



Doenças autoinflamatórias em adultos: abordagem prática ao diagnóstico baseada em um caso clínico

Autoinflammatory diseases in adults: practical approaches to diagnosis based on a clinical case

Leonardo Oliveira Mendonça¹, Ricardo Krieger Azzolini², Andre Franco Silva³, Jorge Kalil⁴, Alessandra Pontillo⁵, Fabio Morato Castro⁶, Myrthes Toledo Barros⁷

RESUMO

As doenças autoinflamatórias são doenças inflamatórias raras cujo cerne imunológico baseia-se na imunidade inata. A maioria das doenças autoinflamatórias tem início na idade pediátrica, mas pouco se sabe sobre as doenças que se iniciam na vida adulta. O diagnóstico é feito por exclusão, e, quando possível, com auxílio de técnicas moleculares. Este artigo tem como objetivo relatar um caso de doença autoinflamatória de início na vida adulta e a partir dele estabelecer fluxograma de auxílio ao diagnóstico.

Descritores: Inflamação, imunidade inata, doenças hereditárias autoinflamatórias, síndromes periódicas associadas à criopirina, febre familiar do Mediterrâneo, Imunoglobulina D.

ABSTRACT

Autoinflammatory diseases are rare inflammatory conditions whose immunopathology relies essentially on innate immunity. The majority of autoinflammatory diseases have their onset in childhood, but little is known about diseases that initiate in adulthood. Diagnosis is made by exclusion and with the aid of molecular techniques whenever possible. This article describes a case of autoinflammatory disease that started in adulthood, and aims to propose a flowchart to aid in the diagnosis of these conditions.

Keywords: Inflammation, innate immunity, hereditary autoinflammatory diseases, cryopyrin-associated periodic syndromes, familial Mediterranean fever, immunoglobulin D.

Introdução

As doenças inflamatórias sistêmicas, inicialmente classificadas como autoimunes, ganharam enorme redefinição nas últimas décadas com o aprofundamento do conhecimento imunológico¹. Com base no compartimento imunológico envolvido, atualmente, essas doenças são classificadas em dois grandes grupos: autoinflamatórias e autoimunes. Apesar de parecer apenas definições semânticas, esta diferenciação é imprescindível para o diagnóstico correto, direcionamento do tratamento imunológico e prognóstico clínico².

Como um novo grupo de doenças, as autoinflamatórias tiveram maior reconhecimento no cenário clínico pediátrico desde a descoberta do gene responsável pela Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM, OMIM #249100) em meados da década de 90³. A FFM, protótipo deste grupo de doenças, apresenta grande prevalência em relação às demais doenças autoinflamatórias, acometendo cerca de 100 mil indivíduos em todo o mundo, particularmente os de ascendência do leste do Mediterrâneo (judeus sefárdicos, armênios, turcos e árabes)⁴. O gene relacionado

1. Médico Imunologista e Alergista da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).
2. Médico Reumatologista da Disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP.
3. Aluno de Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
4. Professor Titular da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Universidade de São Paulo.
5. Professora Titular do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.
6. Professor Associado da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Universidade de São Paulo.
7. Médica Assistente do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP.

Submetido em: 10/01/2017, aceito em: 15/02/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(1):114-8.

à FFM é o MEFV (*Mediterranean fever gene*), situado no braço curto do cromossomo 16, sendo sua herança autossômica recessiva, com várias mutações descritas⁵ que geram uma alteração na proteína pirina, que induz secreção excessiva de interleucina-1 β ⁶.

As manifestações clínicas geralmente ocorrem antes dos 10 anos, com episódios recorrentes de febre (38-40 °C), dor abdominal difusa ou localizada, constipação intestinal, artralgia (em grandes articulações), artrite (em joelhos e membros superiores/inferiores) e dor torácica (pleurite e/ou pericardite) que geralmente duram de 1 a 4 dias. Há envolvimento cutâneo caracterizado por lesões eritematosas, principalmente em membros⁷. Estas crises podem ser precedidas por mialgia, cefaleias, náuseas e dispneia. Meningite asséptica, esplenomegalia, linfonomegalia e poliarterite nodosa podem ocorrer. A amiloidose secundária pode ser uma complicação grave em longo prazo^{8,9}. Contudo, sua classificação e caracterização clínica é bem estabelecida atualmente somente na faixa etária pediátrica¹⁰. Em adultos, pouco se sabe sobre essas doenças, seja por fenótipos diferentes ou por manifestações incompletas do esperado, resultando em um atraso do diagnóstico.

Este trabalho tem como função relatar o caso de uma paciente com doença autoinflamatória, e a partir dele estabelecer um fluxograma diagnóstico modelo para auxílio no diagnóstico destas doenças raras.

Relato de caso

Paciente NA, sexo feminino, 42 anos, solteira e previamente hipotireoideia, em uso de levotiroxina 75 mcg por dia, e dislipidêmica, usando rosuvastatina 10 mg. Aos 41 anos começou a apresentar alterações do hábito intestinal e dor abdominal em cólica. O quadro teve piora com o surgimento de febre (temperatura máxima 38,2 °C) quando foi internada e tratada com ceftriaxona por sete dias e piroxicam para analgesia, apresentando melhora sintomática em menos de uma semana e recebendo alta sem etiologia definida. Nesta ocasião, os exames laboratoriais da paciente mostravam leucocitose com neutrofilia, além de elevação das provas inflamatórias de fase aguda. Dois meses após, teve novo episódio de alteração do hábito intestinal com febre e agora também referia mialgia em membro inferior direito, que evoluiu com lesão cutânea e edema neste membro. O quadro foi autolimitado, não sendo utilizado antibióticos ou anti-inflamatórios.

Quando a paciente procurou nosso serviço, ainda apresentava constante alterações do hábito intestinal, odinofagia, cefaleia, lesões eritematosas em face, mialgia em coxas e pernas e poliartralgia em ombros, punhos e tornozelos. A paciente negava perda de peso e se queixava de esquecimento e estresse emocional frequentes. Não referia antecedente familiar de doenças autoimunes e neoplasias. O pai havia falecido por infarto agudo do miocárdio e a mãe estava viva, com problemas cardíacos e vasculares. A paciente foi novamente internada para investigação. Neste momento a paciente apresentava leucocitose e neutrofilia, além de elevação de provas inflamatórias de fase aguda. Para que causas infecciosas, inflamatórias ou neoplásicas fossem excluídas, foi realizado *PET-Scan* (tomografia por emissão de pósitrons) de corpo inteiro (Figura 1). A partir desta imagem foi realizado colonoscopia para se descartar doença inflamatória intestinal. Com a ausência de alterações na colonoscopia e por não haver causa infecciosa ou neoplásica que justificassem o quadro da paciente, foi aventada a hipótese de doença autoinflamatória sistêmica, provavelmente febre familiar do Mediterrâneo e introduzido empiricamente colchicina na dose de 1,5 mg/dia. Após dois dias de tratamento, houve normalização do quadro clínico e das provas inflamatórias (Tabela 1).

Tabela 1

Exames laboratoriais da paciente, antes e após administração de colchicina

	Internação	Após colchicina
Leucócitos (mil/mm ³)	8,67	6,29
Neutrófilos (mil/mm ³)	7,35	3,39
PCR (mg/dL)	154,9	4,2
VHS (mm)	25	–

Discussão

As doenças autoinflamatórias estão tendo maior reconhecimento atualmente pela melhora na capacidade diagnóstica, principalmente pela evolução da imunologia e da biologia molecular¹¹. O início dos sintomas e o diagnóstico em geral ocorrem na faixa pediátrica, mas podem iniciar também na fase adulta⁴.

Classicamente, algumas manifestações clínicas são bem relacionadas às doenças autoinflamatórias,

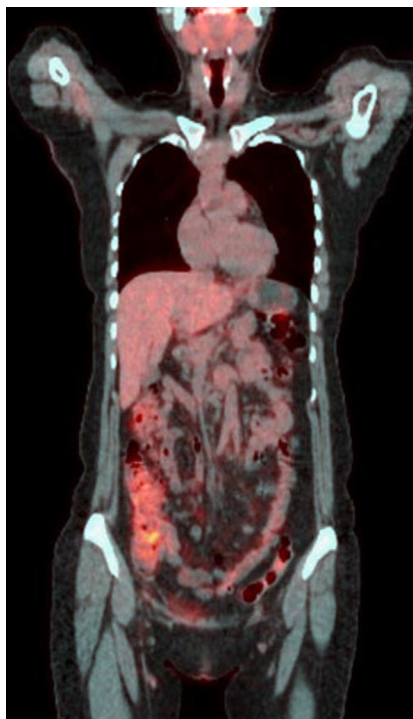


Figura 1

PET-Scan de corpo inteiro evidenciando captação anormal na região colônica. Nesta imagem observa-se ausência de captação no cólon ascendente e descendente, partes retroperitoneais do cólon

sendo elas¹¹: febre recorrente; derrames cavitários estéreis (pleurite, pericardite e/ou peritonite); diarreia crônica sem etiologia definida (exclusão de doenças inflamatórias intestinais clássicas); doença inflamatória do sistema nervoso central sem etiologia definida (exclusão de doenças autoimunes conhecidas e doenças infecciosas crônicas); osteomielite crônica recorrente não infecciosa (exclusão de causas neoplásicas e infecciosas); urticária crônica ou dermatoses neutrofílicas; e manifestações inflamatórias em pacientes com imunodeficiências primárias.

Para a definição desta síndrome clínica, a primeira coisa a fazer é a definição clínica. Neste caso, a paciente apresentava-se clinicamente com: febre, dor abdominal recorrente (peritonite), diarreia, artralgia e *rash* cutâneo similar à erisipela. Partindo destas manifestações, se não pensarmos inicialmente em doença autoinflamatória, o quadro é inespecífico e a primeira coisa a fazer é excluir ou confirmar outros diagnósticos. Para isto, faz-se necessário comprovação de que a síndrome em investigação cursa com “surto estéreis”. Assim, realizamos a investigação diagnóstica para afastar os eventuais

diagnósticos diferenciais e comprovar de fato que a paciente tinha aumento de provas inflamatórias, de forma intermitente. Neste caso a paciente foi internada e excluída doenças infecciosas (surto curtos sem evidência clínica de infecção), doenças neoplásicas (análise de PET-Scan de corpo inteiro excluiu hiper captação de locais suspeitos) e autoimunidades, pela ausência de autoanticorpos e ausência de quadro clínico compatível.

A demonstração de atividade inflamatória em surto é essencial. Ela pode ser sistêmica ou local. Quando em doenças sistêmicas, pode ser feita através de dosagens séricas de proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, ferritina sérica, dosagem sérica de substância amiloide e, até mesmo, com dosagem de *pool* de citocinas¹². A atividade inflamatória local pode ser aferida em cada sistema¹³⁻¹⁶, podendo-se demonstrar atividade inflamatória no liquor (celularidade aumentada – neutrofílica ou linfocítica – com proteinorraquia), dosagem de calprotectina fecal (evidência laboratorial de atividade inflamatória neutrofílica), dosagem de proteínas em derrames cavitários e, por fim, através da biopsia tecidual com demonstração de que a manifestação inflamatória é decorrente de células da imunidade inata. Eventualmente, a biopsia tecidual é necessária e espera-se encontrar infiltrados predominante neutrofílico com ou sem vasculite¹⁵. Neste caso, partindo deste raciocínio, a paciente apresentava a síndrome clínica de *febre recorrente*, pois conseguimos comprovar atividade inflamatória em surtos (PCR e VHS elevados na crise e normais nos períodos intercrises); ausência de doença autoimune clássica (ausência de manifestação clínica típica e autoanticorpos negativos); o PET-Scan mostrando captação peritoneal difusa, sugestivo de peritonite, foi de extrema utilidade para afastar hipóteses neoplásicas e infecciosas^{17,18}, associado à colonoscopia com biopsias seriadas sem alterações inflamatórias no anátomo-patológico, excluindo doença inflamatória intestinal¹⁹.

Outra ferramenta diagnóstica é a prova terapêutica. Para isto, medicamentos bloqueadores inespecíficos de citocinas são utilizados. Em manifestações graves ou com perda de função de órgãos vitais (coração, olho, pulmão, rim e SNC) administramos glicocorticoides em doses elevadas, que variam de 1 mg/kg/dia (dose imunossupressora) até doses de pulsoterapia (1 g/dia por 3 a 5 dias) até resolução do quadro. Em casos mais leves, utilizamos glicocorticoides em doses menores, 0,5 mg/kg/dia (dose anti-inflamatória), ou utilizamos anti-inflamatórios que atuem em células

da imunidade inata, principalmente neutrófilos. Os principais anti-inflamatórios não glicocorticoides disponíveis são a colchicina (dose mínima de 1 mg/dia) e a indometacina (100 mg/dia). Outro fato é que estes pacientes não apresentam resposta satisfatória com bloqueadores de células T e B (cloroquina, metotrexato, azatioprina ou ciclofosfamida), pois, por definição, estas doenças não apresentam participação de imunidade adaptativa e não têm linfócito T autorreativos²⁰. Neste caso a paciente não apresentava manifestação grave e apresentou resposta satisfatória e sustentada com bloqueadores da migração neutrofílica, a colchicina, que foi prescrita em dose adequada.

A grande dúvida clínica é quando indicar e como analisar o teste genético. O presente caso é bastante ilustrativo, pois o diagnóstico das doenças autoinflamatórias é clínico e o teste genético só deve ser utilizado como ferramenta adicional quando houver dúvida em relação ao diagnóstico ou por fins científicos²¹. Uma parcela considerável da população ainda não possui acesso a testes de análise genética, os quais têm ajudado muito o diagnóstico correto destas doenças, mas quando empregados de forma errada podem trazer consequências graves.

A Figura 2 resume o manejo diagnóstico das doenças autoinflamatórias, modelo que foi utilizado

Síndromes clínicas

- Febres recorrentes
- Derrames cavitários estéreis (pericardite, pleurite, peritonite)
- Diarreia crônica inflamatória sem etiologia definida
- Doença inflamatória do SNC sem etiologia definida
- Osteomielite crônica recorrente não infecciosa
- Urticária crônica neutrofílica/Dermatoses neutrofílicas
- Imunodeficiência com manifestações inflamatórias

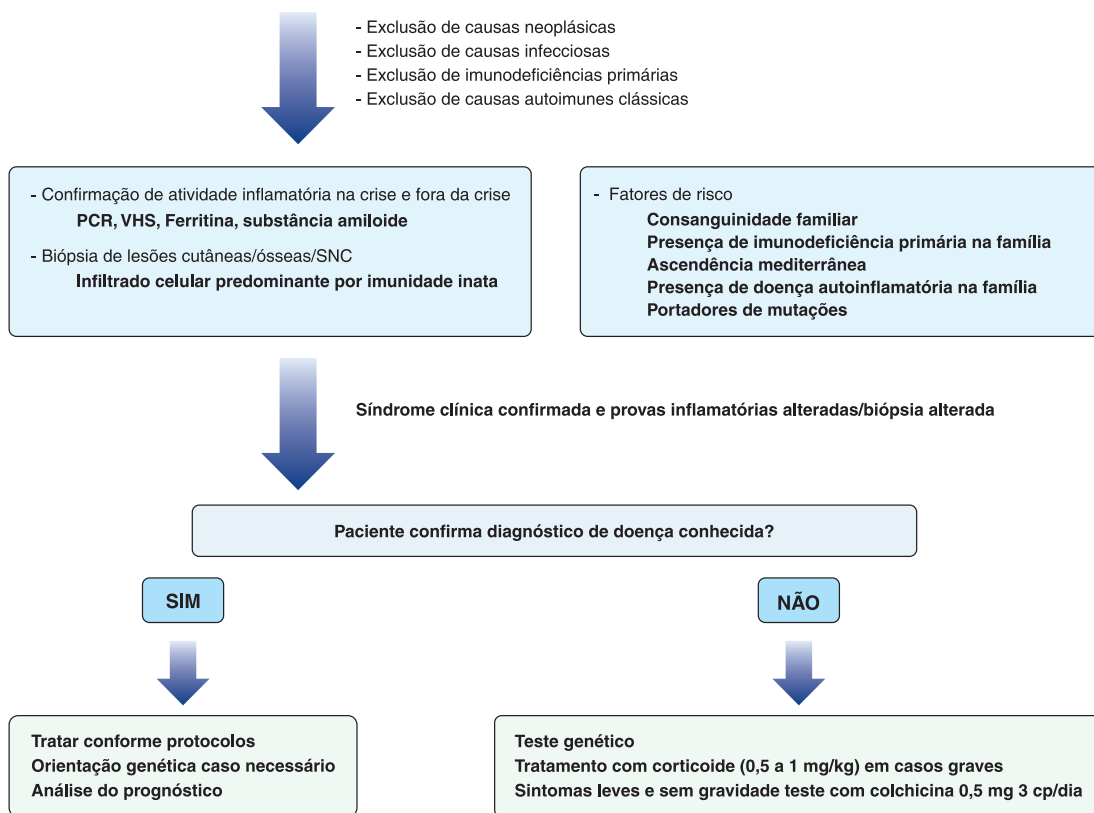


Figura 2
Manejo diagnóstico das doenças autoinflamatórias

no caso apresentado e pode guiar os médicos que suspeitam dessas doenças. Inicialmente, deve-se caracterizar a síndrome clínica do paciente, excluindo causas infecciosas, neoplásicas, imunodeficiências primárias e doenças autoimunes clássicas. Exames laboratoriais que evidenciem aumento de atividade inflamatória, principalmente na crise, como PCR, VHS, ferritina e substância amiloide, são muito importantes, além da confirmação histopatológica de infiltração inflamatória neutrofílica em lesões de pele, osso e sistema nervoso central.

Fatores de risco devem ser extensamente investigados, como consanguinidade, presença de imunodeficiências primárias na família, ascendência Mediterrânea/Leste Europeu e presença de doenças autoinflamatórias ou de portadores de mutações na família. Com todos esses dados, em geral, é possível suspeitar-se de um diagnóstico e iniciar o tratamento conforme o protocolo da doença, fazendo orientação genética caso necessário. Em casos de dúvida diagnóstica, o teste genético é essencial, podendo-se utilizar glicocorticoide em doses imunossupressoras para situações clínicas graves.

Conclusão

As doenças autoinflamatórias são doenças raras que precisam ser consideradas em pacientes com quadro clínico intermitente e autolimitado, com melhora importante da sintomatologia com uso de colchicina, mesmo fora da faixa etária usual - pediátrica - pela manifestação incompleta da doença e falha de diagnóstico anterior. O uso de PET-Scan e exames laboratoriais que evidenciem aumento de provas de atividade inflamatória são úteis no diagnóstico. Os testes genéticos terão maior importância na confirmação do diagnóstico.

Referências

1. Doria A, Dayer JM, Punzi L. Autoinflammatory diseases: How to put the fire inside the body out? *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):1-4.
2. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A, Grandemange S, Hoffman HM, Manna R, et al. Autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2006;24(1 Suppl 40):S79-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16466630> .

3. Aksentijevich I, Centola M, Deng Z, Sood R, Balow JE, Wood G, et al. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90(4):797-807.
4. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. *Am J Med* [Internet]. 1967;43(2):227-53. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002934367901672> .
5. Fujikura K. Global epidemiology of Familial Mediterranean fever mutations using population exome sequences. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2015;3(4):272-82. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mgg3.140> .
6. Berkun Y, Ben-Chetrit E. Pryn and cryopyrin - similar domain sequence but opposite inflammatory consequence. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. Jan [cited 2016 Feb 14];25(4 Suppl 45):S6-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949543> .
7. Padeh S, Berkun Y. Auto-inflammatory Fever Syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33(3):585-623.
8. Balbo BEP, Silva AA, Amaral AG, Malheiros DMAC, Onuchic LF, Barros RT. Abdominal pain, arthritis, and nephrotic syndrome in a Syrian patient. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(6):685-8.
9. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, Dervichian M, Nédelec B, Reinert P, et al. MEFV-Gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1999 Jul [cited 2016 Feb 14];65(1):88-97. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1378078&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> .
10. Jesus AA, Oliveira JB, Hilário MOE, Terreri MTR, Fujihira E, Watase M, et al. Pediatric hereditary autoinflammatory syndromes. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;86(5):353-66.
11. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;10(3):135-47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24247370> .
12. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;13(4-5):388-90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.045> .
13. Cantarini L, Lopalco G, Selmi C, Napodano S, De Rosa G, Caso F, et al. Autoimmunity and autoinflammation as the yin and yang of idiopathic recurrent acute pericarditis. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;14(2):90-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.005> .
14. Dal Pont E, D'Inca R, Caruso A, Sturniolo G-C. Non-invasive investigation in patients with inflammatory joint disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2009;15(20):2463. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/15/2463.asp> .
15. Braun-Falco M, Ruzicka T. Hautbeteiligung bei autoinflammatorischen syndromen. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2011;9(3):232-46.
16. Cantarini L, Rigante D, Brizi MG, Sebastiani GD, Lucherini OM, Galeazzi M, et al. The laboratory approach in the diagnosis of systemic autoinflammatory diseases. *Reumatismo*. 2011;63(2):101-10.
17. Chrapko BE, Chrapko M, Nocu A, Stefaniak B, Zubilewicz T, Drop A. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory and infectious vascular disease. *Nucl Med Rev* [Internet]. 2016;19(1):28-36. Available from: https://journals.viamedica.pl/nuclear_medicine_review/article/view/42253 .
18. Tokmak H, Ergonul O, Demirkol O, Cetiner M, Ferhanoglu B. Diagnostic contribution of 18F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin. *Int J Infect Dis* [Internet]. International Society for Infectious Diseases; 2014;19(1):53-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.10.009> .
19. Hommes DW, Van Deventer SJH. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1561-73.

20. Wu B, Xu T, Li Y, Yin X. Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2015 Jan [cited 2016 Feb 23];3:CD010893. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25791871> .
21. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):635-41.

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

Correspondência:
Leonardo Oliveira Mendonça
E-mail: leonardo.oliveira.mendonca@gmail.com