas (síndromes PAPA e Majeed), não é uma característica marcante dessa SAI, e não estava presente em nenhum dos pacientes relatados^{126,127}. Dois dos 10 pacientes apresentaram pneumopatia intersticial e três foram a óbito antes de intervenção terapêutica (2 meses, 21 meses e 9 anos de idade, respectivamente)^{126,127}.

O tratamento de escolha para DIRA é o ILRa recombinante, anakinra, que determina melhora muito significativa dos sintomas cutâneos e ósseos e da qualidade de vida desses pacientes¹²⁶.

Considerações finais

A última década testemunhou grandes avanços no entendimento da fisiopatologia e características clínicas das SAI¹. A febre periódica causada por essas doenças deve ser diferenciada da febre causada por infecções auto-limitadas em crianças saudáveis, infecções recorrentes em indivíduos imunodeprimidos e da febre causada por doenças autoimunes^{9,10}.

Nas SAI, a febre recorrente não é acompanhada de sintomas respiratórios e não há resposta à antibioticoterapia frequentemente instituída¹⁰. Além disso, é observado bom crescimento pândero-estatural na maioria delas, o que não ocorre, em geral, nos indivíduos com imunodeficiências primárias ou secundárias¹⁰. Adicionalmente, não são encontrados autoanticorpos específicos para doenças autoimunes, uma vez que linfócitos T autorreativos e autoanticorpos circulantes não estão envolvidos na fisiopatologia das SAI^{6,10}. Os sinais e sintomas apresentados nas Tabelas 2 e 3 podem auxiliar como sinais de alerta para direcionar ou excluir o diagnóstico de SAI.

É importante que o pediatra geral reconheça as principais manifestações clínicas das SAI mais prevalentes, pois o encaminhamento ao reumatologista pode permitir um diagnóstico precoce e instituição de tratamento. Nessas síndromes, o seguimento deve incluir determinação do risco e prevenção de amiloidose, principal complicação na maioria dessas doenças, e aconselhamento genético. Terapêuticas específicas como os antagonistas de IL-1, principal citocina envolvida nos sintomas inflamatórios sistêmicos desses pacientes, ainda não estão disponíveis em nosso país. O aumento do reconhecimento das SAI no Brasil também pode ser útil para forçar que essas drogas tornem-se acessíveis aos nossos pacientes, permitindo

Tabela 2 - Sinais e sintomas sugestivos de síndrome autoinflamatória

- Febre recorrente de periodicidade regular ou irregular ou de longo período de evolução (> 6 meses)
- Início e término abruptos dos episódios
- Ausência de sintomas respiratórios
- Curso semelhante em cada episódio
- Intervalo intercrítico assintomático na maioria das síndromes
- Qualidade de vida relacionada à saúde e crescimento pâncreo-estatural normais na maioria das síndromes
- Sintomas músculo-esqueléticos, exantema, dor abdominal, dor torácica, linfonodomegalia cervical, surdez ou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e osteomielite asséptica
- Anemia, leucocitose, plaquetose, elevação de provas de fase aguda
- Autoanticorpos negativos

Tabela 3 - Sinais e sintomas que não sugerem o diagnóstico de uma síndrome autoinflamatória

- Sintomas respiratórios associados à febre
- Resposta clínica favorável à antibioticoterapia
- Qualidade de vida relacionada à saúde e crescimento pâncreo-estatural insatisfatórios, com algumas exceções
- Hepatoesplenomegalia significativa e linfadenopatia generalizada
- Bicitopenia ou pancitopenia e provas de fase aguda normais
- Presença de autoanticorpos específicos para doenças autoimunes

modificar sensivelmente a sua morbimortalidade, principalmente naquelas doenças de início mais precoce e com grande prejuízo à qualidade de vida.

Mais recentemente, constituímos um grupo brasileiro, com participação internacional, para diagnóstico clínico e genético das principais SAI na faixa etária pediátrica. O nosso país é miscigenado e essas doenças são possivelmente subdiagnosticadas, sendo necessário o seu reconhecimento para instituição de tratamento individualizado^{43,71,128,129}.

Conclusões

As SAI são causadas por defeitos monogênicos em proteínas da imunidade inata e são caracterizadas clinicamente por sintomas inflamatórios sistêmicos recorrentes ou contínuos. As principais doenças que devem ser reconhecidas pelo pediatra e encaminhadas preferencialmente ao reumatologista pediátrico são: FFM; TRAPS; criopirinopatias – NOMID ou CINCA, MWS e FCAS; MKD; síndrome PAPA; síndrome de Majeed; e DIRA.

Agradecimentos

Este estudo teve apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (*Grant* 0568/09 para CAAS). Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ (*Grant* 300248/2008-3 para CAAS).

Referências

1. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. *Horror aut inflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease* (*). *Annu Rev Immunol*. 2009;27:621-68.
2. Cantarini L, Lucherini OM, Cimaz R, Baldari CT, Bellisai F, Rossi Paccani S, et al. *Idiopathic recurrent pericarditis refractory to colchicine treatment can reveal tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22:1051-8.
3. French FMF Consortium. *A candidate gene for familial Mediterranean fever*. *Nat Genet*. 1997;17:25-31.
4. *Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever*. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997;90:797-807.

5. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies; Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, et al. **Primary immunodeficiencies: 2009 update.** *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1161-78.
6. Kastner DL. **Hereditary periodic fever syndromes.** *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005;74-81.
7. Glaser RL, Goldbach-Mansky R. **The spectrum of monogenic autoinflammatory syndromes: understanding disease mechanisms and use of targeted therapies.** *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008;8:288-98.
8. Padeh S. **Periodic fever syndromes.** *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:577-609.
9. Long SS. **Periodic fever.** *Adv Exp Med Biol.* 2005;568:101-15.
10. Long SS. **Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist.** *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:811-35.
11. Ozen S, Hoffman HM, Frenkel J, Kastner D. **Familial Mediterranean fever (FMF) and beyond: a new horizon. Fourth International Congress on the Systemic Autoinflammatory Diseases held in Bethesda, USA, 6-10 November 2005.** *Ann Rheum Dis.* 2006;65:961-4.
12. Toutou I, Koné-Paut I. **Autoinflammatory diseases.** *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:811-29.
13. Janeway TC, Monsenthal Ho. **An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism.** *Trans Ass Am Phys.* 1908;23:504-18.
14. Siegal S. **Benign paroxysmal peritonitis.** *Ann Intern Med.* 1945;23:1-21.
15. Chae JJ, Aksentjevich I, Kastner DL. **Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy.** *Br J Haematol.* 2009;146:467-78.
16. Fonnesu C, Cerquaglia C, Gioviale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, et al. **Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management.** *Joint Bone Spine.* 2009;76:227-33.
17. Onen F. **Familial Mediterranean fever.** *Rheumatol Int.* 2006;26:489-96.
18. Toutou I. **Infevers: an online database for autoinflammatory mutations.** January 2010. [homepage] <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>.
19. Bakkaloglu A. **Familial Mediterranean fever.** *Pediatr Nephrol.* 2003;18:853-9.
20. Notaricola C, Didelot MN, Koné-Paut I, Seguret F, Demaille J, Toutou I. **Reduced MEFV messenger RNA expression in patients with familial Mediterranean fever.** *Arthritis Rheum.* 2002;46:2785-93.
21. Stojanov S, Kastner DL. **Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment.** *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:586-99.
22. Martinon F, Burns K, Tschopp J. **The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta.** *Mol Cell.* 2002;10:417-26.
23. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. **The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:9982-7.
24. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer HD, et al. **The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing.** *Cell Death Differ.* 2007;14:1457-66.
25. Simon A, van der Meer JW, Drenth JP. **Familial Mediterranean fever--a not so unusual cause of abdominal pain.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:199-213.
26. Younes M, Kahn MF, Meyer O. **Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases.** *Joint Bone Spine.* 2002;69:560-5.
27. Yao Q, Furst DE. **Autoinflammatory diseases: an update of clinical and genetic aspects.** *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:946-51.
28. Hoffman HM, Simon A. **Recurrent febrile syndromes: what a rheumatologist needs to know.** *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:249-56.
29. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. **Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever.** *J Rheumatol.* 1994;21:1708-9.
30. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. **Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF).** *QJM.* 1997;90:643-7.
31. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. **Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever.** *Arthritis Rheum.* 1997;40:1879-85.
32. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, Aktay N, Cakar N, Duzova A, et al. **A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood.** *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:395-8.
33. Drenth JP, Powell RJ. **Hyper-IgD syndrome and familial Hibernian fever are true periodic fever syndromes.** *J Pediatr.* 2000;137:438-9.
34. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. **Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study.** *Medicine (Baltimore).* 2005;84:1-11.
35. Ben-Chetrit E, Levy M. **Colchicine: 1998 update.** *Semin Arthritis Rheum.* 1998;28:48-59.
36. Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Yuksel S, Ekim M. **The expanded clinical spectrum of familial Mediterranean fever.** *Clin Rheumatol.* 2007;26:1557-60.
37. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R, et al. **Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization.** *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:273-82.
38. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ozturk MA, Ertelci I, Kiraz S. **The efficacy of continuous interferon alpha administration as an adjunctive agent to colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients.** *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:S41-4.
39. Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. **Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient.** *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:S43-4.
40. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H. **Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents.** *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:S99-103.
41. McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. **Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes.** *Cell.* 1999;97:133-44.
42. Simon A, van der Meer JW. **Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292:R86-98.
43. Jesus AA, Oliveira JB, Aksentjevich I, Fujihira E, Carneiro-Sampaio MM, Duarte AJ, 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.
44. Lobito AA, Kimberley FC, Muppidi JR, Komarow H, Jackson AJ, Hull KM, et al. **Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS).** *Blood.* 2006;108:1320-7.
45. Ryan JG, Goldbach-Mansky R. **The spectrum of autoinflammatory diseases: recent bench to bedside observations.** *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:66-75.
46. D'Osualdo A, Ferlito F, Prigione I, Obici L, Meini A, Zulian F, et al. **Neutrophils from patients with TNFRSF1A mutations display resistance to tumor necrosis factor-induced apoptosis: pathogenetic and clinical implications.** *Arthritis Rheum.* 2006;54:998-1008.

47. Haas SL, Lohse P, Schmitt WH, Hildenbrand R, Karaorman M, Singer MV, et al. Severe TNF receptor-associated periodic syndrome due to 2 TNFRSF1A mutations including a new F60V substitution. *Gastroenterology*. 2006;130:172-8.
48. Stojanov S, McDermott MF. The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts. *Expert Rev Mol Med*. 2005;7:1-18.
49. Minden K, Aganna E, McDermott MF, Zink A. Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS) with central nervous system involvement. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1356-7.
50. Kallinich T, Haffner D, Rudolph B, Schindler R, Canaan-Kuhl S, Keitzer R, et al. "Periodic fever" without fever: two cases of non-febrile TRAPS with mutations in the TNFRSF1A gene presenting with episodes of inflammation or monosymptomatic amyloidosis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:958-60.
51. Morbach H, Richl P, Stojanov S, Lohse P, Girschick HJ. Tumour necrosis factor receptor 1-associated periodic syndrome without fever: cytokine profile before and during etanercept treatment. *Rheumatol Int*. 2009;30:207-12.
52. Trubenbach J, Wildhardt G, Niebel J, Hawle H, Steinberger D. A monoallelic double mutation as a cause for TNF receptor-associated periodic fever syndrome. *Rheumatol Int*. 2010;30:805-9.
53. Dodé C, André M, Bienvenu T, Hausfater P, Pêcheux C, Bienvenu J, et al. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2181-8.
54. Hull KM, Shoham N, Chae JJ, Aksentjevich I, Kastner DL. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:61-9.
55. Jacobelli S, André M, Alexandra JF, Dodé C, Papo T. Failure of anti-TNF therapy in TNF Receptor 1-Associated Periodic Syndrome (TRAPS). *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1211-2.
56. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federici S, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1516-20.
57. Goldbach-Mansky R. Blocking interleukin-1 in rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1182:111-23.
58. Sacré K, Brihaye B, Lidove O, Papo T, Pocard MA, Cuisset L, et al. Dramatic improvement following interleukin 1beta blockade in tumor necrosis factor receptor-1-associated syndrome (TRAPS) resistant to anti-TNF-alpha therapy. *J Rheumatol*. 2008;35:357-8.
59. Nedjai B, Hitman GA, Quillinan N, Coughlan RJ, Church L, McDermott MF, et al. Proinflammatory action of the antiinflammatory drug infliximab in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2009;60:619-25.
60. Aksentjevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3340-8.
61. Aksentjevich I, D Putnam C, Remmers EF, Mueller JL, Le J, Kolodner RD, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1273-85.
62. Arostegui JI, Aldea A, Modesto C, Rua MJ, Arguelles F, Gonzalez-Ensenat MA, et al. Clinical and genetic heterogeneity among Spanish patients with recurrent autoinflammatory syndromes associated with the CIAS1/PYPAF1/NALP3 gene. *Arthritis Rheum*. 2004;50:4045-50.
63. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*. 2001;29:301-5.
64. Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity*. 2004;20:319-25.
65. Mariathasan S, Monack DM. Inflammasome adaptors and sensors: intracellular regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:31-40.
66. Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, McBride J, O'Rourke K, Roose-Girma M, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature*. 2006;440:228-32.
67. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440:237-41.
68. Sutterwala FS, Ogura Y, Flavell RA. The inflammasome in pathogen recognition and inflammation. *J Leukoc Biol*. 2007;82:259-64.
69. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med*. 2006;355:581-92.
70. Neven B, Prieur AM, Quartier dit Maire P; Medscape. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4:481-9.
71. Jesus AA, Silva CA, Segundo GR, Aksentjevich I, Fujihira E, Watanabe M, 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.
72. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:615-20.
73. Stych B, Dobrovolsky D. Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1577-82.
74. Porksen G, Lohse P, Rosen-Wolff A, Heyden S, Forster T, Wendisch J, et al. Periodic fever, mild arthralgias, and reversible moderate and severe organ inflammation associated with the V198M mutation in the CIAS1 gene in three German patients--expanding phenotype of CIAS1 related autoinflammatory syndrome. *Eur J Haematol*. 2004;73:123-7.
75. Rigante D. Autoinflammatory syndromes behind the scenes of recurrent fevers in children. *Med Sci Monit*. 2009;15:RA179-87.
76. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2443-52.
77. Gandhi C, Healy C, Wanderer AA, Hoffman HM. Familial atypical cold urticaria: description of a new hereditary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1245-50.
78. Muckle TJ, Wells. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med*. 1962;31:235-48.
79. Dode C, Le Du N, Cuisset L, Letourneur F, Berthelot JM, Vaudour G, et al. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet*. 2002;70:1498-506.
80. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum*. 2004;50:607-12.
81. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360:2416-25.
82. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J Pediatr*. 1981;99:79-83.

83. Prieur A Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet.* 1999;22:178-81.
84. Drenth JP, van der Meer JW. *Hereditary periodic fever.* *N Engl J Med.* 2001;345:1748-57.
85. Simon A, Kremer HP, Wevers RA, Scheffer H, De Jong JG, Van Der Meer JW, et al. *Mevalonate kinase deficiency: Evidence for a phenotypic continuum.* *Neurology.* 2004;62:994-7.
86. Buhaescu I, Izzedine H. *Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications.* *Clin Biochem.* 2007;40:575-84.
87. Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, et al. *Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome.* *Nat Genet.* 1999;22:175-7.
88. McTaggart SJ. *Isoprenylated proteins.* *Cell Mol Life Sci.* 2006;63:255-67.
89. Prieur AM. *A recently recognised chronic inflammatory disease of early onset characterised by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy.* *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:103-6.
90. Naka em, Leme LM, Quilião ME. *Síndrome CINCA: um diagnóstico diferencial da artrite idiopática juvenil.* *Rev Bras Reumatol.* 2007;47:309-14.
91. Lachmann HJ, Hawkins PN. *Developments in the scientific and clinical understanding of autoinflammatory disorders.* *Arthritis Res Ther.* 2009;11:212.
92. Kallinich T, Hoffman HM, Roth J, Keitzer R. *The clinical course of a child with CINCA/NOMID syndrome improved during and after treatment with thalidomide.* *Scand J Rheumatol.* 2005;34:246-9.
93. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JG, et al. Frenkel J, Rijkers GT, Mandey SH, Buurman SW, Houten SM, Wanders RJ, et al. *Lack of isoprenoid products raises ex vivo interleukin-1beta secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome.* *Arthritis Rheum.* 2002;46:2794-803.
94. Normand S, Massonnet B, Delwail A, Favot L, Cuisset L, Grateau G, et al. *Specific increase in caspase-1 activity and secretion of IL-1 family cytokines: a putative link between mevalonate kinase deficiency and inflammation.* *Eur Cytokine Netw.* 2009;20:101-7.
95. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland MO, Delpech M, Grateau G, et al. *Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome.* *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1597-600.
96. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. *Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients.* International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore).* 1994;73:133-44.
97. Haas D, Hoffmann GF. *Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome.* *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:13.
98. Gattorno M, Sormani MP, D'Ossualdo A, Pelagatti MA, Caroli F, Federici S, et al. *A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children.* *Arthritis Rheum.* 2008;58:1823-32.
99. Drenth JP, Boom BW, Toonstra J, Van der Meer JW. *Cutaneous manifestations and histologic findings in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome.* International Hyper IgD Study Group. *Arch Dermatol.* 1994;130:59-65.
100. Lachmann HJ, Goodman HJ, Andrews PA, Gallagher H, Marsh J, Breuer S, et al. *AA amyloidosis complicating hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome: a report of two cases.* *Arthritis Rheum.* 2006;54:2010-4.
101. Obici L, Manno C, Muda AO, Picco P, D'Ossualdo A, Palladini G, et al. *First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome.* *Arthritis Rheum.* 2004;50:2966-9.
102. Siewert R, Ferber J, Horstmann RD, Specker C, Heering PJ, Timmann C. *Hereditary periodic fever with systemic amyloidosis: is hyper-IgD syndrome really a benign disease?* *Am J Kidney Dis.* 2006;48:e41-5.
103. Rigante D, Capoluongo E, Bertoni B, Ansuini V, Chiaretti A, Piastra M, et al. *First report of macrophage activation syndrome in hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome.* *Arthritis Rheum.* 2007;56:658-61.
104. Saulsbury FT. *Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS) in a child with normal serum IgD, but increased serum IgA concentration.* *J Pediatr.* 2003;143:127-9.
105. Steichen O, van der Hilst J, Simon A, Cuisset L, Grateau G. *A clinical criterion to exclude the hyperimmunoglobulin D syndrome (mild mevalonate kinase deficiency) in patients with recurrent fever.* *J Rheumatol.* 2009;36:1677-81.
106. Simon A, Drewe E, van der Meer JW, Powell RJ, Kelley RI, Stalenhoef AF, et al. *Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome.* *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75:476-83.
107. Bodar EJ, van der Hilst JC, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A. *Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model.* *Neth J Med.* 2005;63:260-4.
108. Cailliez M, Garaix F, Rousset-Rouviere C, Bruno D, Kone-Paut I, Sarles J, et al. *Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinaemia D syndrome-associated febrile crisis.* *J Inher Metab Dis.* 2006;29:763.
109. Demirkaya E, Caglar MK, Waterham HR, Topaloglu R, Ozen S. *A patient with hyper-IgD syndrome responding to anti-TNF treatment.* *Clin Rheumatol.* 2007;26:1757-9.
110. Nevyjel M, Pontillo A, Calligaris L, Tommasini A, D'Ossualdo A, Waterham HR, et al. *Diagnostics and therapeutic insights in a severe case of mevalonate kinase deficiency.* *Pediatrics.* 2007;119:e523-7.
111. Rigante D, Ansuini V, Bertoni B, Pugliese AL, Avallone L, Federico G, et al. *Treatment with anakinra in the hyperimmunoglobulinemia D/periodic fever syndrome.* *Rheumatol Int.* 2006;27:97-100.
112. Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, Dean JA, Kelley RI, Kastner DL. *Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome.* *Arthritis Rheum.* 2003;48:2645-51.
113. Topaloglu R, Ayaz NA, Waterham HR, Yuce A, Gumruk F, Sanal O. *Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome: treatment with etanercept and follow-up.* *Clin Rheumatol.* 2008;27:1317-20.
114. Rose CD, Arostegui JI, Martin TM, Espada G, Scalzi L, Yague J, et al. *NOD2-associated pediatric granulomatous arthritis, an expanding phenotype: study of an international registry and a national cohort in Spain.* *Arthritis Rheum.* 2009;60:1797-803.
115. Alonso D, Elgart GW, Schachner LA. *Blau syndrome: a new kindred.* *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:299-302.
116. Rose CD, Wouters CH, Meiorin S, Doyle TM, Davey MP, Rosenbaum JT, et al. *Pediatric granulomatous arthritis: an international registry.* *Arthritis Rheum.* 2006;54:3337-44.
117. Arostegui JI, Arnal C, Merino R, Modesto C, Antonia Carballo M, Moreno P, et al. *NOD2 gene-associated pediatric granulomatous arthritis: clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort.* *Arthritis Rheum.* 2007;56:3805-13.
118. Blau EB. *Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash.* *J Pediatr.* 1985;107:689-93.
119. Becker ML, Rose CD. *Blau syndrome and related genetic disorders causing childhood arthritis.* *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7:427-33.
120. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, Lindor NM, Veile R, Bashardes S, et al. *Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder.* *Hum Mol Genet.* 2002;11:961-9.

121. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, Hull KM, Wood G, Wise CA, et al. [Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway.](#) Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:13501-6.
122. Ferguson PJ, El-Shanti HI. [Autoinflammatory bone disorders.](#) Curr Opin Rheumatol. 2007;19:492-8.
123. Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, Ochoa L, Leal SM, Pelet A, et al. [Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia \(Majeed syndrome\).](#) J Med Genet. 2005;42:551-7.
124. El-Shanti HI, Ferguson PJ. [Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a concise review and genetic update.](#) Clin Orthop Relat Res. 2007 Sep;462:11-9.
125. Majeed HA, Al-Tarawna M, El-Shanti H, Kamel B, Al-Khalaileh F. [The syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia. Report of a new family and a review.](#) Eur J Pediatr. 2001;160:705-10.
126. Aksentjevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, Frenkel J, van Royen-Kerkhoff A, et al. [An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist.](#) N Engl J Med. 2009;360:2426-37.
127. Reddy S, Jia S, Geoffrey R, Lorier R, Suchi M, Broeckel U, et al. [An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus.](#) N Engl J Med. 2009;360:2438-44.
128. Matos TC, Terreri MT, Petry DG, Barbosa CM, Len CA, Hilario MO. [Autoinflammatory syndromes: report on three cases.](#) Sao Paulo Med J. 2009;127:314-6.
129. Jesus AA OJ, Terreri MT, Hilario MO, Carneiro-Sampaio M, Silva CA. [Síndromes hereditárias de febre periódica - Um desafio para o reumatologista.](#) Rev Paulista Reumatol. 2010. In press

Correspondência:
Clovis Artur Almeida Silva
Rua Araioses, 152/81, Vila Madalena
CEP 05442-010 - São Paulo, SP
Tel.: (11) 3069.8563
Fax: (11) 3069.8503
E-mail: clovis.silva@icr.usp.br