



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Febre Mediterrânica Familiar – Caso clínico e revisão bibliográfica**

Catarina Neto do Nascimento

---

**MAIO'2017**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Febre Mediterrânica Familiar – Caso clínico e revisão bibliográfica**

Catarina Neto do Nascimento

**Orientado por:**

Dr. João Bismarck Pereira

---

**MAIO'2017**

## 1. RESUMO

**Introdução:** As Síndromes Periódicas Febris são um conjunto heterogêneo de patologias, cujo denominador comum é a auto-inflamação. A Febre Mediterrânea Familiar (FMF) é a síndrome periódica hereditária mais comum e caracteriza-se por episódios recorrentes de febre e polisserosite. É uma doença autossômica recessiva provocada por mutações no gene MEFV, que codifica a pirina. Atinge sobretudo grupos étnicos da Bacia do Mediterrâneo, nomeadamente Turcos, Judeus, Armênios e Árabes. O diagnóstico é essencialmente clínico, mas em determinadas situações, pode ser auxiliado pelo teste genético. A complicação mais grave é a amiloidose. A terapêutica com colchicina pode, não só prevenir a amiloidose, como diminuir a frequência e a gravidade das crises.

**Caso clínico:** A autora descreve o caso de um rapaz português de 8 anos de idade, previamente saudável, que inicia episódios de febre recorrente, dor abdominal e torácica em intervalos irregulares. Laboratorialmente, destacava-se um aumento dos parâmetros inflamatórios, nomeadamente da Proteína C Reativa, Velocidade de Sedimentação e Fibrinogénio durante as crises. No período intercrítico, manteve-se assintomático, realizando a sua atividade normal. A investigação diagnóstica excluiu causas neoplásicas, infecciosas ou imunológicas, estabelecendo o diagnóstico presuntivo de FMF. Os testes genéticos para a mutação MEFV foram negativos. Assim, iniciou-se prova terapêutica com colchicina. Após seis meses, não houve recorrência dos sintomas. Procede-se à discussão do caso com recurso a uma revisão bibliográfica.

**Conclusão:** As Síndromes Periódicas Febris, particularmente a FMF, são causa de febre recorrente e manifestações sistémicas. Apesar de globalmente rara, a FMF atinge elevada prevalência nos países da bacia do Mediterrâneo. Em Portugal, é provavelmente subdiagnosticada. Neste sentido, é fundamental alertar os clínicos para a sua existência e para os principais dados da anamnese que podem ser sugestivos, aumentando assim o grau de suspeição.

Palavras-chave: Febre Mediterrânea Familiar; Síndromes Periódicas Febris, auto-inflamação.

## 2. ABSTRACT

**Introduction:** Periodic Fever Syndromes are a heterogeneous group of Mendelian disorders classified as auto-inflammatory. Familial Mediterranean Fever (FMF) is the most common autoinflammatory syndrome and is characterized by recurrent attacks of fever associated with polyserositis. FMF results from autosomal recessive mutations in the MEFV gene, encoding pyrin. This disorder occurs mainly among individuals of Mediterranean descent, namely Turkish, Jewish, Armenian and Arabic communities. The diagnosis is based on clinical findings, but genetic tests can also be used to confirm the diagnosis. Amyloidosis is the most important complication. Colchicine is the mainstay of FMF treatment and prevents amyloidosis and the frequency and severity of the episodes.

**Case Report:** The author describes the case of a previously healthy 8-year-old Portuguese boy, who was brought to the hospital for recurrent fever, abdominal and thoracic pain. The laboratory tests showed increased acute phase markers, such as the erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein and fibrinogen during the attacks. Between the episodes, he was asymptomatic. Neoplastic, infectious and immunologic causes were excluded. We admitted the FMF diagnosis, although the genetic tests were negative. Colchicine was started as a therapeutic trial. The patient remained free of attacks for 6 months. A bibliographic review regarding the discussion of the clinical case was made.

**Conclusions:** Periodic Fever Syndromes, particularly FMF, are cause of recurrent fever and systemic manifestations and can mimic many diseases. Despite being a rare condition worldwide, FMF reaches high prevalence in the Mediterranean area. In Portugal, it is probably underdiagnosed. It is therefore crucial to improve knowledge of these disorders in order to increase the degree of suspicion and diagnosis.

Key-words: Familial Mediterranean Fever; Periodic Fever Syndromes, autoinflammation.

**O trabalho final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa (FML).**

## ÍNDICE

<b>1. RESUMO .....</b>	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT.....</b>	<b>2</b>
<b>3. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>4</b>
<b>3.1 Síndromes Periódicas Febris.....</b>	<b>4</b>
<b>3.2 Febre Mediterrânea Familiar .....</b>	<b>4</b>
<b>4. CASO CLÍNICO .....</b>	<b>7</b>
<b>4.1 Identificação.....</b>	<b>7</b>
<b>4.2 Antecedentes Pessoais.....</b>	<b>7</b>
<b>4.3 História da Doença Atual.....</b>	<b>7</b>
<b>4.5 Exames complementares de diagnóstico.....</b>	<b>9</b>
<b>4.6 Evolução e seguimento .....</b>	<b>10</b>
<b>4.7 Diagnóstico Diferencial .....</b>	<b>11</b>
<b>5. DISCUSSÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>14</b>
<b>5.1 Epidemiologia .....</b>	<b>14</b>
<b>5.2 Manifestações clínicas .....</b>	<b>14</b>
<b>5.3 Alterações Laboratoriais.....</b>	<b>16</b>
<b>5.4 Complicações.....</b>	<b>16</b>
<b>5.5 Diagnóstico .....</b>	<b>17</b>
<b>5.6 Terapêutica.....</b>	<b>20</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>7. AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>23</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>24</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>27</b>
<b>Anexo 1. Resultado Teste Genético de Nível I .....</b>	<b>27</b>
<b>Anexo 2. Resultado Teste Genético Nível II.....</b>	<b>28</b>
<b>Anexo 3. Critérios de Classificação <i>Eurofever</i> .....</b>	<b>29</b>

### **3. INTRODUÇÃO**

#### **3.1 Síndromes Periódicas Febris**

As Síndromes Periódicas Febris, também designadas por Síndromes auto-inflamatórias hereditárias, representam um conjunto heterogéneo de patologias. Estas são devidas a mutações genéticas associadas a uma desregulação do sistema imunitário inato com subsequente iniciação de mecanismos inflamatórios.<sup>1-3</sup>

Em termos fisiopatológicos, ocorre uma ativação anormal do inflamassoma (complexo proteico intracelular necessário à produção da citocina pró-inflamatória IL-1 $\beta$ , fundamental na imunidade inata) que leva a um excesso de produção de IL-1 responsável pelo desencadear da cascata de inflamação.<sup>2,4</sup> Nestes casos, não se verifica a presença de anticorpos circulantes ou linfócitos T reativos, como acontece nas doenças auto-imunes.<sup>5,6</sup>

Estas patologias são caracterizadas por episódios de febre recorrente, normalmente associados a uma sintomatologia característica, que podem durar dias a semanas e que são separados por intervalos assintomáticos.<sup>1,7</sup> Uma vez que a febre recorrente é frequente nas crianças, é importante excluir outras causas, nomeadamente: doenças infecciosas, como a brucelose e a malária; neoplasias; doenças auto-imunes como a Artrite Idiopática Juvenil e doenças inflamatórias do intestino.<sup>7</sup> Geralmente, a apresentação clínica ajuda a diferenciá-las das síndromes auto-inflamatórias.

As principais doenças incluídas neste grupo são a FMF, a PFAPA (acrónimo de *Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenopathy*), a Síndrome Periódica associada ao recetor do TNF (TRAPS), a Hiperimunoglobulinémia D e as Síndromes Periódicas associadas à criopirina (CAPS)<sup>1-3,7,8</sup>. O diagnóstico diferencial entre estas doenças torna-se difícil, devido à sobreposição de características clínicas, pelo que os testes genéticos são úteis para diferenciá-las.

#### **3.2 Febre Mediterrânica Familiar**

A FMF, também designada de Polisserosite Familiar, Polisserosite Recorrente ou Doença Periódica, é a mais comum das Síndromes Periódicas Febris<sup>2,11</sup>. A FMF é uma doença hereditária, maioritariamente autossómica recessiva, caracterizada por episódios recorrentes e autolimitados de febre e polisserosite<sup>4,9-14</sup>. A doença tem uma

prevalência de mais de 100 000 indivíduos em todo o mundo, manifestando-se essencialmente em grupos étnicos de descendência Mediterrânea, nomeadamente Árabes, Turcos, Armênios, Judeus do Norte de África e Sefarditas. No entanto, devido aos movimentos migratórios, outros países como a Grécia, a Itália e o Japão também já são afetados.<sup>4,6,11-13,15-20</sup> Entre os grupos mais atingidos, principalmente nos Judeus Sefarditas, a proporção de portadores oscila entre 1/5 a 1/3.<sup>6</sup> A patologia tem uma ligeira predominância do género masculino e surge maioritariamente na infância.<sup>13, 15,16</sup> A descoberta do gene MEFV foi fundamental para a compreensão e desenvolvimento terapêutico da síndrome auto-inflamatória. A FMF associa-se a mutações deste gene, identificado no cromossoma 16p13, estando a maior parte destas localizada nos exões 2, 3 e 10<sup>21-24</sup>. Este gene codifica uma proteína, designada pirina, expressa essencialmente nas células do sistema imune inato, incluindo os neutrófilos, monócitos, células dendríticas e fibroblastos. A pirina participa na regulação da inflamação e da apoptose através do inflamassoma. No entanto, não existe consenso quanto ao seu papel fisiológico<sup>25</sup>. Por este motivo, é incerto o mecanismo pelo qual a mutação da pirina conduz à inflamação (ganho ou perda de função).

Uma correlação genótipo-fenótipo foi estabelecida nesta patologia. De entre as cinco mutações (p.M680I, p.M694V, p.M694I, p.726A, p.E148Q), responsáveis por mais de 80% dos casos, a mutação p.M694V é a melhor caracterizada e está associada a um fenótipo mais grave e resistência à colchicina<sup>4,9,14,24,26-28</sup>. Por seu lado, a mutação p.E148Q está relacionada com uma forma ligeira<sup>13,24,26-29</sup>. A variabilidade fenotípica é bastante marcada, e vários estudos referem a contribuição de fatores ambientais e modificações epigenéticas para a mesma<sup>17,22,23,26,28,30,31</sup>.

O diagnóstico é baseado em sintomas clínicos, dados epidemiológicos e na história familiar. Embora existam critérios bem estabelecidos que facilitam a sua determinação, a apresentação clínica na criança pode suscitar algumas dúvidas. Atualmente, o teste genético é uma ferramenta utilizada para confirmação diagnóstica, principalmente quando a apresentação é atípica. Porém, um resultado negativo não permite a exclusão do diagnóstico.<sup>5,19,21,23,32,33</sup>

O diagnóstico correto e precoce de FMF é muito importante no sentido de prevenir a amiloidose, que constitui a principal complicação e pode conduzir a insuficiência renal terminal. Os casos em que a amiloidose é a primeira manifestação da doença correspondem ao fenótipo II. Os restantes, que se manifestam pelo quadro clínico típico, e que representam 90% dos casos, correspondem ao fenótipo I<sup>9,28,34</sup>.

O tratamento recomendado assenta na utilização profilática de colchicina que, não só reduz a frequência das crises, como reduz o risco de evolução para amiloidose<sup>4,13,31,35-</sup>

37

## **4. CASO CLÍNICO**

### **4.1 Identificação**

Daniel, sexo masculino, 8 anos, caucasiano, residente no Montijo, internado no Hospital dos Lusíadas de Lisboa para esclarecimento de quadro clínico com aproximadamente quarenta dias de evolução, caracterizado por febre recorrente acompanhada de dor abdominal, vômitos, coxalgia esquerda e toracalgia.

### **4.2 Antecedentes Pessoais**

Primeiro filho de pais caucasianos, não consanguíneos e saudáveis. Nega-se ascendência judaica. Não há história de doenças de carácter heredo-familiar.

Os antecedentes obstétricos e neonatais não são relevantes. O crescimento estatuto-ponderal foi sempre regular dentro dos percentis P<sub>50</sub> e P<sub>75</sub>. Vacinas do Plano Nacional de Vacinação (PNV) atualizadas. Os pais referem antecedentes pessoais de rinite alérgica, medicada com desloratadina, e asma ligeira, realizando apenas terapêutica durante as exacerbações. Em 2015, sofreu fratura do fémur esquerdo, mantendo atualmente o material de osteossíntese.

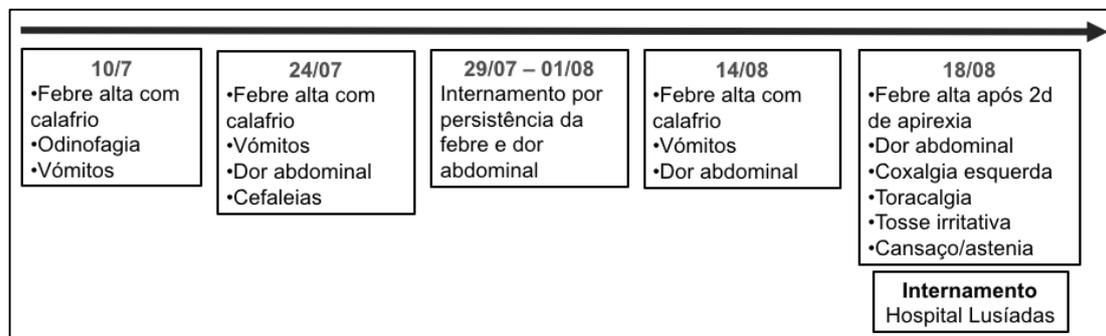
### **4.3 História da Doença Atual**

Rapaz previamente saudável até quarenta dias antes do internamento, quando inicia febre alta com calafrio (temperatura axilar 39,5°C medida no domicílio), com picos de 4 em 4 horas, acompanhada de vômitos e odinofagia. Recorreu ao Hospital Lusíadas de Faro onde lhe foi diagnosticada uma amigdalite e instituída terapêutica com Amoxicilina (50mg/kg/dia) durante oito dias com resolução do quadro clínico. Cerca de duas semanas mais tarde, reinicia febre alta com calafrio, acompanhada de dor abdominal generalizada, vômitos e cefaleia, pelo que se dirige ao Hospital dos Lusíadas de Lisboa. A observação demonstrou excelente estado geral e ausência de alterações ao exame objetivo. A avaliação analítica realizada neste dia mostrou: Leucócitos  $21.4 \times 10^3$  /L; Neutrófilos 62% e Proteína C Reativa 2mg/dL. Foi recomendada vigilância no domicílio com terapêutica sintomática. Por persistência das queixas, recorreu cinco dias mais tarde ao mesmo hospital onde foi internado para vigilância. Durante o

internamento, foi realizada investigação que incluiu: avaliação analítica (Leucócitos  $9.3 \times 10^3$  /L; Proteína C Reativa: 16,5 mg/dL; VS 58mm/h); tomografia dos seios perinasais, que revelou hipertrofia dos adenóides e rinorreia posterior, e ecografia abdominal e renal que não mostrou alterações com significado patológico. Neste contexto, teve alta com diagnóstico de Infecção Respiratória Alta e foi medicado com Amoxicilina/Ácido Clavulânico (55mg/kg/dia), com resolução do quadro. Aproximadamente duas semanas depois, volta a ter episódio de febre alta com calafrio e dor abdominal difusa, tendo-se dirigido ao Hospital dos Lusíadas de Faro para avaliação. Nesta altura, foi feito teste diagnóstico antigénico rápido (TDAR) na orofaringe para deteção do Antígeno contra Estreptococos A, que se revelou negativo. Os pais não especificam outros exames ou tratamento nesta altura. Novamente houve resolução dos sintomas.

Após dois dias de apirexia, recorreu à Urgência do Hospital dos Lusíadas de Lisboa por reaparecimento da febre alta, desta vez associada a coxalgia esquerda com um dia de evolução, que condicionava limitação da marcha, toracalgia anterior de difícil caracterização, tosse irritativa, cansaço e astenia. Nos últimos episódios, refere também obstipação.

Durante todo este período, nega queixas respiratórias além das referidas, nomeadamente rinorreia, tosse produtiva ou dificuldade respiratória. Nega diarreia, alterações génito-urinárias e/ou cutâneas. Não havia história de viagens recentes, contacto com pessoas doentes, contacto com animais, consumo de queijo não pasteurizado e realização de outras terapêuticas. No período intercrítico, encontrou-se assintomático, realizando a sua atividade normal.



Esquema 1. História da doença atual.

#### 4.4 Exame objetivo

Ao exame objetivo realizado à entrada, verificava-se: criança vígil e colaborante com estado geral conservado, apesar de emagrecido (1kg/2meses) e palidez cutânea. Encontrava-se acianótico, anictérico e hidratado. Não foram identificados sinais de dificuldade respiratória. Temperatura axilar: 38.2°C. Não tinha edema nem lesões ou alterações cutâneas. A orofaringe estava hiperemiada. Não se palpavam adenopatias. Sem alterações à auscultação cardíaca e pulmonar. O abdómen estava ligeiramente distendido, com ruídos hidroaéreos presentes em todos os quadrantes; era mole e depressível, globalmente doloroso à palpação profunda, sem massas ou organomegalias palpáveis; sem sinais de irritação peritoneal e com pontos herniários livres. No exame osteoarticular, os movimentos ativos e passivos estavam mantidos e as articulações não apresentavam sinais inflamatórios.

Por quadro de febre alta recorrente associada a dor abdominal, que motivou múltiplas idas à urgência, e por aparecimento de novos sintomas no último episódio, o Daniel ficou internado para esclarecimento etiológico.

#### 4.5 Exames complementares de diagnóstico

Na avaliação analítica destacava-se: Hb 11,0 g/dL; VGM 85fL; Leucócitos  $10,9 \times 10^3$  /L; Neutrófilos 78%; Eosinófilos 0,2%; Basófilos 0,6%; Linfócitos 15,5%; Monócitos 5,4%; Plaquetas  $161 \times 10^9$ /L; Proteína C Reativa 18,22 mg/dL; VS 78mm/h. Procalcitonina 1.03 ng/mL; Ferritina 375.5 ug/L e Fibrinogénio 548 mg/dL.

O esfregaço do sangue periférico não tinha alterações. Função renal, hepática e o ionograma normais. LDL e ácido úrico dentro dos valores normais. Urina tipo II sem alterações. Hemoculturas negativas. Prova de Mantoux negativa.

Eletroforese de proteínas sem alterações com significado patológico. IgG, IgA, IgM dentro dos valores normais.

As serologias para *Mycoplasma*, CMV, EBV, Parvovírus B19, HIV 1 e 2, *Borrelia burgdorferi* e Bartonella henselae foram negativas assim como a Reação de Widal e de Hudlesson e o título de antiestreptolisina (TASO) foi de 205 UI/ml.



abdominal e torácica. Nesta altura, é contactada a Reumatologia, que coloca o diagnóstico de FMF. Neste sentido, foi iniciada terapêutica com colchicina 1mg/dia e feito o pedido dos testes genéticos. Desde então, o Daniel manteve-se apirético, sem queixas e sem alterações ao exame objetivo.



**Gráfico n.º1.** Curva Térmica no internamento.



**Figura 3.** Exantema micro-papular no tronco.

#### 4.7 Diagnóstico Diferencial

Perante um quadro de febre recorrente, é fundamental excluir as principais categorias etiológicas, entre as quais se destacam as causas infecciosas, neoplásicas e do foro reumatológico.

As principais hipóteses infecciosas foram excluídas através de hemoculturas e serologias. A brucelose e a malária tipicamente estão associadas a febre recorrente. Na ausência de dados epidemiológicos compatíveis, nomeadamente história de viagens recentes, contacto com animais e consumo de produtos não pasteurizados, tal como avaliação analítica negativa, estas hipóteses foram descartadas.

Dada a hiperémia inicial da orofaringe, a febre e o episódio de artralgia, poder-se-ia considerar a hipótese de Febre Reumática. No entanto, não houve evidência de infeção estreptocócica ativa (exame cultural e teste de deteção rápida de Estreptococos do grupo A negativos) nem anterior importante (TASO 205 UI/ml) e não estavam presentes os restantes critérios propostos por Jones<sup>38</sup>.

A endocardite infecciosa (à partida uma hipótese menos provável) também não foi suportada por as hemoculturas serem negativas; C3 e C4 estarem aumentados; o ecocardiograma ser normal e não se observaram outros fenómenos vasculares e imunológicos.

A febre de origem indeterminada em conjunto com a coxalgia esquerda levantou a hipótese de se tratar de uma osteomielite crônica, mais provavelmente secundária ao material de osteossíntese. No entanto, a ausência de sinais inflamatórios, a resolução espontânea e ausência de alterações na radiografia do membro inferior afastaram esta causa.

Outras entidades foram também excluídas pelas serologias negativas, nomeadamente doença de Lyme, febre tifóide, doença da arranhadela do gato e infecção pelo Parvovírus B19. A telerradiografia do tórax em combinação com a serologia e a prova de Mantoux afastaram a hipótese de infecção por *Mycoplasma* e Tuberculose, respetivamente.

Em segundo lugar, o quadro arrastado de cansaço, astenia e febre poderia sugerir uma doença neoplásica, nomeadamente hematológica. No entanto, não se palpavam adenomegalias e/ou organomegalias e analiticamente, não existiam citopénias nem outras alterações no exame morfológico do sangue periférico. Os valores de LDH e ácido úrico estavam dentro dos limites normais.

Em terceiro lugar, a febre na criança também pode ser manifestação de doença auto-imune ou auto-inflamatória. O Lúpus Eritematoso Sistémico pode ter uma apresentação semelhante à do caso descrito. Para o diagnóstico em idade pediátrica podem aplicar-se os critérios da SLICC (*Systemic Lupus Collaborating Clinics*), que obrigam à positividade de pelo menos 1 critério imunológico e 1 critério clínico, ou os critérios da ACR (*American College of Rheumatology*)<sup>39</sup>. A ausência de critérios imunológicos (ANA e dsDNA negativos), hipocomplementémia ou citopénias afastam esta hipótese. Por sua vez, a hipótese de Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) foi equacionada devido aos quadros clínico e laboratorial compatíveis. No entanto, na AIJ o *rash* tende a ser migratório e o padrão de febre quotidiano<sup>40</sup>, aspetos não evidenciados neste doente.

Em último lugar, excluídas as causas mais comuns de febre na criança e atendendo ao padrão recorrente da febre e restante sintomatologia, foram consideradas as Síndromes Periódicas Febris. A história clínica juntamente com a elevação dos parâmetros inflamatórios e um exame objetivo quase normal são muito sugestivos.

Dentro das Síndromes auto-inflamatórias, foi admitido o diagnóstico de FMF.

O Daniel teve alta medicado com colchicina (1 mg/dia). Mantém-se apirético há 6 meses e não voltou a ter episódios de dor abdominal, toracalgia ou artralgia. Relativamente à avaliação analítica, verificou-se uma redução dos parâmetros inflamatórios com

exceção da VS que se mantinha elevada ao fim do segundo mês (VS 82mm/h). O estudo molecular não revelou a presença de mutações patogénicas nos exões 2,3 e 10 do gene MEFV – teste genético de nível I (*Anexo 1*) - nem nos restantes exões estudados no teste genético de nível II, posteriormente pedido. (*Anexo 2*).

## **5. DISCUSSÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

A FMF é uma doença hereditária autossômica recessiva rara que cursa com auto-inflamação. É caracterizada por episódios recorrentes e autolimitados de febre e polisserosite, que afeta predominantemente o peritoneu, a pleura e a membrana sinovial.<sup>4-6,9-13,16,18,19,21,24,28</sup>

A doença surge normalmente na infância, sendo que cerca de 60% dos indivíduos afetados manifesta os primeiros sintomas antes dos 10 anos e 90% antes dos 20 anos<sup>4,16</sup>. O diagnóstico de FMF assenta nas características clínicas e é suportado pela origem étnica, pela história familiar e pela exclusão de outras síndromes periódicas febris, embora possa ser confirmado pelo teste genético.

### **5.1 Epidemiologia**

Epidemiologicamente, ocorre em populações com ascendência mediterrânea. Os padrões de migração podem justificar a distribuição geográfica dos genes. Neste sentido, o facto de os Judeus Sefarditas terem tido origem na Península Ibérica, cria as condições para o aparecimento da FMF em Portugal<sup>12</sup>. Neste caso, os pais negaram qualquer ascendência judaica. Não existe também história familiar, normalmente presente em 30-50% dos doentes<sup>15</sup>.

### **5.2 Manifestações clínicas**

Relativamente ao quadro clínico, o episódio típico dura entre 12-72 horas e é classicamente autolimitado<sup>4,10,15,16,19,24</sup>. O intervalo entre os episódios é irregular (entre uma semana a meses e anos) e as características clínicas podem variar entre indivíduos e entre crises<sup>15</sup>. Alguns fatores atuam como desencadeantes, nomeadamente a doença viral, o stress emocional, a atividade física intensa, uma dieta rica em lípidos e a menstruação<sup>15,24</sup>. Cerca de metade dos indivíduos afetados têm sintomas prodrómicos como ansiedade, irritabilidade ou desconforto no local posteriormente afetado.<sup>4,24</sup>. No caso descrito, consistente com FMF, cada episódio durou 3-4 dias com um intervalo intercrítico variável, entre 2 a 15 dias e no qual o doente permaneceu livre de sintomas. Não foram encontrados fatores desencadeantes nem distinguido pródromo.

Clinicamente, a febre, geralmente alta (38°-40°C), está quase sempre presente e, raramente, pode ser o único sintoma da doença<sup>19,24</sup>. Normalmente, acompanha-se de

dor abdominal, presente em cerca de 95% dos casos, que pode ser localizada ou difusa, variando de ligeira a uma dor mais grave, com características de peritonite, que podem simular um abdómen agudo<sup>4,15,16</sup>. Muitas vezes, a apresentação clínica é consistente com colecistite ou apendicite, motivo pelo qual doentes são submetidos a apendicectomias ou colecistectomias desnecessárias<sup>41</sup>. Neste doente, durante os episódios, a febre alta, foi a principal queixa e associou-se sempre a dor abdominal difusa. Ao exame objetivo, não apresentava sinais de defesa e/ou irritação peritoneal, característicos da peritonite. Em contrapartida, na telerradiografia do tórax, observava-se distensão do cólon a nível do ângulo esplênico, compatível com a obstipação referida. A obstipação surge frequentemente na FMF e poderá ter sido a eventual causa da dor<sup>19</sup>. Como tipicamente ocorre, houve resolução espontânea dos sintomas.

O envolvimento articular ocorre em 75% dos doentes<sup>10</sup>. Este tem por normal uma distribuição monoarticular e afeta principalmente as grandes articulações dos membros inferiores<sup>4,10,13,15,16</sup>. As queixas articulares podem variar desde simples artralguas a artrite franca, que se caracteriza pela presença de sinais inflamatórios e limitação do movimento. Apesar de existirem casos que evoluem para artrite crónica destrutiva ou, mais raramente, existir um envolvimento poliarticular migratório, que obrigam à exclusão de AIJ e Febre Reumática, na maioria dos casos, a resolução ocorre em poucos dias, sem deixar sequelas. No que respeita ao Daniel, foi referida coxalgia esquerda com regressão da queixa espontaneamente e em pouco tempo, o que suporta a hipótese de FMF<sup>15, 19,42</sup>.

Os episódios que se acompanham ou manifestam por dor torácica estão geralmente associados a pleurite ou, mais raramente, a pericardite. A pleurite, presente em 45% dos casos, tem início e fim abruptos e é frequentemente unilateral. Manifesta-se clinicamente por dispneia, diminuição do murmúrio vesicular e atrito pleural<sup>4,10,13,14</sup>. Em alguns casos, pode haver derrame pleural. A pericardite, por outro lado, é rara e apresenta-se como dor retroesternal e alterações no segmento ST do eletrocardiograma (ECG). Os episódios pericárdicos raramente evoluem para pericardite constrictiva ou tamponamento<sup>4,10,14,20</sup>. O Daniel, no momento do internamento e durante o mesmo, referiu episódios de toracalgia, sem dispneia ou características pleuríticas óbvias, que resolveram espontaneamente ao fim de um dia. Dado que a auscultação cardiopulmonar e os exames de imagem não revelaram alterações, foi assumido episódio ligeiro e autolimitado.

As manifestações cutâneas são representadas pelo eritema erisipela-*like*, presente em 7-40% dos casos, e caracteristicamente localizado nos membros inferiores, especialmente na face extensora da perna, tornozelo e no dorso do pé<sup>15</sup>. A maioria das vezes acompanha-se de febre. Ao exame objetivo, observam-se tipicamente bordos regulares e sinais inflamatórios marcados. As lesões persistem entre 24-48 horas<sup>4,6,16,19,24,30</sup>. No doente apresentado, constatou-se o aparecimento de um eritema micropapular bilateral, não pruriginoso, ao nível da região lateral do tronco no segundo dia de internamento, sem relação com a febre e que regrediu em poucos dias. Este eritema, poder-se-ia enquadrar na apresentação, embora não reunisse as características típicas.

Outras manifestações menos comuns como as mialgias graves associadas a febre e com resposta aos corticoides, orquite aguda, esplenomegália e a meningite asséptica não foram documentadas neste caso<sup>11,43</sup>.

### **5.3 Alterações Laboratoriais**

As alterações laboratoriais na FMF são geralmente inespecíficas<sup>4,11,12,14,15,19,34,44,45</sup>. Normalmente, e tal como se verificou neste caso, existe uma elevação dos reagentes de fase aguda (Proteína C reativa, VS, fibrinogénio e Proteína amiloide A sérica - SAA) e da contagem de leucócitos durante as crises, que sugerem a existência de um processo inflamatório<sup>4,11,12,14,15,19,34,44,45</sup>. Apesar da resolução clínica também se ter traduzido a nível analítico, a VS permaneceu elevada. Estudos indicam que nos períodos livres de sintomas pode existir inflamação subclínica que é detetada sobretudo através da SAA<sup>11,29,34,45</sup>. A manutenção de um estado inflamatório de base depende essencialmente do genótipo e da terapêutica com colchicina.

### **5.4 Complicações**

A principal complicação da FMF é a amiloidose. Esta depende do grupo étnico e do genótipo e não da frequência e gravidade das crises, sendo mais frequente em Judeus Sefarditas e Turcos e em doentes homocigóticos para a mutação M964V<sup>19</sup>. O fator que determina o seu desenvolvimento e progressão é a produção da proteína SAA, que se acumula em vários tecidos, afetando preferencialmente os rins. A este nível, manifesta-se por proteinúria, seguida de síndrome nefrótica e culminando com insuficiência renal

terminal. Também pode atingir baço, sistema gastro-intestinal e o coração e, em menor grau, os testículos, as glândulas supra-renais e sistema nervoso<sup>15</sup>.

A amiloidose surge geralmente após 10-15 anos de doença, pelo que o diagnóstico precoce é fundamental.<sup>4,19,28</sup>

Além da amiloidose, vasculites como Poliartrite Nodosa e a Púrpura de Henoch-Scholein são mais comuns em doentes com FMF do que na população em geral, tendo uma incidência, segundo Sari, Birlik et al de 0,9% e 2,7-7,2%, respetivamente<sup>29</sup>. Também foi apontada associação com a Doença de Behçet.

Outras complicações incluem a infertilidade e oligospermia, devidas a adesões peritoneais e amiloidose testicular, respetivamente.

## 5.5 Diagnóstico

Perante um quadro sugestivo, embora atípico, combinado com uma avaliação laboratorial compatível, foi assumido o diagnóstico de FMF. Nesta altura, é importante referir que as Síndromes auto-inflamatórias compartilham várias características comuns, como a natureza recorrente dos ataques e o envolvimento da pele, membranas serosas e articulações. Neste sentido, é necessário proceder ao diagnóstico diferencial. A TRAPS é uma doença autossómica dominante e, além da febre recorrente associada a polisserosite, que geralmente dura entre 1-3 semanas, tem características específicas como o edema periorbitário e o *rash* eritematoso migratório doloroso, não presentes neste doente. Uma característica diferenciadora da FMF é a resposta à corticoterapia<sup>1-3,7,8,13</sup>. A Hiperimmunoglobulinémia D é uma doença causada por uma mutação no gene MKV, que conduz a um aumento persistente de ácido mevalónico na urina. Além dos sintomas surgirem no primeiro ano de vida em 90% dos doentes, as adenopatias cervicais dolorosas, a erupção cutânea polimorfa e a aftose oral características não estão presentes neste caso<sup>3,22,31,33,46</sup>. A hipótese de Síndrome PFAPA poderia ser equacionada devido à hiperémia inicial da orofaringe. No entanto, não foram documentadas estomatite aftosa nem adenopatias e a dor abdominal, menos comum nesta patologia, foi constante ao longo da história<sup>3,10,22,33,46,47,40</sup>. Por último, as CAPS englobam três patologias que formam um espectro contínuo. Devem-se a uma mutação no gene NLRP3/CIAS1 e afetam predominantemente os indivíduos do Norte da Europa. Manifestam-se caracteristicamente por urticária, conjuntivite e artrite.

Gattorno, Sormani et al<sup>22</sup> propuseram um *score* diagnóstico para as síndromes periódicas febris útil em Pediatria. Subsequentemente, foi desenvolvido um projeto pela Sociedade Europeia de Reumatologia Pediátrica, designado *Eurofever*, para registo das doenças auto-inflamatórias e fornecimento de informação atualizada sobre estas patologias. Segundo os critérios da *Eurofever* (*Anexo 3*), o quadro clínico do Daniel é compatível com FMF.

No sentido de apoiar o diagnóstico, utilizam-se os critérios de Tel-Hashomer<sup>48</sup> (*Tabela 1*), modificados por Livneh et al<sup>49</sup> em 1997, sendo os mais usados hoje em dia. Estes critérios foram estabelecidos em Judeus, numa população adulta, mas são também os mais usados em idade pediátrica. A partir dos critérios resumidos na *Tabela 1*, admite-se que o Daniel cumpre 2 critérios major: os episódios de febre recorrente e polisserosite e a resposta à colchicina.

Critérios de Tel-Hashomer	
Critérios Major	<ul style="list-style-type: none"><li>• Episódios febris recorrentes acompanhados de peritonite, sinovite ou pleurite.</li><li>• Amiloidose de tipo AA sem doença predisponente.</li><li>• Resposta favorável à terapêutica com colchicina.</li></ul>
Critérios Minor	<ul style="list-style-type: none"><li>• Episódios febris recorrentes.</li><li>• Eritema tipo erisipela.</li><li>• FMF em familiar do 1º grau.</li></ul>
Diagnóstico definitivo: 2 major ou 1 major + 3 minor.	
Diagnóstico provável: 1 major + 1 minor.	

**Tabela 1.** Critérios de Tel-Hashomer. Adaptado de Sari I, Birlik M and Kasifoglu T. Familial Mediterranean Fever: An update review. *European Journal of Rheumatology* (2014).

A sua capacidade diagnóstica tem limitações em idade pediátrica, uma vez que a doença na criança tem frequentemente uma apresentação atípica, os episódios podem ser mais curtos e a dor é mais difícil de avaliar.

Neste sentido, Yalcinskaya and Ozen<sup>33</sup>, propuseram um novo conjunto de critérios para FMF avaliado em crianças turcas com duas mutações no gene MEFV (*Tabela 2*).

Variáveis como a idade e origem étnica não foram analisadas, pelos que estes critérios necessitam de ser validados em outros grupos étnicos onde a FMF não seja tão frequente, assim como em doentes heterozigóticos.

---

**Crítérios pediátricos turcos**

---

- Febre (axilar > 38°C, ≥ 3 episódios de 6-72h de duração).
- Dor abdominal (≥ 3 episódios de 6-72h de duração).
- Dor torácica (≥ 3 episódios de 6-72h de duração).
- Artrite (oligoartrite, ≥ 3 episódios de 6-72h de duração).
- História familiar.

Diagnóstico: 2 em 5 critérios.

---

**Tabela 2.** Critérios Pediátricos Turcos. Adaptado de Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*. 2009; 48(4):295-398.

Principalmente em crianças, existem apresentações atípicas, o que dificulta o diagnóstico e atrasa o tratamento. Nestes casos, e tendo sido excluídas outras patologias e história familiar compatível, o teste genético pode revelar-se importante para confirmação diagnóstica.

Este caso mostrou-se complexo, devido às múltiplas idas ao Serviço de Urgência em hospitais diferentes com perda de informação, relato pouco coeso e presença de algumas manifestações atípicas. Por este motivo, procedeu-se ao pedido do teste genético de nível I (*Anexo 1*) - análise por sequenciação dos exões 2, 3 e 10 do gene MEFV - que se revelou negativo, pelo que se avançou para o teste genético tipo II, também este negativo (*Anexo 2*).

Atualmente, existem aproximadamente 300 variantes no gene MEFV que se correlacionam com um determinado fenótipo (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>). O diagnóstico é confirmado se duas mutações forem detetadas no gene MEFV ou se apenas for encontrada uma mutação e o doente for sintomático. Vários artigos reportam um número significativo de doentes diagnosticados clinicamente com FMF, mas cuja mutação no segundo alelo do gene MEFV não pode ser identificada e, neste sentido, tem sido propostos mecanismos explicativos<sup>4,10,17,21,26,27,30,32,50</sup>. Por um lado, o teste genético não sequencia todo o gene e, por isso, há mutações que não são detetadas. Por outro lado, fatores ambientais e epigenéticos podem contribuir para a expressão fenotípica em indivíduos heterozigóticos. Por último, se o teste genético for negativo

para as duas mutações, como é o caso, não se pode excluir o diagnóstico. Ainda existe alguma discrepância no que respeita à proporção de doentes com teste genético negativo. Segundo Padeh et al<sup>32</sup>, em apenas um terço dos doentes foi encontrada mutação. Por outro lado, Bem-Zvi et al<sup>50</sup> defendem que até 20% dos doentes têm diagnóstico clínico, embora sem mutação identificável. Por conseguinte, existe uma probabilidade significativa de que o Daniel se encontre neste grupo.

Em 2012, foi elaborado um conjunto de normas pela *Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe (SHARE)*, no sentido de otimizar o diagnóstico, facilitar interpretação dos testes genéticos e uniformizar a gestão da patologia na Europa.<sup>27,35,51</sup>

Segundo as recomendações, o protocolado neste caso é iniciar prova terapêutica com colchicina, como foi proposto, durante 4 a 6 meses, avaliar se existe regressão sintomática e se, quando suspensa medicação, há recorrência das crises<sup>9,24</sup>.

## 5.6 Terapêutica

Os principais objetivos da terapêutica são controlar os episódios agudos, minimizar a inflamação subclínica interepisódica e prevenir a amiloidose.

A colchicina é a abordagem terapêutica e profilática de eleição e deve ser iniciada assim que for admitido o diagnóstico. Na dose oral 0.5-1,5mg/dia ajustada à idade, reduz a frequência, a duração e a gravidade das crises e previne a amiloidose, podendo mesmo estabilizar ou reverter a proteinúria num quadro já instalado<sup>52</sup>. A sua utilização é relativamente segura<sup>37</sup>. Os efeitos adversos mais comuns são gastrointestinais (diarreia, náuseas, dor abdominal). Mais raramente pode ocorrer supressão da medula óssea, miopatia, alopecia e neuropatia periférica, mas que são geralmente resultantes de intoxicação.

Durante os episódios agudos, podem ser utilizados anti-inflamatórios não esteróides para alívio sintomático.

No caso descrito, o diagnóstico foi admitido clinicamente e iniciou-se prova terapêutica com colchicina para confirmação definitiva. Após seis meses de terapêutica com Colchicina, o Daniel encontra-se assintomático e não foram documentados efeitos adversos da terapêutica. Se houver recorrência dos sintomas, deve ser instituída terapêutica a longo prazo. Para monitorização do efeito terapêutico, da dose e da toxicidade, a EULAR recomenda seguimento semestral.<sup>51</sup>

Nos casos em que existe bom controlo da patologia, está recomendada reavaliação anual e monitorização regular para despiste de proteinúria. No caso do nosso doente, não se verificam nos exames de urina alterações patológicas. No entanto, deve ser feita vigilância para evitar o desenvolvimento de complicações.

Contudo, estudos indicam que 5-10% dos doentes são resistentes à colchicina<sup>36</sup>. Nestas situações, os agentes biológicos, em particular os agentes contra a IL-1, envolvida nas vias fisiopatológicas da doença, constituem alternativas. Por isso, o Anakinra (antagonista do recetor da IL-1), o Canakinumab (Anticorpo monoclonal anti-IL1) e o Riloncept (proteína de fusão constituída pelo domínio extracelular do recetor de IL-1 e pela sua proteína acessória) têm-se mostrado úteis. Adicionalmente, agentes anti-TNF podem ser utilizados na FMF com envolvimento articular grave. Estes agentes devem ser utilizados em conjunto com a colchicina<sup>4,24,35,36,51</sup>.

## **6. CONCLUSÃO**

O diagnóstico da FMF constitui um desafio. De facto, a menor prevalência na população e a subvalorização das síndromes auto-inflamatórias em países como Portugal, contribui para um atraso na sua identificação e tratamento. Neste contexto, é importante alertar os clínicos para que incluam estas síndromes no diagnóstico diferencial de febre recorrente.

Na medida em que o diagnóstico é clínico, o conhecimento dos principais sintomas e sinais da patologia, assim como dos dados epidemiológicos, é fundamental. Na suspeita de apresentações atípicas, os testes genéticos podem ser utilizados para confirmação diagnóstica, mas um resultado negativo não exclui a presença de FMF.

Perante evidência suficiente de diagnóstico positivo, deve ser instituída terapêutica com colchicina, a fim de diminuir o número de crises e prevenir a amiloidose. Simultaneamente, esta tem utilidade como prova terapêutica, que quando positiva, constitui um critério major para o diagnóstico de FMF.

Desta forma, diagnóstico precoce evita investigações desnecessárias onerosas.

Este trabalho evidencia a necessidade de alertar os profissionais de saúde para os sinais e sintomas sugestivos de FMF e definir normas para o aconselhamento e rastreamento genético, tomando sempre em consideração a variabilidade fenotípica dependente das mutações, mas também de fatores epigenéticos e ambientais.

## **7. AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Dr. João Bismarck por aceitar ser o meu orientador e por toda a disponibilidade demonstrada desde o início. Sem o seu apoio e confiança, a concretização deste trabalho não teria sido possível.

Agradeço também à Dra. Ana Dias Alves por me ter fornecido os dados necessários à elaboração do caso clínico e por me ter ajudado a pensar sobre o mesmo.

À minha família pelo apoio e paciência durante estes seis anos e pela confiança que depositam em mim.

À Inês Leitão e ao Miguel Miranda por serem os melhores colegas e amigos que alguém poderia pedir.

Ao Manuel António por ser a força necessária nos momentos mais difíceis e transmitir confiança contagiante. Obrigada por mostrares que, mesmo sendo a pessoa mais dedicada à vida académica e ao saber, é possível usar essa virtude na construção de amizades e na entreaajuda.

Ao David por nunca me largar a mão.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Piram M, Koné-Paut I. Les fièvres récurrentes de l'enfant. *Presse Med.* 2015;44(12):1266-1275.
2. Rigante D, Frediani B, Cantarini L. A Comprehensive Overview of the Hereditary Periodic Fever Syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol.* April 2016.
3. Gomes JAM, Gomes SM, Conde M. Síndromes Auto-inflamatórias. *Acta Reum Port.* 2010;35:146-154.
4. Sari I, Birlik M, Kasifoglu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol.* 2014.
5. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):388-390.
6. Koné-Paut I, Hentgen V, Touitou I. Current data on familial Mediterranean fever. *Jt Bone Spine.* 2011;78(2):111-114.
7. Ostring GT, Singh-Grewal D. Periodic fevers and autoinflammatory syndromes in childhood. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(9):865-871.
8. Berkun Y, Eisenstein EM. Update on Auto-Inflammatory Diseases and Familial Mediterranean Fever. *Isr Med Assoc J.* 2016;18(3-4):221-224.
9. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res.* 2016;9:13-20.
10. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever—A review. *Genet Med.* 2011;13(6):487-498.
11. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(9):853-859.
12. Özen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr.* 2003;162(7-8):449-454.
13. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Mégarbané A. Familial Mediterranean Fever (FMF): from diagnosis to treatment. *Santé.* 2004;14(4):261-266.
14. Petrushkin H, Stanford M, Fortune F, Jawad AS. Clinical Review: Familial Mediterranean Fever—An Overview of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, and Treatment. *Ocul Immunol Inflamm.* March 2015:1-9.
15. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kral Czech Republic).* 2014;57(3):97-104.
16. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006;26(6):489-496.
17. Özen S, Demirkaya E, Amaryan G, et al. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(4):662-667.
18. Shohat M, Halpern GJ. *Familial Mediterranean Fever.* University of Washington, Seattle; 1993.
19. Portincasa P, Scaccianoce G, Palasciano G. Familial mediterranean fever: a fascinating model of inherited autoinflammatory disorder. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(12):1314-1327.
20. Caltik A, Akyuz S, Erdogan O, Bulbul M, Orun U, Demircin G. An Unusual Presentation of

- Familial Mediterranean Fever with Pericardial Tamponade: Report of Two Cases. *Ann Paediatr Rheumatol*. 2012;1(3):190.
21. Grateau G. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Q J Med*. 2000;93(4):223-229.
  22. Gattorno M, Sormani MP, D'osualdo A, et al. A Diagnostic Score for Molecular Analysis of Hereditary Autoinflammatory Syndromes With Periodic Fever in Children. *Arthritis Rheum*. 2008;58(6):1823-1832.
  23. Özen S. Changing concepts in familial mediterranean fever: Is it possible to have an autosomal-recessive disease with only one mutation? *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1575-1577.
  24. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: Integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genet Med*. 2011;13(3):263-269.
  25. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes.
  26. Cosçu S, Kurtgoz S, Keskin E, Sonmez F, Bozkurt G. Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype–phenotype correlations in a Turkish population. *J Genet*. 2015;
  27. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):635-641.
  28. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: New phenotypes. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):31-37.
  29. Güncan S, Bilge NŞY, Cansu DÜ, Kaşifoğlu T, Korkmaz C. The role of MEFV mutations in the concurrent disorders observed in patients with familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol*. 2016;3(3):118-121.
  30. Rigante D, La Torraca I, Ansuini V, Compagnone A, Salli A, Stabile A. The multi-face expression of familial Mediterranean fever in the child. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2006;10(4):163-171.
  31. Ben-Chetrit E, Sagi M. Genetic counselling in familial Mediterranean fever: has the time come? *Rheumatology*. 2001;40(6):606-609.
  32. Padeh S, Shinar Y, Pras E, et al. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2003;30(1):185-190.
  33. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-398.
  34. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(2):105-112.
  35. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):387-391.
  36. Grattagliano I, Bonfrate L, Ruggiero V, Scaccianoce G, Palasciano G, Portincasa P. Novel Therapeutics for the Treatment of Familial Mediterranean Fever: From Colchicine to Biologics. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;95(1):89-97.
  37. Padeh S, Gerstein M, Berkun Y. Colchicine is a Safe Drug in Children with Familial

- Mediterranean Fever. *J Pediatr*. 2012;161(6):1142-1146.
38. Eroğlu AG. Update on diagnosis of acute rheumatic fever: 2015 Jones criteria. *Turk Pediatr Ars*. 2016;51(1):1-7.
  39. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
  40. De Benedetti F, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Textb Pediatr Rheumatol*. 2011;Chapter 14:236-248.
  41. Kisacik B, Karabicak I, Erol MF, et al. Is familial Mediterranean fever (FMF) common in patients with negative appendectomy? *Mod Rheumatol*. 2013;23(2):330-333.
  42. Michels H, Häfner R, Vogel P. Familial Mediterranean fever-an important differential diagnosis in systemic juvenile chronic arthritis. *Z Rheumatol*. 1989;48(3):143-146.
  43. Yusef D, Khasawneh W. Familial Mediterranean Fever Presenting with Recurrent Aseptic Meningitis: A Case Report. *Pediatr Neonatol*. 2016.
  44. Salgado M, Porfírio H, Júlia E, Rocha G, Da Fonseca N. *Febre Mediterrânica Familiar-Caso Clínico E Revisão Bibliográfica.*; 1998.
  45. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(6):746-750..
  46. Toplak N, Dolezalová P, Constantin T, et al. Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric multinational survey. *Pediatr Rheumatol*. 2010;8:29.
  47. Konukbay D, Gattorno M, Yildiz D, et al. A novel assessment tool for clinical care of patients with autoinflammatory disease: juvenile autoinflammatory disease multidimensional assessment report. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;(6):129-135.
  48. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967;43(2):227-253.
  49. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879-1885.
  50. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kassel Y, Livneh A. P01-032 – Characterization of genetic-negative FMF. *Pediatr Rheumatol*. 2013;11(Suppl 1):A36.
  51. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-651.
  52. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine Use in Children and Adolescents With Familial Mediterranean Fever: Literature Review and Consensus Statement. *Pediatrics*. 2007;119(2).



## Anexo 2. Resultado Teste Genético Nível II

### Serviço de Patologia Clínica

Direção Técnica **Dra. Margarida Franco**

Data Colheita 03-10-2016 19:25:55  
Data 1ª Emissão 11-11-2016 10:13:30

Médico Dr.(ª) Pedro Miguel Duarte Mendes  
Serviço LU - UNID. ATEND. URGENTE - PEDIÁTRICO



NA: PHU3361  
NP: HLU530936

eMail

Nº: 446671  
NEp: 9369324  
Consul

Nº Imp: 4424994

8 A (M)

Pág. 1/1

VAL. REF.

HISTÓRICO

### ESTUDOS GENÉTICOS

Gene MEFV, Pesq. mutações restantes exões e 5'UTR (nível II)

Técnica molecular:

Sequenciação direta da região promotora, dos exões 1,4,5,6,7,8 e 9 e das respetivas transições intrão-exão do gene MEFV

Resultado:

Não foram detetadas mutações patogénicas na região promotora e nos exões estudados do gene MEFV.

Nota:

Pelas técnicas usadas, não foram detetadas alterações patogénicas na região promotora e nos exões estudados do gene MEFV.

N.B.: As variantes normais/polimorfismos não são reportadas  
Sequência de referência do GenBank: NM\_000243.2 para o gene MEFV,

  
Validação Biopatológica  
Dra. Margarida Franco

### Anexo 3. Critérios de Classificação *Eurofever*

Eurofever classification criteria		
Is the ethnicity of the patient: Italian / Spanish / Greek?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	✓
Is the ethnicity of the patient: Turkish / Armenian / Jewish / Arab?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	✓
Are family members affected with TRAPS?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	✓
Is the age at disease onset less than 2 years?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	✓
Is the age at disease onset more than 3 years?	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✓
Is the duration of fever episodes less than 2 days?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	✓
Is the duration of fever episodes more than 6 days?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	✓
Has the patient chest pain?	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✓
Has the patient abdominal pain?	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✓
Has the patient arthralgia?	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✓
Has the patient myalgia?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	✓
Has the patient painful lymph nodes?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	✓
Has the patient enlarged cervical lymph nodes?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	✓
Has the patient aphthous stomatitis?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	✓
Has the patient urticarial rash?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	✓
Has the patient periorbital oedema?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	✓
Has the patient exudative pharyngitis?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	✓
Has the patient generalized lymphadenopathy OR splenomegaly?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	✓
Has the patient diarrhea (sometimes / often)?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	✓
Has the patient always diarrhea?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No	✓
Has the patient vomiting?	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✓
<input type="button" value="Calculate"/>		

Diagnostic score	Cut-off	Patient score	Result
FMF	65	73	<b>POSITIVE</b>
MKD	41	0	<b>NEGATIVE</b>
CAPS	65	40	<b>NEGATIVE</b>
TRAPS	44	19	<b>NEGATIVE</b>