



Uma nova classe de doenças: doenças autoinflamatórias

A new class of diseases: autoinflammatory diseases

Leonardo Oliveira Mendonça¹, Ricardo Krieger Azzolini², João Paulo de Assis³, André Franco⁴, Jorge Kalil⁵, Fabio Morato Castro⁶, Alessandra Pontillo⁷, Myrthes Toledo de Barros⁸

RESUMO

As doenças autoinflamatórias sistêmicas são um grupo de doenças raras recentemente descritas, mas que vêm ganhando espaço no cenário clínico. Caracterizam-se por alterações da imunidade inata, portanto sem a presença de linfócito T autorreator ou autoanticorpo, e que respondem ao bloqueio de uma única citocina. Esta revisão tem como objetivo analisar a base imunofisiológica destas doenças e descrever brevemente cada uma delas com suas características clínicas mais importantes.

Descritores: Inflamação, doenças hereditárias autoinflamatórias, imunidade inata.

ABSTRACT

Systemic autoinflammatory diseases are a group of rare diseases only recently described but rapidly growing in importance in the clinical setting. They are characterized by innate immunity impairment, i.e., absence of autoreactive T lymphocytes or autoantibodies, and respond to individual cytokine blockade. The objective of this review was to analyze the immunophysiological basis of these diseases and to briefly describe each of them along with their most relevant clinical characteristics.

Keywords: Inflammation, hereditary autoinflammatory diseases, innate immunity.

Introdução

As doenças inflamatórias sistêmicas, inicialmente classificadas como autoimunes, foram redefinidas nas últimas décadas com o aprofundamento do conhecimento do sistema imunológico¹. Baseando-se no compartimento imunológico envolvido, essas doenças atualmente são classificadas em dois grandes grupos: autoinflamatórias e autoimunes. Apesar de parecer apenas definições didáticas, esta diferenciação é imprescindível para o diagnóstico, tratamento imunológico alvo e prognóstico clínico corretos².

Por definição as doenças autoimunes são desordens sistêmicas originadas no sistema imune adaptativo. A perda da tolerância imunológica central ou periférica de linfócitos T ou B e a conseqüente formação de autoanticorpos com destruição tecidual anticorpo específico são características dessas doenças³.

Por outro lado, as doenças autoinflamatórias são doenças geradas a partir de desregulação na imunidade inata. Deste modo, a inexistência de linfócitos T autorreatores e de anticorpos tecido-específicos

1. Médico Imunologista e Alergista do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).
2. Médico Reumatologista do Serviço de Reumatologia, HC-FMUSP.
3. Médico Residente de Clínica Médica, Hospital Albert Einstein.
4. Acadêmico - Aluno de graduação da Faculdade de Medicina da USP (FM-USP).
5. Professor Titular da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, FM-USP.
6. Professor Associado da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, HC-FMUSP.
7. Professora Titular Faculdade de Biomedicina da USP.
8. Médica Assistente do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia, HC-FMUSP.

Submetido em: 09/06/2017, aceito em: 03/07/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(3):195-263-71.

definem determinadas entidades clínicas como autoinflamatórias^{4,5}.

Este novo grupo de doenças vem ganhando grande espaço no cenário clínico pediátrico desde a descoberta do gene responsável pela Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM), por Daniel Kastner, em 1997⁶. Sua classificação e caracterização clínica são atualmente bem estabelecidas somente na faixa etária pediátrica⁷. Em adultos, pouco se sabe sobre esse conjunto de doenças, seja por fenótipos diferentes, por atraso no diagnóstico, ou por manifestações incompletas do esperado^{8,9}.

As doenças autoimunes e autoinflamatórias podem ser monogênicas ou poligênicas, de herança e penetrância variáveis e podem ter origem em células germinativas ou somáticas^{10,11}. Este estudo propõe-se a rever a imunologia, a fisiopatologia e as características clínicas das principais doenças monogênicas autoinflamatórias.

Imunologia e fisiopatologia

A imunidade inata é conhecida por ser a primeira barreira que diferencia o que é próprio do não próprio do organismo humano^{12,13}. A distinção é feita através do reconhecimento de padrões pelos *pattern-recognition receptors* (PRRs)¹⁴. Os PRRs são expressos por células da primeira linha de defesa, como os macrófagos, monócitos, células dendríticas, neutrófilos e células epiteliais. Entretanto, células da imunidade adaptativa também podem expressar estes receptores^{15,16}.

Os PRRs extracelulares são os *Toll-like receptors* (TLRs) e os *C-typelectins* (CTLs) que reconhecem os PAMPs (*pathogens-associated molecular patterns*) e sinalizam à célula qual tipo de organismo a está atacando^{17,18}. Após o reconhecimento externo, outros PRRs intracelulares são responsáveis pela diferenciação da resposta, principalmente os *RNA-sensing*, *RIG like helicase* (RLHs), principalmente RIG 1 e MDA5, e os *DNA sensors*, DAI e AIM2^{19,20}. A ativação de qualquer um destes receptores ativa uma via comum inflamatória que depende da degradação do sistema NF- κ B e a produção de citocinas pró-inflamatórias derivadas da IFN tipo 1^{21,22}.

Outra via de reconhecimento intracelular são os *NOD like receptors* (NLRs) que reconhecem não só os PAMPs, mas também os sinais inflamatórios não infecciosos conhecidos como DAMPs (*danger-associated molecular patterns*)²³. A consequência da

ativação desta via é a formação de uma plataforma dependente da caspase 1 (os “inflamassomas”) que são responsáveis pela maturação e liberação de IL 1 β e IL 18, importantes citocinas inflamatórias²⁴.

A plataforma mais famosa e bem estudada responsável pela inflamação nas doenças autoinflamatórias é o inflamossoma, que é constituído tipicamente por: (1) proteína temporária típica; (2) molécula adaptadora pequena ASC (*apoptosis associated speck-like protein* contendo um domínio CARD); e (3) a forma progenitora da enzima caspase-1 (pró-caspase1), que participa da síntese das interleucinas inflamatórias e que consequentemente ativam as células T e B²⁵.

Pelo menos quatro proteínas temporárias foram descritas: NLRP1 (família do *NOD like receptor*, com um domínio contendo a pirina) ativado pelo *Bacillus anthracis*; AIM2 (ausente no melanoma tipo 2) onde o inflamossoma pode ser ativado por dsDNA; NLRC4, que pertence à família do NLR CARD (*caspase activation and recruitment domain*), contém a proteína 4 como domínio e é ativado pela flagelina; e NLRP3 (família do *NOD like receptor*, com um domínio contendo a proteína 3), o inflamossoma responsável pela IL-1 β ^{26,27}.

A montagem do inflamossoma é feita através da ligação do domínio pirina do ASC com o domínio pirina da proteína essencial. Automaticamente é recrutado um domínio de pró-caspase 1 (domínio CARD) que forma então o complexo multiproteico. A única forma de ativar diretamente a pró-caspase 1 é através do NLRC4, que não requer o domínio ASC²⁸⁻³⁰.

Contudo, nem tudo é mediado pela interleucina 1. A descrição de um grupo de doenças mediadas por interferon tipo-1, as síndromes autoinflamatórias associadas ao proteossoma (PRAAS – *proteasome-associated autoinflammatory syndromes*) desmistificou este conceito. O proteossoma é um sistema complexo que degrada proteínas intracelulares ubiquinizadas (marcadas com uma guanina para serem eliminadas). Mutações de perda de função no gene *PSMB8*, responsável pela transcrição da subunidade β 5i do proteossoma, leva ao acúmulo de proteínas ubiquinizadas no citoplasma e, portanto, desencadeia inflamação dependente desta via²¹.

Os interferons também são moléculas pertencentes à primeira linha de defesa do corpo, a imunidade inata. A produção de interferon é feita através do reconhecimento de padrões intracelulares no citoplasma ou endossomas, e são reconhecidos por inúmeros sensores, tais como: TLRs, RIG-1-like, NOD-like e

um grande número de sensores de DNA: AIM2, GMP-AMP sintetase (cGAS) e proteína 16 induzida por IFN- γ ²². Neste caso em particular, a ativação do sistema inicia-se através da interação do DNA dupla hélice com a enzima cGAS, que é responsável por catalisar de forma não canônica o dinucleotídeo cíclico cGAMP. Este dinucleotídeo encontra e ativa a proteína STING, que, após ativação, migra do retículo endotelial para o compartimento intermediário de Golgi no citoplasma, aonde o sinal é propagado através da fosforilação da cinase TANK-ligadora tipo 1 (TBK1), com formação de uma família de citocinas conhecidas como fatores reguladores de interferon. Estes fatores migram até o núcleo e de forma autócrina induzem a síntese de interferon tipo α (IFN- α) (Figura 1). O interferon tipo 1 liga-se ao mesmo heterodímero expresso por todas as células nucleadas. Estes receptores quando ativados induzem fosforilação do sistema Janus Kinase (JAK), TYK2 e ativação de diferentes famílias de STAT²².

Duas outras vias inflamatórias responsáveis por doenças autoinflamatórias foram descobertas recentemente. Uma delas baseia-se no sistema complemento e doenças mediadas por ele, sem ativação da imunidade adaptativa, como ocorre na síndrome hemolítica urêmica. A outra, baseia-se na degradação direta do sistema NF- κ B via núcleo da célula, com produção de IL6, TNF, IL1 e IL18, a depender do estímulo²¹.

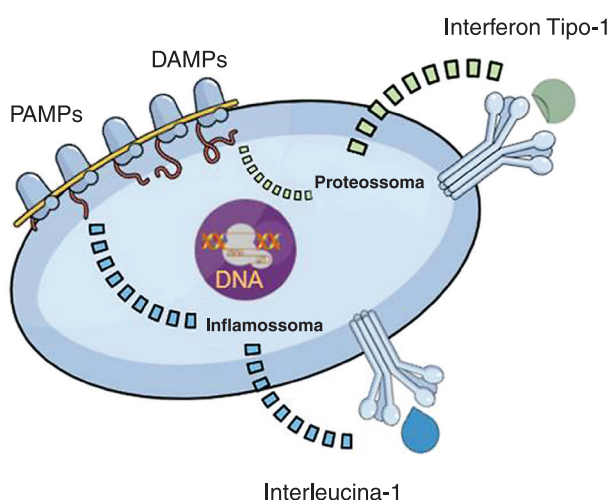


Figura 1

Vias de ativação da imunidade inata através dos DAMPs (*danger-associated molecular patterns*) e PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) e ativação das vias inflamatórias na imunidade inata (inflamossoma e proteossoma)

Em todos os casos, a liberação de citocinas inflamatórias recruta para o local inflamado células que causam destruição tecidual local, perpetuando a inflamação sistêmica ou local. O tipo celular, o tecido e o nível de inflamação dependem do agente causador e do padrão de reconhecimento, bem como da citocina liberada pelas células infiltrando o tecido alvo³¹.

Síndromes clínicas

Febres recorrentes

Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina – CAPS (Cryopyrin Associated Periodic Syndromes - OMIM #120100):

Este grupo de doenças está associado a mutações no mesmo gene, *NLRP3*. A prevalência estimada desta doença é desconhecida no Brasil e no mundo, mas estima-se que na França seja de 1/360.000 mil indivíduos. Clinicamente, é uma doença espectral por gravidade inflamatória, sendo possível classificá-las em: FCAS (*familial cold autoinflammatory syndrome*); Muckle-Wells e NOMID/CINCA (*neonatal onset multisystemic inflammatory disease*)³². Os achados comuns a este grupo de doenças são: febre recorrente, manifestações articulares (artralgia a artrite deformante) e *rash* cutâneo, em sua maioria semelhante à urticária. O *rash* urticariforme, que é o achado mais consistente entre as síndromes é migratório, maculopapular, e, geralmente, não ou pouco pruriginoso³³. Na FCAS, o quadro é precipitado por exposição ao frio e tende a ter menor dimensão sistêmica. A Muckle-Wells não é precipitada pelo frio e o quadro ganha gravidade pelo fato de surdez neurosensorial ser encontrada em até 20% dos pacientes e a artrite ser mais importante, mas o acometimento do sistema nervoso central é pouco frequente^{34,35}. Já a NOMID é grave e de início precoce na infância, que, além do quadro acima descrito, apresenta atraso no crescimento, papiledema, hidrocefalia e artrite importante e deformante. Em qualquer um dos três espectros pode também ser observado acometimento ocular, que se manifesta através de conjuntivite não infecciosa, uveíte e iridociclite. Não raramente, são encontradas vasculites, osteopenia, hepatoesplenomegalia e linfonodomegalia. A amiloidose secundária é uma complicação grave da síndrome e este risco aumenta com a maior gravidade das doenças, sendo o risco de aproximadamente 20 a 30% na Muckle-Wells, e de 40 a 60% na NOMID³⁶⁻³⁸.

Síndrome de Schnitzler (sem registro OMIM)

A síndrome de Schnitzler é uma doença autoinflamatória complexa, geneticamente indefinida e também pode estar relacionada a mutações no gene *NLRP3* (aproximadamente 30 a 40% têm mutação neste gene)^{39,40}. Geralmente inicia-se por erupção cutânea do tipo macular róseo-avermelhada que pode ser acompanhada de prurido. As lesões podem ser disseminadas, embora o envolvimento da face e das extremidades seja menos comum. A frequência e a duração das crises são variáveis. Urticária induzida pelo frio pode fazer parte das manifestações cutâneas⁴¹. A febre intermitente associada ao *rash* é comum e geralmente acima de 40 °C. Lesões ósseas dolorosas e dor articular são prevalentes. Os níveis de IgM podem permanecer estáveis ou aumentar progressivamente durante as crises, mas geralmente os indivíduos apresentam picos monoclonais constantes de IgM ou IgG^{42,43}. Estão presentes: anemia secundária às crises inflamatórias, trombocitose, linfonomegalia com características inflamatórias e hepatoesplenomegalia. A amiloidose secundária pode estar presente mas em menor gravidade, e existe risco de evolução para mieloma múltiplo^{44,45}.

Febre Familiar do Mediterrâneo (OMIM #249100)

A Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM) é uma doença induzida por defeito na proteína conhecida como pirina, e está relacionado a mutações no gene *MEFV* (*Mediterranean fever*)⁴⁶. A FFM é a doença autoinflamatória monogênica mais comum com prevalência global estimada de 1:50.000 indivíduos na região mediterrânea^{47,48}. No Brasil ainda não temos estimativas desta prevalência⁴⁹. Clinicamente, a doença cursa com febre recorrente que dura em média entre um e três dias (38 °C – 40 °C), dor abdominal difusa ou localizada, alterações do hábito intestinal, artralgia (em grandes articulações), artrite (em joelhos e membros superiores/inferiores), dor torácica (pleurite) e, mais raramente, pericardite. Há envolvimento cutâneo através de lesões eritematosas, erisipela-*like* ou púrpura de Henoch-Schönlein, principalmente em membros inferiores⁵⁰. 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, e diversas correlações fenotípicas e genotípicas já foram feitas⁵¹.

Defeito da Mevalonato Quinase (OMIM: HiperIgD #260920 / Acidúria Mevalônica #610377)

Também é um grupo de doenças espectrais relacionadas às mutações do gene *MVK* (*mevalonato kinase*). Defeitos neste gene estão relacionados à Síndrome Hiper-IgD, que varia de doença mais leve e branda até doença grave com alterações do SNC, surdez e até amiloidose sistêmica^{52,53}. Elas se manifestam por episódios de febre que se intensificam com o passar do tempo, e duram em média de 3 a 7 dias⁵⁴. Além de elevação nos marcadores de fase aguda, outras alterações laboratoriais frequentemente encontradas é o aumento de níveis séricos de IgA e IgD e pode haver aumento da excreção de ácido mevalônico. A linfadenopatia dolorosa é uma manifestação muito comum, afetando principalmente a cadeia cervical. Dor abdominal também é um sintoma frequente associado a vômitos e/ou diarreia. Comumente ocorre cefaleia e esplenomegalia e, menos frequentemente, hepatomegalia. Poliartralgia e artrite simétrica não erosiva de grandes articulações, especialmente joelhos e tornozelos estão presentes em uma grande parcela dos pacientes. Lesões cutâneas difusas, maculopapulares eritematosas e urticariformes, nódulos eritematosos, petéquias ou lesões purpúricas são frequentes. Manifestações neurológicas podem estar presentes como: microcefalia, dolicocefalia, retardo mental, ataxia e atrofia cerebelar e epilepsia, assim como manifestações oculares: uveíte, catarata e esclera azulada⁵⁵⁻⁵⁸.

Síndrome Periódica Associada ao Receptor do Fator de Necrose Tumoral (TRAPS - TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome - OMIM #142680)

Trata-se de doença relacionada a mutações no gene *TNFRSF1A*⁵⁹. Mutações neste receptor, que é responsável pela sinalização intracelular, causam excesso de ativação de vias inflamatórias cursando em aumento de secreção de IL-1 β . Os pacientes apresentam-se com febre, geralmente mais duradoura (mais de 7 dias e até 21 dias), dor abdominal súbita e de forte intensidade, que são os principais sintomas⁶⁰. Mialgia migratória também é bastante comum e pode vir acompanhada de máculas eritematosas ou, mais raramente, placas edematosas e urticariformes que migram juntamente com a dor. Podem ocorrer manifestações oculares como: conjuntivite e uveíte, com dor, e hiperemia associada a edema periorbitário. Manifestações no SNC incluem meningite, neurite

óptica e alterações comportamentais. Serosites, principalmente derrame pericárdico e pleural, são comuns⁶¹⁻⁶³.

Doenças piogênicas inflamatórias

Doenças Ósseas Inflamatórias (OMIM: DIRA – Deficiência do Antagonista do Receptor de Interleucina 1 #612852 / Síndrome de Majeed #609628 / OMRC – Osteomielite Multifocal Recorrente Crônica #259680/ PAPA – Artrite Estérril Piogênica, Pioderma Gangrenoso e Acne #604416)

Este grupo de doenças caracterizam-se por osteomielite estérril associadas ou não a manifestações cutâneas, hematológicas e evolução clínica aguda agressiva ou crônica e lenta. Como síndrome, todas devem ser enfocadas como osteomielite multifocal. Quando de início precoce, nos primeiros meses de vida, e associada ao acometimento cutâneo com *rash* tipo pustuloso, predominante no dorso e na frente, com ausência de febre e com mutação patogênica no gene *IL1RN* chama-se de DIRA (*Deficiency of Interleukin 1 Receptor Antagonist*). Já foi descrito diagnóstico tardio em crianças de 12 anos, mas nunca em adultos e, se não tratada, pode levar à insuficiência respiratória e morte por tempestade de citocinas⁶⁴. Já a Síndrome de Majeed, caracteriza-se por mutações no gene *LPIN2*, localizado no cromossomo 18p11. Clinicamente manifesta-se como osteomielite crônica recorrente, associada à anemia desiridropoiética congênica (anemia caracterizada por icterícia leve ou moderada, haptoglobina baixa ou ausente, com reticulócitos elevados, não correspondente ao nível da anemia) e dermatoses neutrofílicas que lembram síndrome de Sweet. A síndrome PAPA (*Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne*) está relacionada à mutação do gene *PSTPIP1*, localizado no cromossomo 15q24. Quase 95% dos pacientes apresentam-se com artrite piogênica estérril, sendo os achados cutâneos variáveis em gravidade e localização. Versões espectrais do pioderma podem ser encontradas como Síndromes de Sweet e Hidradenite supurativa. A acne pode se apresentar em forma de abscessos faciais ou em qualquer outro local do corpo, geralmente grave. Variantes como PASH (pioderma artrite e hidradenite supurativa), PAPASH (pioderma, acne, artrite piogênica e hidradenite) e PASS (pioderma, artrite piogênica e sacroileíte) já foram descritas e atribuídas à mesma classe de doenças^{65,66}. Quando não há

acometimento de qualquer outro órgão e evolução aguda recorrente (crônica) chamamos o quadro de osteomielite multifocal recorrente crônica.

Doenças piogênicas cutâneas (OMIM: DITRA - Deficiência do Receptor de Interleucina 36 #614204 / Psoríase tipo 2 #602723)

Este grupo de doenças caracteriza-se por distúrbios cutâneos do tipo psoríase com mutação nos genes *CARD14* e *IL36RN*⁶⁷. Tipicamente a DITRA apresenta-se em surtos recorrentes. O quadro inicia-se de forma abrupta com: febre baixa, artrite e pústulas cutâneas generalizadas, com elevação de provas inflamatórias que podem evoluir para infecção cutânea e morte por sepse. Já a psoríase tipo 2 tem o comportamento de lesões psoríaseformes clássicas, mas com tendência familiar, início precoce e tendem a formar placas grandes e convascentes^{68,69}. Nenhuma das duas tendem a ter acometimento articular e, quando em evolução crônica, formam grandes cicatrizes com atrofia cutâneas.

Doenças granulomatosas

Doenças granulomatosas (OMIM: Síndrome de Blau #186580)

A Síndrome de Blau está associada a mutações no gene *NOD2*⁷⁰. A síndrome é caracterizada pela tríade de inflamação granulomatosa crônica de olhos, articulações e pele. Artrite, geralmente simétrica, é sempre observada, sendo que a poliartrite é a mais prevalente. Uveíte é comum, afetando ambos os olhos. Também podem ocorrer: catarata, glaucoma e perda visual^{71,72}. O exantema é de coloração marrom e ic-tiosiforme, que afeta face e tronco e pode descamar. Com menor frequência, ocorre febre, hepatoesplenomegalia e neuropatia. É comum haver aumento sérico de imunoglobulinas e PCR. O principal diagnóstico diferencial é a sarcoidose^{73,74}.

Defeitos de MONARCH1 (OMIM: Síndrome Autoinflamatória relacionada ao Frio tipo 2 #609648)

Os defeitos deste grupo estão ligados a alterações no gene *NLRP12*⁷⁵. Podem se manifestar, mais comumente, através de urticária induzida pelo frio, *rash* malar e úlceras em cavidade oral. Sintomas gerais como febre, mialgia, cefaleia e fadiga podem preceder as crises. Estão relacionados à perda auditiva neu-

rossensorial. Sintomas menos comuns são dor abdominal, linfonomegalia e artralgia. Laboratorialmente, encontra-se aumento de PCR e outras proteínas de fase aguda. Ainda não foi descrito amiloidose^{76,77}.

Síndromes autoinflamatórias relacionadas a defeitos no proteossoma (PRASS – Proteossoma-Associated Autoinflammatory Syndromes)

Defeitos do proteossoma (OMIM: Síndrome da Autoinflamação, Lipodistrofia e Dermatoses #256040)

São um grupo espectral de doenças relacionado a mutações em múltiplos genes como: *PSMB8*, *PSMB4*, *PSMB9*, *PSMA3* e *POMP*. As doenças pertencentes a este grupo são: Síndrome de Nakajo-Nishimura, Síndrome JMP (*Joint Contractures, Muscular Atrophy, Mycrocitic Anemia and Panniculitis-Induced Lypodistrophy*) e Síndrome CANDLE (*Chronic Atypical Neutrophilic Dermatosi with Lypodistrophy and Elevated Temperature*). As manifestações clínicas entre elas são variadas, mas com um ponto em comum a todas, o envolvimento cutâneo, denominado por dermatoses neutrofílicas. Elas são clinicamente evidentes, com lesões em placas associadas a lesões purpúricas, eritema palpebral, lipodistrofia em face e também articulações. Alguns pacientes têm febre alta constante. Na infância, levam ao atraso no crescimento e desenvolvimento. Podem causar meningite asséptica, episclerite, conjuntivite e ceratite, a qual pode evoluir para cegueira. Quando acometem o sistema de condução cardíaca podem levar a miocardiopatia dilatada e arritmias cardíacas. Otite, sinusite, diarreia, hepatomegalia, linfonomegalia e aumento de enzimas hepáticas são menos frequentes. Atrofia muscular, miosite e fadiga podem estar presentes. Laboratorialmente observamos, principalmente, anemia e plaquetose, além de aumento de provas inflamatórias⁷⁸⁻⁸⁰.

Outras doenças sem síndromes definidas

Doenças de ativação macrofágica (OMIM #267700)

Podem estar relacionadas ao *HLA-DRB1* e mutações nos seguintes genes: *PRF1*, *STX11*, *STXBP2*, *MUNC13-4*, *RAB27A*, *SH2D1A* e *BIRC4*. Pode-se encontrar clinicamente uma erupção cutânea

morbiliforme rosa-salmão típica associada à febre, prurido e mialgia. Neurologicamente, evidencia-se meningismo e sinais de hipertensão intracraniana que podem levar ao coma. Pleurite associada a derrame pleural, pericardite e miocardite podem estar presentes. Há predisposição a infecções respiratórias. Hepatoesplenomegalia, linfonomegalia, artrite e artralgia também são comuns. Amiloidose secundária é uma complicação possível. A alteração laboratorial mais comum é o aumento da ferritina^{81,82}.

Doenças associadas ao PLCG2 (OMIM: Síndrome Autoinflamatória Relacionada ao Frio tipo 3 #614468 / APLAID: Autoinflammation, Antibody Deficiency and Immune Dysregulation #614878)

São doenças associadas a mutações no gene *PLCG2*⁸³. A apresentação cutânea se dá através de placas exantemáticas e vesicopustulares que pioram à exposição solar (APLAID), ou urticária induzida pelo frio e angioedema (FCAS tipo 3). As manifestações oculares compreendem o glaucoma, a erosão da córnea e a catarata. No aparelho respiratório observamos asma, sinusites recorrentes e pneumonia intersticial com bronquiolite, e no trato gastrointestinal, diarreia e colite ulcerativa. Alterações laboratoriais encontradas: aumento da IgE e diminuição de IgA e IgM séricas, além de baixos níveis de células NK^{84,85}.

Doenças relacionadas ao SLC29a3 (OMIM: Síndrome da Histiocitose com Linfonomegalia #602782)

É uma doença recentemente descoberta e decorre de mutações no gene *SLC29a3*. Todos os pacientes apresentam linfonomegalia maciça (por vezes generalizada) associada ao achado de histiocitose na biópsia (coloração por CD1a na imunohistoquímica). Outros achados que podem estar presentes são: hiperpigmentação cutânea, hipertricose, características faciais dismórficas e atraso neuropsicomotor. As manifestações oculares se dão por edema e eritema palpebral (cuja biópsia é de linfocitose), uveíte e glaucoma. Perda auditiva neurosensorial é um achado frequente. Pericardite e defeitos septais e valvares cardíacos podem ocorrer. Ainda são encontrados com certa frequência: diarreia, hepatoesplenomegalia, hipogonadismo, *Diabetes mellitus*, baixa estatura, artralgia e tórax escavado. Evidencia-se aumento de IgG durante as crises e alguns pacientes tem elevação de provas inflamatórias⁸⁶⁻⁸⁸.

Defeitos de ADA2 (OMIM: Deficiência de Adenosina Deaminase 2 – DADA2 #615688)

Trata-se de um grupo de doenças relacionadas à mutações no gene *CECR1*. Clinicamente são definidas por vasculopatia de início na infância, mas casos em adultos já foram relatados. A biópsia da lesão vasculítica sempre define PAN (poliarterite nodosa) e frequentemente há associação com eventos isquêmicos ou hemorrágicos cerebrais. Pode haver febre recorrente associada e é frequente o achado de livedo reticular. Hepatoesplenomegalia é comum. Laboratorialmente observamos pancitopenia e hipogamaglobulinemia⁸⁹.

Conclusão

As doenças autoinflamatórias são doenças raras, de manifestações clínicas particulares e típicas, que pertencem a prática clínica dos imunologistas e alergistas, sendo um diagnóstico diferencial importante a ser considerado. Nota-se que o conceito “autoinflamação” é muito mais amplo do que uma classe de doenças e deve ser aplicado em todas as áreas da medicina.

O Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, de forma pioneira nesta especialidade, recentemente iniciou um ambulatório didático/científico voltado para o estudo e cuidado destas doenças, o que permitirá a identificação e abordagem adequada dos pacientes, além da descrição de novas mutações. Como são doenças de diagnóstico difícil, é necessária abordagem multidisciplinar e com base na pesquisa de tradução (*from bench to bed side and back again*).

Referências

- Doria A, Dayer JM, Punzi L. Autoinflammatory diseases: How to put the fire inside the body out? *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):1-4.
- Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A, Grandemange S, Hoffman HM, Manna R, et al. Autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(1 Suppl 40):S79-85.
- Quintero-Ronderos P, Montoya-Ortiz G. Epigenetics and Autoimmune Diseases. *Autoimmune Diseases*. 2012;2012:593720.
- Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:621-68.
- Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(5):586-99.
- Aksentjevich I, Centola M, Deng Z, Sood R, Balow JEJ, 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.
- Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:577-609.
- Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017;36(8):1707-13.
- 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.
- Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A, Grandemange S, Hoffman HM, Manna R, et al. Autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(1 Suppl 40):S79-85.
- Kiss MH, Magalhães CS. Autoinflammatory diseases: mimics of autoimmunity or part of its spectrum? Case presentation. *J Clin Immunol*. 2008;28(Suppl 1):S84-9.
- Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med*. 2000;343:338-44.
- Janeway CA, Medzhitov R. Innate immunity recognition. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:197-216.
- Areschoug T, Gordon S 2009. Scavenger receptors: role in innate immunity and microbial pathogenesis. *Cell Microbiol*. 2009;11(8):1160-9.
- Bakir HY, Tomiyama C, Abo T 2011. Cytokine profile of murine malaria: stage-related production of inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Biomed Res*. 2011;32(3):203-8.
- Agnello D, Lankford CSR, Bream J, Morinobu A, Gadina M, Shea JJO, Frucht DM. Cytokines and transcription factors that regulate T helper cell differentiation: new players and new insights. *J Clin Immunol*. 2003;23(3):147-61.
- Kobayashi K, Inohara N, Hernandez LD, Galán JE, Núñez G, Janeway CA, et al. RICK/Rip2/CARDIAK mediates signalling for receptors of the innate and adaptive immune systems. *Nature*. 2002;416:194-9.
- Carpenter S, Ricci EP, Mercier BC, et al. Post-transcriptional regulation of gene expression in innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:361-76.
- Barrington R, Zhang M, Fischer M, Carroll MC. The role of complement in inflammation and adaptive immunity. *Immunol Rev*. 2001;180:5-15.
- O'Neill LA, Sheedy FJ, McCoy CE. MicroRNAs: the fine-tuners of Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:163-75.
- Paro S, Imler J-L, Meignin C. Sensing viral RNAs by Dicer/RIG-I like ATPases across species. *Current Opinion in Immunology*. 2015;32:106-13.
- Germain RN. MHC-dependent antigen processing and peptide presentation: providing ligands for T lymphocyte activation. *Cell*. 1994;76:287-99.
- Kim YK, Shin J-S, Nahm MH. NOD-Like Receptors in Infection, Immunity, and Diseases. *Yonsei Medical Journal*. 2016;57(1):5-14.
- Leonard CA, Schoborg RV, Borel N. Damage/Danger Associated Molecular Patterns (DAMPs) Modulate Chlamydia pecorum and C. trachomatis Serovar E Inclusion Development In Vitro. *Kaltenboeck B, ed. PLoS ONE*. 2015;10(8):e0134943.
- Santoni G, Cardinali C, Morelli MB, Santoni M, Nabissi M, Amantini C. Danger- and pathogen-associated molecular patterns recognition by pattern-recognition receptors and ion channels of the transient receptor potential family triggers the inflammasome activation in immune cells and sensory neurons. *Journal of Neuroinflammation*. 2015;12:21.
- Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, Núñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol*. 2009;10(3):241-7.
- Wang H, Liu S, Wang Y, Chang B, Wang B. Nod-like receptor protein 3 inflammasome activation by Escherichia coli RNA induces transforming growth factor beta 1 secretion in hepatic stellate cells. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016;16(2):126-31.

28. Franchi L, Kanneganti TD, DUBYAK GR, Núñez G. Differential requirement of P2X7 receptor and intracellular K⁺ for caspase-1 activation induced by intracellular and extracellular bacteria. *J Biol Chem.* 2007;282(26):18810-8.
29. Kanneganti TD, Özören N, Body-Malapel M, Amer A, Park JH, Franchi L, et al. Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3. *Nature.* 2006;440(7081):233-6.
30. Cassel SL, Joly S, Sutterwala FS. The NLRP3 inflammasome: a sensor of immune danger signals. *Semin Immunol.* 2009;21(4):194-8.
31. Abbas AK, Lichtman AH. *Cellular and Molecular Immunology.* 6th ed. Saunders; 2003.
32. Stych B, Dobrovolsky D. Familial cold auto inflammatory syndrome (FCAS) characterization of symptomatology and impact on patients' lives. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(6):1577-82.
33. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Caorsi R, Brisca G, Malattia C, Martini A. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol.* 2008;28 (Suppl 1):S73-S8.
34. Johnstone RF, Dolen WK, Hoffman HM. A large kindred with familial cold autoinflammatory syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(2):233-7.
35. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold induced urticaria/urticaria like syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(2):259-86.
36. Watts RA, Nicholls A, Scott DG. The arthropathy of the Muckle Wells syndrome. *Br J Rheumatol.* 1994;33(12):1184-7.
37. 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(3):301-5.
38. Hentgen V, Despert V, Leprêtre AC, Cuisset L, Chevrant-Breton J, Jégo P, et al. Intrafamilial variable phenotypic expression of a CIAS1 mutation: from Muckle Wells to chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome. *J Rheumatol.* 2005;32(4):747-51.
39. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Ferman J, Grattan C, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy.* 2013;68:562-8.
40. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, Cribier B, Heid E, Grosshans E. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2001;80:37-44.
41. Goupille P, Pizzuti P, Diot E, Jattiot F, Guilmet JL, Valat JP. Schnitzler's syndrome (urticaria and macroglobulinemia) dramatically improved with corticosteroids. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:95-8.
42. Herráez Albendea MM, López Rodríguez M, López de la Guía A, Canales Albendea MA. Síndrome de Schnitzler. *Reumatol Clin.* 2013;9:383-5.
43. Nashed D, Sunderkotter C, Bonsmann G, Luger T, Goerdts S. Chronic urticaria, arthralgia, raised erythrocyte sedimentation rate and IgG paraproteinaemia: a variant of Schnitzler's syndrome? *Br J Dermatol.* 1995;133:132-4.
44. Akimoto R, Moshida M, Matsuda R, Miyasaka K, Itoh M. Schnitzler's syndrome with IgG gammopathy. *J Dermatol.* 2002;29:735-8.
45. de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW, Simon A; Schnitzler Syndrome Study Group. Schnitzler's syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:137-48.
46. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(2):105-12.
47. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006;26(6):489-96.
48. Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clinical and Experimental Immunology.* 2012;167(3):382-90.
49. Jesus AA, Oliveira JB, Hilário Maria MOE, Terreri RA, Fujihira E, Watase M, et al. Síndromes autoinflamatórias hereditárias na faixa etária pediátrica. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86(5):353-66.
50. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nation wide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(1):1-11.
51. The International FMF Consortium. 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.
52. Tricarico PM, Marcuzzi A, Pisciana E, Monasta L, Crovella S, Kleiner G. Mevalonate Kinase Deficiency and Neuroinflammation: Balance between Apoptosis and Pyroptosis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2013;14(12):23274-88.
53. Henneman L, Schneiders MS, Turkenburg M, Waterham HR. Compromized geranylgeranylation of RhoA and Rac1 in mevalonate kinase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2010;33(5):625-32.
54. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2006;1:13.
55. Hinson DD, Ross RM, Krisans S, Shaw JL, Kozich V, Rolland MO, et al. Identification of a mutation cluster in mevalonate kinase deficiency, including a new mutation in a patient of Mennonite ancestry. *Am J Hum Genet.* 1999;65(2):327-35.
56. Mulders-Manders CM, Simon A. Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new? *Seminars in Immunopathology.* 2015;37(4):371-6.
57. Tricarico PM, Crovella S, Celsi F. Mevalonate pathway blockade, mitochondrial dysfunction and autophagy: a possible link. *Int J Mol Sci.* 2015;16(7):16067-84.
58. De Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic Autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clinical immunology (Orlando, Fla).* 2013;147(3):155-74.
59. Dieudé P, Goossens M, Cornélis F, Michou L, Bardin T. The TNFRSF1A R92Q mutation is frequent in rheumatoid arthritis but shows no evidence for association or linkage with the disease. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2007;66(8):1113-5.
60. Arkwright PD, McDermott MF, Houten SM, Frenkel J, Waterham HR, Aganna E, et al. Hyper IgD syndrome (HIDS) associated with in vitro evidence of defective monocyte TNFRSF1A shedding and partial response to TNF receptor blockade with etanercept. *Clin Exp Immunol.* 2002;130(3):484-8.
61. Fujikawa K, Migita K, Shigemitsu Y, Umeda M, Nonaka F, Tamai M, et al. MEFV gene polymorphisms and TNFRSF1A mutation in patients with inflammatory myopathy with abundant macrophages. *Clin Exp Immunol.* 2014;178(2):224-8.
62. Pelagatti MA, Meini A, Caorsi R, Cattalini M, Federici S, Zulian F, et al. Long-Term Clinical Profile of Children With the Low-Penetrance R92Q Mutation of the TNFRSF1A Gene. *Arthritis and Rheumatism.* 2011;63(4):1141-50.
63. Greco E, Aita A, Galozzi P, et al. The novel S59P mutation in the TNFRSF1A gene identified in an adult onset TNF receptor associated periodic syndrome (TRAPS) constitutively activates NF- κ B pathway. *Arthritis Research & Therapy.* 2015;17(1):93.
64. Jesus AA, Osman M, Silva CA, Kim PW, Pham TH, Gadina M, et al. A novel mutation of IL1RN in the deficiency of Interleukin-1 receptor antagonist Syndrome: Description of two unrelated cases from Brazil. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):4007-17.
65. Lukens JR, Gurung P, Vogel P, Johnson GR, Carter RA, McGoldrick DJ, et al. Dietary modulation of the microbiome affects autoinflammatory disease. *Nature.* 2014;516(7530):246-9.
66. Stern SM, Ferguson PJ. Autoinflammatory Bone Diseases. *Rheumatic diseases clinics of North America.* 2013;39(4):735-49.
67. Wang D, Höing S, Patterson HC, Ahmad UM, Rathinam VA, Rajewsky K, et al. Inflammation in Mice Ectopically Expressing Human Pyrogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, and Acne (PAPA) Syndrome-associated PSTPIP1 A230T Mutant Proteins. *J Biol Chem.* 2013;288(7):4594-601.

68. Yu JW, Fernandes-Alnemri T, Datta P, Wu J, Juliana C, Solorzano L, et al. Pypin activates the ASC pyroptosome in response to engagement by autoinflammatory PSTPIP1 mutants. *Mol Cell*. 2007;28(2):214-27.
69. Grosse J, Chitu V, Marquardt A, Hanke P, Schmittwolf C, Zeitlmann L, et al. Mutation of mouse Mayp/Pstpip2 causes a macrophage autoinflammatory disease. *Blood*. 2006;107(8):3350-8.
70. Wouters CH, Maes A, Foley KP, Bertin J, Rose CD. Blau Syndrome, the prototypic auto-inflammatory granulomatous disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:33.
71. Dugan J, Griffiths E, Snow P, Rosenzweig H, Lee E, Brown B, et al. A Blau syndrome-associated Nod2 mutation alters expression of full length NOD2 and limits responses to muramyl dipeptide in knock-in mice. *J Immunol*. 2015;194(1):349-57.
72. Parkhouse R, Boyle JP, Monie TP. Blau syndrome polymorphisms in NOD2 identify nucleotide hydrolysis and helical domain 1 as signalling regulators. *FEBS Letters*. 2014;588(18):3382-9.
73. Martin TM, Zhang Z, Kurz P, Rosé CD, Chen H, Lu H, et al. The NOD2 defect in Blau syndrome does not result in excess interleukin 1 activity. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):611-8.
74. Caso F, Galozzi P, Costa L, Sfriso P, Cantarini L, Punzi L. Autoinflammatory granulomatous diseases: from Blau syndrome and early-onset sarcoidosis to NOD2-mediated disease and Crohn's disease. *RMD Open*. 2015;1(1):e000097.
75. Franchi L, Warner N, Viani K, Nuñez G. Function of nod-like receptors in microbial recognition and host defense. *Immunological reviews*. 2009;227(1):106-28.
76. Sutterwala FS, Flavell RA. NLR4/IPAF: a CARD carrying member of the NLR family. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2009;130(1):2-6.
77. Catalytic Receptors. *Br J Pharmacol*. 2011;164(Suppl 1):S189-S212.
78. Sjakste T, Paramonova N, Wu LS, Zemeckiene Z, Sitkauskienė B, Sakalauskas R, et al. PSMA6 (rs2277460, rs1048990), PSMC6 (rs2295826, rs2295827) and PSMA3 (rs2348071) genetic diversity in Latvians, Lithuanians and Taiwanese. *Meta Gene*. 2014;2:283-98.
79. Kitamura A, Maekawa Y, Uehara H, Izumi K, Kawachi I, Nishizawa M, et al. A mutation in the immunoproteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. *J Clin Invest*. 2011;121(10):4150-60.
80. Gomes AV. Genetics of Proteasome Diseases. *Scientifica*. 2013;2013:637629.
81. Belcastro E, Franzini M, Cianchetti S, Lorenzini E, Masotti S, Fierabracci V, et al. Monocytes/macrophages activation contributes to b-gamma-glutamyltransferase accumulation inside atherosclerotic plaques. *J Trans Med*. 2015;13:325.
82. Loyo E, Jara LJ, López PD, Puig AC. Autoimmunity in connection with a metal implant: a case of autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants. *Auto-Immunity Highlights*. 2013;4(1):33-8.
83. Chae JJ, Park YH, Park C, Hwang IY, Hoffmann P, Kehr JH, et al. Connecting Two Pathways through Ca²⁺ Signaling: NLRP3 Inflammasome Activation Induced by a Hypermorphous PLCG2 Mutation. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):563-7.
84. Zhou Q, Lee GS, Brady J, Datta S, Katan M, Sheikh A, et al. A Hypermorphous Missense Mutation in PLCG2, Encoding Phospholipase C 2, Causes a Dominantly Inherited Autoinflammatory Disease with Immunodeficiency. *Am J Hum Genet*. 2012;91(4):713-20.
85. Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, Freeman AF, Datta S, Torabi-Parizi P, et al. Cold Urticaria, Immunodeficiency, and Autoimmunity Related to PLCG2 Deletions. *N Engl J Med*. 2012 Jan 26;366(4):330-8.
86. Cliffe ST, Kramer JM, Hussain K, Robben JH, de Jong EK, de Brouwer AP, et al. SLC29A3 gene is mutated in pigmented hypertrichosis with insulin-dependent diabetes mellitus syndrome and interacts with the insulin signaling pathway. *Hum Mol Genet*. 2009;18(12):2257-65.
87. Morgan NV, Morris MR, Cangul H, Gleeson D, Straatman-Iwanowska A, Davies N, et al. Mutations in SLC29A3, encoding an equilibrative nucleoside transporter ENT3, cause a familial histiocytosis syndrome (Faisalabad histiocytosis) and familial Rosai-Dorfman disease. *PLoS Genet*. 2010;6(2):e1000833.
88. Spiegel R, Cliffe ST, Buckley MF, Crow YJ, Urquhart J, Horovitz Y, et al. Expanding the clinical spectrum of SLC29A3 gene defects. *Eur J Med Genet*. 2010;53(5):309-13.
89. Tadashi A, Noriko O, Koji Y, Nobuaki K, Hideaki K, Shoichiro T, et al. T-cell lines from 2 patients with adenosine deaminase (ADA) deficiency showed the restoration of ADA activity resulted from the reversion of an inherited mutation. *Blood May*. 2001;97(9):2896-29.

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

Correspondência:

Leonardo Oliveira Mendonça

E-mail: leonardo.oliveira.mendonca@gmail.com