

SÍNDROMES AUTO-INFLAMATÓRIAS

J.A. Melo Gomes*, Sónia Melo Gomes**, Marta Conde***

Resumo

As síndromes auto-inflamatórias são constituídas por um grupo heterogéneo de patologias isoladas e caracterizadas ao longo dos últimos 15 anos, graças aos avanços marcados no conhecimento do genoma humano e ao desenvolvimento de técnicas laboratoriais que permitiram identificar, de forma segura e reprodutível, os genes responsáveis pelas várias doenças incluídas sob esta designação comum.

Em todas estas doenças e síndromes existem episódios recorrentes de febre e inflamação, localizada ou sistémica, sem o envolvimento de agentes infecciosos ou quaisquer tipo de mecanismos auto-ímunes.

Neste trabalho, além da elaboração de uma classificação possível das síndromes auto-inflamatórias, dedicaremos especial atenção às síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS), que podem constituir importante causa de diagnóstico diferencial com a forma sistémica de artrite idiopática juvenil (AIJ), com a qual partilham numerosas características clínicas comuns.

Palavras-chave: Síndromes Auto-inflamatórias; Imunidade Inata; Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS).

Abstract

Autoinflammatory syndromes (AIS) are a heterogeneous group of congenital diseases characterized by the presence of recurrent episodes of fever and

local or generalized inflammation, in the absence of infectious agents, detectable auto-antibodies or antigen-specific autoreactive T-cells.

These diseases have been much better understood during the past 15 years, mainly due to the marked advances of the Human Genome Project and its implications in the identification and characterization of genetic mutations.

In this paper we make a revision of the classification of AIS and focus our attention specially on the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), in particular the CINCA syndrome that shares many clinical characteristics with juvenile idiopathic arthritis.

Keywords: Autoinflammatory Syndromes; Innate Immunity; Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS).

As síndromes auto-inflamatórias são um conjunto de patologias caracterizados por episódios recorrentes de febre e inflamação localizada ou sistémica, sem envolvimento de agentes infecciosos, mecanismos autoimunes ou linfócitos T autoreativos^{1,2}. Após a classificação inicial que incluía apenas as síndromes autoinflamatórias com transmissão familiar, várias outras patologias foram entretanto incluídas sob a mesma denominação *autoinflamatória* incluindo outras doenças de transmissão Mendeliana¹.

Uma classificação possível das síndromes auto-inflamatórias é apresentada na Tabela I.

Síndromes Auto-Inflamatórias Hereditárias

As síndromes auto-inflamatórias hereditárias²⁻¹² compreendem um grupo de doenças caracterizadas por episódios recorrentes de febre e inflamação sistémica, na ausência de causas infecciosas, neoplásicas ou auto-ímunes⁵, que estão relacionadas com mutações de genes implicados na resposta inflamatória e na apoptose.

*Reumatologista. Assistente Graduado de Reumatologia do Instituto Português de Reumatologia

Responsável pela consulta de Reumatologia Infantil, do Adolescente e do Adulto jovem do IPR, Lisboa

**Interna do Internato Complementar de Pediatria do Centro Hospitalar das Caldas da Rainha

***Assistente Hospitalar de Pediatria do Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

Tabela I. Síndromes Auto-Inflamatórias. Adaptado de Kastner DL¹

Síndromes	Transmissão	Genes e Factores de Risco
Síndromes de febre periódica hereditários		
Febre Mediterrânica Familiar (FMF)	AR	MEFV
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	AD	TNFRSF1A
Síndrome Hiper IgD com febre periódica (HIDS)	AR	MVK
Síndrome autoinflamatório ao frio familiar (FCAS)	AD	CIAS1/NALP3/PAFI
Síndrome Muckle-Wells (MWS)	AD	CIAS1/NALP3/PAFI
Chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome (CINCA)	Esporádico e AD	CIAS1/NALP3/PAFI
DIRA Deficiência do Antagonista do Recptor da IL-1	AR	
Síndromes Febris Idiopáticas		
Síndrome de febre periódica, aftas, faringite e adenopatias (PFAPA)	Não familiar	–
Artrite Idiopática Juvenil-Sistémica (AIJ-S)	Complexa	Polimorfismos IL-6, MIF
Doença de Still do adulto	Não familiar	–
Doenças Granulomatosas		
Doença de Chron	Complexa	NOD2/CARD15, ABCB1 (Ala893)
Síndrome de Blau	AD	NOD2/CARD15
Sarcoidose de início precoce	Esporádica e AD	NOD2/CARD15
Doenças Piodérmicas		
Síndrome de artrite piodérmica, pioderma gangrenoso e acne (PAPA)	AD	PSTPI1
Osteomielite crónica recorrente multifocal	Esporádica, AR	LPIN (associado Síndrome de Majeed); PSTPIP2(?)
Síndrome de sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte (SAPHO)	Não familiar	–
Doenças com Hemofagocitose		
Linfocitose hemofagocítica primária	AR	PFR1, RAB27A
Síndrome de activação macrofágica (MAS)	Não familiar	Doenças reumatológicas pediátricas
Doenças do Complemento		
Angioedema hereditário	AD	C1NH
Síndromes Vasculíticas		
Doença de Behçet	Complexa	HLA-B51

AR: autossómico recessivo; AD: autossómico dominante.

Mutações em cinco genes diferentes dão origem aos síndromes auto-inflamatórios hereditários actualmente descritos: Febre Mediterrânica Familiar (FMF), Síndrome Hiper-IgD (HIDS), Síndrome periódica associada ao receptor do TNF (TRAPS), Síndrome de Urticária familiar ao frio, Síndrome de Muckle-Wells (MWS), Síndrome de CINCA (Síndrome Crónica Infantil Neurológica Cutânea e Articular) e Síndrome de PAPA (Artrite Piodérmica, Pioderma gangrenoso, Acne).

Apesar de apresentarem um curso semelhante

com episódios recorrentes de inflamação sistémica, distinguem-se entre si por variações na clínica, por mutações genéticas específicas e pelo modo de transmissão hereditária¹¹ indicadas na Tabela I. As opções terapêuticas para cada um destes síndromes também são diferentes.

O diagnóstico diferencial é feito através de um exame clínico exaustivo seguido da análise genética específica para a síndrome (ou síndromes) mais provável⁸. No que diz respeito a outros grupos nosológicos, é importante excluir a patologia

inflamatória crónica, neoplasia e infecção. As características clínicas, genéticas e a súmula breve da terapêutica destas síndromes encontram-se indicadas na Tabela II.

Febre Mediterrânica Familiar (FMF)

A FMF é uma doença de transmissão autossómica recessiva, frequente em populações da bacia mediterrânica, nomeadamente judeus sefarditas, turcos e descendentes de árabes. O gene envolvido, MEFV, codifica uma proteína denominada pirina ou marenostina².

Esta doença é caracterizada por episódios recorrentes de febre e serosite (peritonite, pleurite ou artrite) de início súbito e curta duração, entre 6 horas a 4 dias.

As manifestações mais frequentes são a dor abdominal, geralmente muito intensa e acompanhada de prostração, com ou sem sinais de peritonite franca (sendo frequente a dor à descompressão na palpação abdominal), as artralguas, as artrites e a dor torácica como manifestação de pleurite. As alterações cutâneas são características: rash erisipelóide nos pés e zona pré-tibial. O envolvimento de outras serosas, com pericardite ou inflamação do escroto é pouco comum.

Análiticamente há leucocitose, aumento da Proteína C-reativa, do fibrinogénio e da proteína amiloide A sérica.

O tratamento com colchicina é eficaz na prevenção das crises, diminuindo a sua frequência e também na redução da probabilidade de aparecimento de amiloidose, que é a complicação mais grave e temível desta doença⁶. O diagnóstico pre-

coce e a adesão à terapêutica com colchicina são os aspectos fundamentais para o correcto tratamento da FMF e a prevenção da amiloidose secundária, invariavelmente fatal.

TRAPS – Síndrome periódica associada ao receptor do TNF («TNF Receptor Associated Periodic Syndrome»)

É causado por mutações no gene TNFRSF1A e apresenta uma transmissão autossómica dominante⁵. Os dados clínicos mais úteis para distinguir esta síndrome das outras febres periódicas são o carácter prolongado dos episódios febris, que podem chegar a ter várias semanas de duração, a conjuntivite e as mialgias localizadas⁴. Outros sinais e sintomas frequentes são a dor abdominal, o exantema macular eritematoso com placas de edema e as artralguas.

A avaliação laboratorial na crise revela neutrofilia, aumento da PCR e estimulação policlonal de imunoglobulinas, em especial IgA mas também IgD.

O tratamento passa por corticoides em altas doses, podendo ser útil terapêutica com etanercept¹¹.

Síndrome Hiper-IgD (HIDS – «Hyper IgD Syndrome»)

O gene implicado é o da mevalonatinase, enzima que nestes doentes apresenta uma actividade de 5 a 15% do normal. O modo de transmissão é autossómico recessivo. Esta doença caracteriza-se por episódios de febre recorrentes, que geralmente se iniciam no primeiro ano de vida, com cerca de 4-6 dias de duração, aos quais se segue uma diminuição gradual da febre. Os episódios febris tendem a recorrer a cada 4-6 semanas e podem ser de-

Tabela II. Bases para o Diagnóstico Diferencial entre síndrome de CINCA e AIJ Sistémica – a itálico encontram-se as características que favorecem o diagnóstico respectivo.

Artrite Idiopática Juvenil Sistémica	Síndrome de CINCA
<ul style="list-style-type: none"> • Febre alta intermitente • Exantema após início • Organomegalia • Poliartrite grave (>50%) • Uveíte excepcional • Amiloidose secundária 	<ul style="list-style-type: none"> • Febre alta intermitente • Exantema <i>neonatal</i> • Organomegalia • Artrite menos importante • Deformação das rótulas • Uveíte <i>crónica frequente</i> • Surdez <i>neuro-sensorial</i> • Cefaleias <i>recorrentes</i> • Meningite <i>asséptica</i> • Atraso <i>mental possível</i> • Amiloidose secundária

sencadeados por vacinações, traumatismos mínimos, cirurgias ou stress⁵.

A clínica engloba adenopatias cervicais, dor abdominal, vômitos e diarreia. As manifestações cutâneas e articulares (artralgias ou artrites de grandes articulações, exantema maculo-papular eritematoso ou purpura peteiquial) quando presentes, desaparecem lentamente após a resolução da crise.

A associação do quadro clínico característico a duas determinações de IgD superiores a 100U/ml com um mês de intervalo, permite fazer o diagnóstico presuntivo⁶.

Até à data não existe tratamento específico para o HIDS. Estão descritos casos pontuais de melhoria com a administração de corticoides, Imunoglobulina humana endo-venosa em doses altas, colchicina e ciclosporina A⁷.

Síndromes periódicas associadas à criopirina

As outras 3 síndromes – *Urticária familiar ao frio* (UFF), *síndrome de Muckle-Wells* (MWS) e *síndrome de CINCA* – compõem o grupo das síndromes periódicas associadas à criopirina. Estas síndromes resultam de várias mutações diferentes no gene CIAS1 (*Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome 1*) que dão origem a anomalias na criopirina com transmissão autossómica dominante.

Clinicamente representam um espectro contínuo, sendo a UFF a forma mais ligeira e a síndrome de CINCA a mais grave³.

As manifestações clínicas da UFF iniciam-se no primeiro ano de vida, com episódios recorrentes de febre, exantema urticariforme não pruriginoso e artralgia, precipitados pela exposição ao frio. As mialgias, cefaleias, sudação, sede intensa e náuseas são outros sintomas frequentes.

Na SMW a clínica é semelhante à da UFF, no entanto há algumas diferenças: a existência de factores precipitantes é menos comum; as manifestações articulares são mais marcadas, podendo haver sinovite recorrente das grandes articulações. É frequente haver compromisso oftalmológico (conjuntivite, episclerite, iridociclite), surdez neurosensorial e amiloidose.

A **síndrome de CINCA** caracteriza-se pelo aparecimento dos sintomas pouco após o nascimento, com envolvimento cutâneo, articular e neurológico permanentes³.

Geralmente a primeira manifestação da doença é o exantema máculo-papular ou urticariforme, não pruriginoso, cuja intensidade varia com o tempo e o grau de actividade da doença (Figura 1).

Segue-se o envolvimento ósseo e articular, que pode surgir em 2 tempos diferentes, com implica-

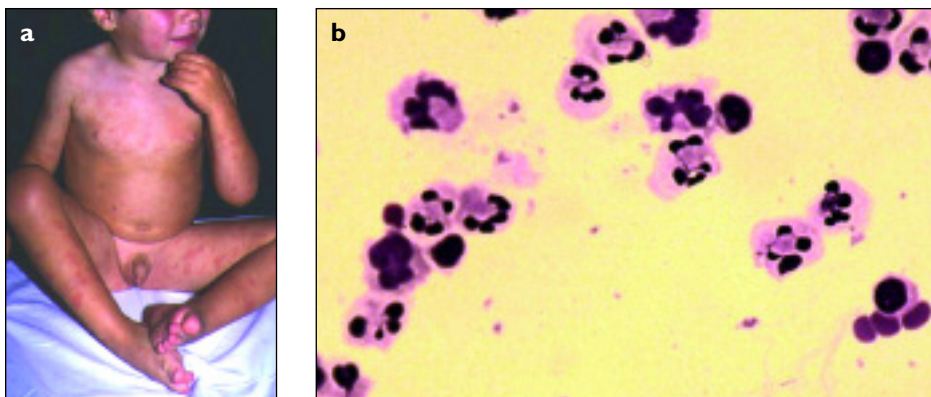


Figura 1. Doente de 6 anos de idade (A) com história de exantema urticariforme e máculo-papular eritematoso, não pruriginoso, iniciado durante a 1ª semana de vida, ao nível da face, tronco e membros, que se manteve de forma praticamente contínua até aos 22 anos. O doente sofria também de períodos frequentes de febre alta (39-40°C) intermitente, oligoartrites recorrentes, predominantes ao nível dos joelhos, cefaleias crónicas, uveíte crónica recorrente com algum grau (intermitente) de edema da papila, e surdez neurosensorial moderada. Laboratorialmente existiu, ao longo do tempo, anemia (8-10g/dl), leucocitose (20 - 30000/mm³), trombocitose (500 a 800000/mm³) e VS elevada (80-100mm/lª hora). Um estudo do líquido cefalorraquidiano, a que foi submetido cerca dos 9 anos de idade, revelou pleocitose (B) e ligeiro aumento das proteínas. A doença foi resistente a todas as terapêuticas instituídas – AINEs, corticosteroides, MTX, tomando o doente apenas analgésicos em SOS (devido às cefaleias) e tratamento local dos sinais inflamatórios oculares. Aos 22 anos de idade iniciou terapêutica com Anakinra (100mg s-c/dia) e houve completo desaparecimento de todos os sintomas, sinais e alterações laboratoriais.

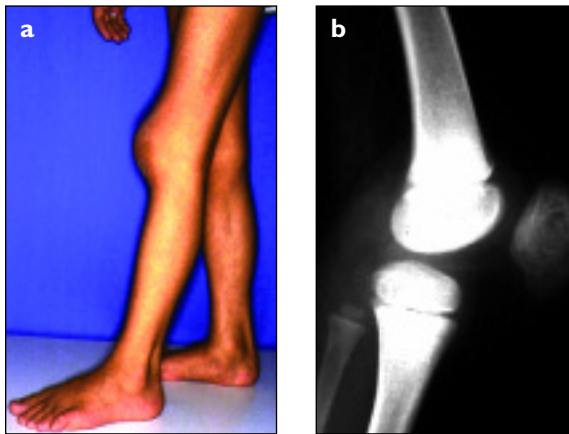


Figura 2. Alterações típicas das rótulas, com deformação esferoide, em menina com síndrome de CINCA. Note-se a acentuada procidência na face anterior do joelho (A), que na radiografia (B) se verifica ser devida a uma deformação da rótula, em que os seus diâmetros vertical e ântero-posterior são quase iguais.

ções prognósticas importantes:

- durante o primeiro ano de vida – poliartrite simétrica afectando preferencialmente as grandes articulações, com deterioração rápida, perda de função e deformidade articular resultante de um hipercrecimento ósseo nas epífises e cartilagens de crescimento com ossificação irregular, sendo típica a deformação esferoide das rótulas (Figura 2);
- após os 2 anos de vida (50%) – artrite não destrutiva ligeira.

A maioria dos doentes sofre uma deterioração neurológica progressiva em resultado de meningite asséptica crónica (90%) (Figura 1B). Podem ainda desenvolver diplegia espástica e epilepsia.

Estes doentes apresentam um aspecto fenotípico típico, com macrocrânia, bossa frontal, nariz em sela, mãos e pés curtos e grossos, palmas e plantas enrugadas.

A RNM-CE pode ser normal ou mostrar sinais de atrofia cerebral e ventriculomegalia, achados muitas vezes relacionados com a presença de atraso mental (75%)⁴.

É também frequente haver inflamação ocular (panuveíte, papiledema, papilite ou atrofia óptica) que pode levar à cegueira; a surdez neurosensorial é também uma complicação frequente.

Enquanto que a utilização de corticoides e AINEs proporciona alguma melhoria clínica temporária, a terapêutica com o antagonista do receptor da IL1 (anakinra) tem-se revelado uma opção mui-

to eficaz no tratamento deste grupo de síndromes⁴.

As bases para o diagnóstico diferencial entre síndrome de CINCA e artrite idiopática juvenil sistémica encontram-se indicadas na Tabela II. Os aspectos mais relevantes para este diagnóstico diferencial favorecendo o diagnóstico de CINCA são: o início nas primeiras semanas de vida, a presença de uveíte recorrente, cefaleias, surdez neurosensorial e atraso mental. A meningite crónica também favorece este diagnóstico, mais exigirá já um índice de suspeição bastante elevado para que seja efectuada a análise do líquido cefalo-raquidiano, confirmativa deste diagnóstico.

Síndrome de PAPA (Artrite Piogénica, Pioderma gangrenoso, Acne)

A Síndrome de PAPA é uma doença de transmissão autossómica dominante causada por mutações no gene PTSTPI1 (*Proline-Serine-Threonine Phosphatase Interacting Protein1*)¹⁰.

Esta síndrome é caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que afectam preferencialmente as articulações e a pele:

- artrite piogénica estéril, de início na infância
- pioderma gangrenoso
- acne quístico grave, de início na adolescência e que persiste na idade adulta.

Apesar de os episódios de inflamação serem auto-limitados, a sua recorrência leva à acumulação de material piogénico estéril (rico em neutrófilos) nas articulações afectadas, o que em última análise resulta numa destruição significativa dessas mesmas articulações. Os episódios recorrentes de artrite estéril ocorrem geralmente após traumas mínimos, mas também podem surgir espontaneamente¹⁰.

Outras manifestações menos frequentes são a diabetes mellitus insulino-dependente de início na idade adulta, proteinúria e formação de abscessos no local de injeções parentéricas.

Alguns casos respondem à administração de corticoides. Nos casos refractários, estão descritas duas alternativas terapêuticas:

- anti-TNF α , que também parece ser eficaz no tratamento do pioderma gangrenoso; - antagonistas do receptor da IL-1, administrados de forma intermitente, apenas no tratamento das crises de artrite¹¹.

DIRA – Deficiência do antagonista do receptor da Interleucina-1 (IL-1)

Trata-se de uma doença recentemente identifica-

da, muito rara (algumas dezenas de casos descritos), de transmissão autosómica recessiva, em que há uma alteração do gene IL1RN que codifica o antagonista do receptor da IL-1.

Os sintomas começam geralmente nas primeiras semanas de vida, com dores ósseas, acompanhadas de tumefacção e deformação óssea progressiva. Pode haver periostite dos ossos longos e alargamento das extremidades anteriores dos arcos costais.

Associam-se com frequência alterações cutâneas extensas, tais como pustulose, ictiose e lesões ungueais semelhantes as da psoríase.

Esta doença é potencialmente fatal e, embora seja resistente à corticoterapia, pode ser eficazmente tratada com o Anakinra (um antagonista do receptor da IL-1).

Síndromes Auto-Inflamatórias Não Hereditárias

Outros tipos de síndromes auto-inflamatórias não têm transmissão Mendeliana conhecida, são estes que passamos a descrever agora.

Síndrome de Febre Periódica, Estomatite Aftosa, Faringite e Adenopatias – PFAPA («Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy» Syndrome)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os ataques de PFAPA¹³⁻¹⁶ têm o seu início entre os 2-4 anos e recorrem em intervalos de 3-6 semanas. Uma importante característica é a precisão do intervalo inter-crise em cada doente (a vida é programada de acordo com o dia em que se prevê que a criança vai ter febre). Após um prodromo de mal-estar geral e anorexia a febre inicia-se com picos 38-41°, muitas vezes com calafrio, persistindo por 3-6 dias. A febre é acompanhada por mal-estar geral, amigdalite, e adenomegalias cervicais dolorosas e, muitas vezes, úlceras orais dolorosas. De notar, que nem todas as manifestações precisam estar presentes em todas as crises para se colocar o diagnóstico. Outras manifestações associadas podem ser cefaleias, náuseas e vômitos, dor abdominal moderada e, mais raramente, atalgias. Nos períodos inter-crise as crianças estão de perfeita saúde e gozam de um normal desenvolvimento estaturo-ponderal e cognitivo.

ETIOLOGIA

A sua etiologia é desconhecida. Não é conhecida

qualquer forma de transmissão hereditária ou predilecção étnica. Durante as crises a IL-6, TNF-alfa e INF-gama estão elevados².

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é clínico. Os critérios de diagnóstico avançados por Thomas¹⁵ em 1999 permitem a inclusão de alguns doentes com HIDS e TRAPS. Assim, nos doentes com suspeita de PFAPA devem ser excluídas, preferencialmente por estudo genético, estas patologias, bem como, a FMF em populações com alta prevalência desta patologia (Tabela III).

TRATAMENTO

O tratamento recomendado é prednisona ou prednisolona 1 mg/Kg no início da crise e na manhã seguinte, e se necessário, 0,5 mg/Kg nas duas manhãs seguintes¹⁵. Os efeitos secundários dos corticoides devem ser ponderados sobre o benefício já que as crises são auto-limitadas e não deixam sequelas. Alguns doentes têm beneficiado de terapêutica profilática com cimetidina ou com a realização de amigdalectomia e adenoidectomia².

Osteomielite Crónica Multifocal Recorrente – «Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis» (CRMO)

A CRMO foi descrita pela primeira vez em 1972 por Giedion et al¹⁷. Desde então foram descritos mais de 260 casos na literatura com uma predominância do sexo feminino sobre o masculino (4:1)¹⁹.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Clinicamente^{17,20-23} a CRMO imita a osteomielite in-

Tabela III. Critérios de Diagnóstico Adaptados de PFAPA

- Febre recorrente de forma regular com início antes dos 5 anos
- Sintomas constitucionais na ausência de uma infecção respiratória alta com pelo menos um dos seguintes:
 - Estomatite aftosa
 - Linfadenite cervical
 - Faringite
- Exclusão de neutropenia cíclica, HIDS, TRAPS
- Completamente assintomático inter-crise
- Desenvolvimento estaturo-ponderal e cognitivo normal

fecciosa. Os sinais e sintomas são insidiosos. Os doentes apresentam dor óssea multifocal acompanhada ou não de febre baixa. A sintomatologia local é de um processo inflamatório com dor, tumefacção, rubor e impotência funcional. A zona metafisária dos ossos longos, como a tíbia, é mais frequentemente envolvida, no entanto, costelas, clavícula e corpos vertebrais também o podem ser. Ao contrário da osteomielite bacteriana não existe repercussão sobre o estado geral do doente. A evolução da doença é habitualmente caracterizada pela apresentação periódica das crises dolorosas com posterior remissão. A maioria dos doentes embora apresente várias lesões simultâneas apenas uma é sintomática em cada crise. Foi descrita a associação de CRMO a outras patologias como doença inflamatória do intestino, psoríase, pustulose palmoplantar e síndrome de Sweet.

ETIOLOGIA

A etiologia é desconhecida, no entanto há evidência de uma possível susceptibilidade genética. Embora a maioria dos casos sejam esporádicos existe uma forma da doença de transmissão autossómica recessiva, denominada Síndrome de Majeed, que se deve a mutações homozigóticas do gene *LPIN2*. Estudos parecem apontar para a localização de mutações no gene *pstpip2* que partilha uma homologia sequencial significativa com o *PSTPIP1* responsável pelo PAPA⁽²³⁾.

DIAGNÓSTICO

A suspeita do diagnóstico é clínica^{18,20-21}. As alterações analíticas mostram uma velocidade de sedimentação ligeiramente elevada, mas menos que na osteomielite infecciosa e o hemograma é habitualmente normal. As alterações radiográficas dependem da fase da doença sendo sobreponíveis aos encontrados na osteomielite: lesões osteolíticas no início da doença que gradualmente são rodeadas por esclerose marginal com alargamento do osso afectado. As alterações radiológicas iniciais podem simular um sarcoma ósseo, o que tornará o DD muito mais importante e urgente. A RMN e a TAC podem proporcionar informação relativamente às articulações e tecidos moles envolventes, sendo os achados ósseos sobreponíveis aos da osteomielite infecciosa. A cintigrafia óssea é útil para a detecção de outros ossos/zonas afectadas assintomáticas. Os achados histopatológicos não são específicos, no entanto a biopsia óssea é necessária para excluir um processo infeccioso (efectuar culturas para bactérias aeróbias e anaeróbias, fungos e micobacterias típicas e atípicas), bem como outros diagnósticos, nomeadamente neoplásicos^{18,20-21}.

TRATAMENTO

A terapêutica de eleição são os anti-inflamatórios, em doses anti-inflamatórias adequadas, com boa resposta na grande maioria dos doentes. Observações não controladas apontam também para um

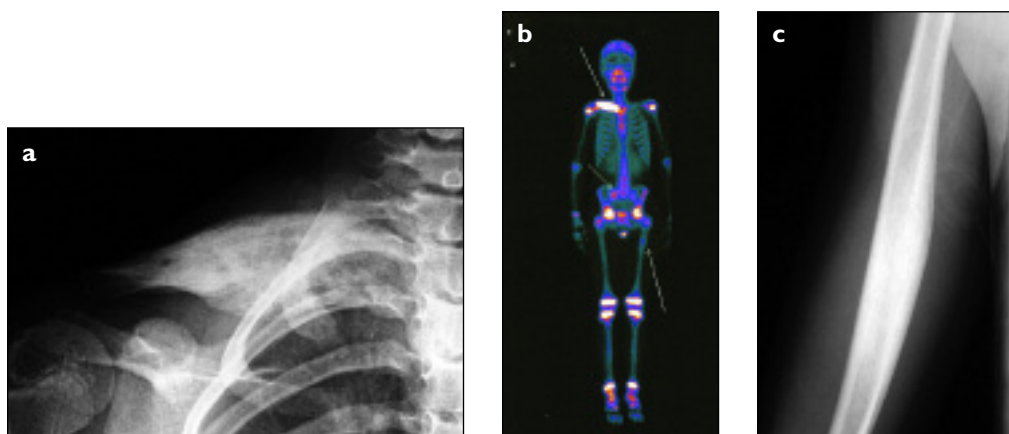


Figura 3. Menina de 9 anos de idade, que surge com zona de tumefacção dolorosa da clavícula direita (A) aos 6 anos de idade. É efectuada biopsia óssea, por suspeita de sarcoma, suspeita esta não confirmada. A cintigrafia (B) revelava, além da marcada hipercaptação da clavícula afectada, mais duas zonas de discreta hipercaptação na bacia e no fémur esquerdo. Aos 8 anos de idade surgiu segunda lesão dolorosa, ao nível do úmero direito, com alterações radiográficas bem evidentes então (C).

papel favorável da antibioterapia crónica em dose baixa. Outros tratamentos utilizados são os corticosteroides e, mais recentemente descrito, o bloqueador do TNF α , infliximab, com boa resposta à semelhança de alguns doentes com síndrome SAPHO^{18,20,21}.

Artrite Idiopática Juvenil – Sistémica (AIJ-S)

Incluir a AIJ-S nos síndromes auto-inflamatórias não é tão estranho quanto possa parecer à primeira vista. Clinicamente a AIJ-S é passível de confusão com os síndromes CINCA, HIDS, TRAPS, e PAPA, especialmente na sua forma cíclica e quando os sintomas sistémicos precedem a artrite. Por outro lado, a AIJ-S pode ser considerada uma entidade clínica única, diferente mesmo na sua forma clínica típica das restantes AIJ o que sugere diferentes mecanismos etiopatogénicos, sugeridos mesmo no artigo original de George Frederic Still. Os ANA e FR são geralmente negativos, e não foi nunca demonstrada a presença de outros autoanticorpos ou células T auto-reactivas. A associação genética a polimorfismos dos genes das citocinas inflamatórias IL-6, TNF- α e MIF («macrophage migration inhibition factor») evidenciam de forma indirecta a possibilidade de inclusão da AIJ-S nos síndromes auto-inflamatórias. Alguns destes polimorfismos têm significado funcional já que estão associados a uma maior expressão das citocinas inflamatórias a eles associados. A boa resposta ao anakinra das formas de evolução sistémica, com escassas manifestações articulares, à semelhança de outros síndromes auto-inflamatórios (por exemplo a síndrome CINCA) poderá bem ser outra evidência da sua natureza auto-inflamatória²⁰.

Conclusão

Embora sejam constituídos por um grupo de doenças raras, com excepção da febre mediterrânea familiar cuja incidência é alta nalguns países, é importante que os reumatologistas e os pediatras conheçam minimamente estas doenças pois elas podem ter um prognóstico muito reservado, se deixadas evoluir de acordo com a sua história natural.

A existência de tratamentos “curativos” eficazes, com os antagonistas da IL-1, leva a que seja particularmente importante o diagnóstico precoce destes síndromes, de forma a que possa ser atempadamente instituída a terapêutica mais efi-

caz e, desta forma, prevenidas sequelas (muitas vezes graves e irreversíveis) ao nível do sistema músculo-esquelético, sistema nervoso central, órgãos dos sentidos (audição e visão) e pele.

São doenças muito raras mas, na maior parte dos casos, muito exuberantes para as quais é importante ter o índice de suspeição necessário e suficiente para as identificar e tratar, ou referir a quem esteja habilitado para o fazer.

Endereço para correspondência

José Melo Gomes
Av. da Liberdade, 129 - 6º A
1250-140 LISBOA
E-mail: jamelogomes52@gmail.com

Referências

1. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2000%; 74-81.
2. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Practice & Clinical Rheumatology* 2002; 16(3): 443-69.
3. Neven B, Prieur AM, Petty R. Cryopyrin associated periodic syndromes, in *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 5ª edição, Elsevier Saunders, 2005, cap.35, pág 671-5.
4. Hashkes PJ. Genetic syndromes in Pediatric Rheumatology. *Advances in pediatric rheumatoid arthritis, ACR 2005 Annual Scientific Meeting*.
5. Scolozzi R, Boccafogli A, Vicentino L. Hyper IgD syndrome and hereditary periodic fever syndromes. *Reumatismo*, 2004 ;56:147-155.
6. Mongil Ruiz I, Canduela Martinez V. Fiebre periodica. *Annales de Pediatria* 2002; 57:334-344.
7. McDermott M, Frenkel J. Hereditary periodic fever syndromes. *The Netherlands Journal of Medicine* 2001; 59: 118-125.
8. Simon A, Van der Meer JW, et al. Approach to genetic analysis in the diagnosis of hereditary autoinflammatory syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 269-73.
9. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Human Mol Gen* 2002;11: 961-9.
10. Hentgen V, Reinert P. TNF-associated periodic syndrome (TRAPS): clinical aspects and pathophysiology of a rare familial disease. *Arch Pediatr* 2003;10: 45-53.
11. Dierselhuis MP, Frenkel J. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. *Rheumatology*, 2005; 44: 406-8.
12. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukine-1-receptor antagonist. *New Engl J Med* 2009; 360:2426-2437.
13. Padeh S, Breznjak N, Zemer D et al. Period fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syn-

- drome: clinical characteristics and outcome. *Journal of Pediatrics* 1999; 135:98-101.
14. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of period fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *Journal of Pediatrics* 1987; 110:43-46.
 15. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *Journal of Pediatrics* 1999; 135:15-21.
 16. Long SS. Syndrome of period fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA)-what it isn't, what it is? *Journal of Pediatrics* 1999;135:1-5.
 17. Gideon A, Holthuisen W, Masel LF et al. Subacute and Chronic "symmetrical" osteomyelitis. *Ann Radiol* 1972, 15:329-342.
 18. Guillén Martín S, et al. Osteomielitis crónica multifocal recorrente. *An Pediatr* 2005;62:573-8.
 19. Huber AM, Lam PY, Duffy CM, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr* 2002;141:198-203.
 20. Cassidy JT, Petty RE. Infectious Arthritis and Osteomyelitis in *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, 650-651.
 21. Handrick W, Hörmann D, Voppmann A, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis report of eight patients. *Pediatr Surg Int* 1998;14:195-8.
 22. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Clinical outcomes after more than five years of follow-up. Adam M. Huber et al. *Journal of Pediatrics*. 2002; 141: 198-203.
 23. P.J. Ferguson et al. A missense mutation in *pstpip2* is associated with the murine autoinflammatory disorder chronic multifocal osteomyelitis. *Bone* 2006;38: 41-47.

4th EULAR COURSE

Genova, Itália

9 a 11 de Setembro de 2010

XII Fórum de Apoio ao Doente Reumático

Portugal

8 a 9 de Outubro 2010