

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**ANDRÉ LOUZADA COLODETTE
HEITOR BUBACK ARAUJO
RODRIGO CORRÊA SILVEIRA**

**SÍNDROME PERIÓDICA ASSOCIADA AO RECEPTOR DO FATOR DE NECROSE
TUMORAL - TRAPS:
Relato de Caso**

VITÓRIA
2023

ANDRÉ LOUZADA COLODETTE
HEITOR BUBACK ARAUJO
RODRIGO CORRÊA SILVEIRA

**SÍNDROME PERIÓDICA ASSOCIADA AO RECEPTOR DO FATOR DE NECROSE
TUMORAL - TRAPS:**
Relato de Caso

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa
Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM,
como requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Valquiria Garcia Dinis

VITÓRIA
2023

**ANDRÉ LOUZADA COLODETTE
HEITOR BUBACK ARAUJO
RODRIGO CORRÊA SILVEIRA**

**SÍNDROME PERIÓDICA ASSOCIADA AO RECEPTOR DO FATOR DE NECROSE
TUMORAL - TRAPS:**

Relato de Caso

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovada em 24 de novembro de 2023

BANCA EXAMINADORA

Valquiria Dinis

Profa. Dra. Valquiria Garcia Dinis
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientadora

Carolina Zorzanelli Costa

Profa. Me. Carolina Zorzanelli Costa
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Banca Interna

Livia C. Oliveira

Profa. Livia Camara Oliveira
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Banca Interna

Dedico aos meus pais, meus amigos e professores que me ajudaram nesta árdua trajetória.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus pela vida.

Agradecemos aos nossos pais por acreditarem em nós e possibilitarem nossos estudos.

Agradecemos aos nossos colegas de turma pela amizade de sempre.

Agradecemos aos mestres por todo conhecimento transferido.

Que os meus ideais sejam tanto mais fortes quanto maiores forem os desafios, mesmo que precise transpor obstáculos aparentemente intransponíveis. Porque metade de mim é feita de sonhos e a outra metade é de lutas.

Vladimir Maiakovski

RESUMO

Introdução: A síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS) é uma síndrome autoinflamatória caracterizada por episódios prolongados e recorrentes de febre alta ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), dor abdominal, dor torácica, artralgia, mialgia e erupção cutânea eritematosa. Trata-se de uma síndrome rara com prevalência estimada em um indivíduo por milhão e foi relatada com maior frequência em pacientes caucasianos e asiáticos. A idade média do início dos sintomas é de 4 anos, porém uma pequena parcela dos pacientes podem manifestar o quadro após a idade adulta. **Objetivo:** Descrever um caso de Síndrome Periódica Associada ao Receptor do Fator de Necrose Tumoral em uma paciente com manifestações clínicas iniciadas aos 13 anos. **Método:** Estudo observacional descritivo do tipo relato de caso de uma paciente com diagnóstico de TRAPS em acompanhamento no ambulatório de Reumatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 18 anos, foi referenciada para acompanhamento em ambulatório de reumatologia por conta de episódios recorrentes de febre, mialgia, astenia, dispneia, edema peripalpebral, dor abdominal e urticária que pioravam ao frio, sem história de parentes com quadro clínico semelhante. Os sintomas iniciaram há 5 anos e apresentavam duração média de 10 dias com um intervalo assintomático de aproximadamente uma semana entre as crises. Foi solicitado um painel genético que demonstrou a presença de variante em heterozigose no gene TNFRSF1A, confirmando o diagnóstico de TRAPS. Após tratamento com canaquinumabe subcutâneo 300 mg mensal, os sintomas inflamatórios foram controlados e a paciente não mais apresentou sinais de atividade de doença. **Discussão:** Antes da suspeita diagnóstica de uma síndrome autoinflamatória, os diagnósticos diferenciais mais prevalentes da prática médica como doenças autoimunes, neoplásicas e infecciosas foram investigadas e excluídas através de exames laboratoriais específicos. Além disso, a paciente apresentava algumas características clínicas e resultados de exames laboratoriais atípicos de TRAPS, sugerindo o diagnóstico de outras síndromes autoinflamatórias como as criopirinopatias e a deficiência de mevalonato-kinase.

Palavras-chave: doenças hereditárias autoinflamatórias; doenças do sistema imunitário; inibidores de interleucina; relatos de casos.

ABSTRACT

Introduction: Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) is an autoinflammatory syndrome characterized by prolonged and recurrent episodes of high fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), abdominal pain, chest pain, arthralgia, myalgia, and erythematous rash. It is a rare syndrome with an estimated prevalence of one individual per million and has been reported more frequently in Caucasian and Asian patients. The average age of symptom onset is 4 years, although a small proportion of patients may manifest the condition in adulthood. **Objective:** To describe a case of Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome in a patient with clinical manifestations that began with 13-years old. **Method:** An observational descriptive case report study of a patient diagnosed with TRAPS undergoing follow-up at the Rheumatology Outpatient Clinic of the Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. **Case Report:** An 18-year-old female patient was referred for rheumatology outpatient care due to recurrent episodes of fever, myalgia, asthenia, dyspnea, periorbital edema, abdominal pain and urticaria worsened by cold, with no family history of a similar clinical condition. The symptoms began five years ago and had an average duration of 10 days, with an asymptomatic interval of approximately one week between crises. A genetic panel was requested and demonstrated the presence of a heterozygous variant in the TNFRSF1A gene, confirming the diagnosis of TRAPS. After treatment with monthly subcutaneous canakinumab 300 mg, the inflammatory symptoms were controlled and the patient no longer showed signs of disease activity. **Discussion:** Before suspecting an autoinflammatory syndrome, the most prevalent differential diagnoses like autoimmune diseases, neoplasms and infections were investigated and ruled out through specific laboratory tests. Furthermore, the patient presented some atypical clinical manifestations and laboratory test results for TRAPS, indicating the diagnosis of other autoinflammatory syndromes such as cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) and mevalonate kinase deficiency (MKD).

Keywords: hereditary autoinflammatory diseases; immune system diseases; interleukin inhibitors; case reports.

LISTA DE SIGLAS

AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteroidais
CAPS	Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DAMPs	Padrões Moleculares Associados a Danos
FCAS	Síndrome Autoinflamatória Familiar Associada ao Frio
FFM	Febre Familiar do Mediterrâneo
IFN	Interferons
IL	Interleucina
IL-1Ra	Antagonista do Receptor de Interleucina-1 Humano não Glicosilado Recombinante
MKD	Deficiência de Mevalonato-Quinase
PAMPs	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PRP	Receptores de Reconhecimento de Padrões
SAI	Síndromes Autoinflamatórias
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TNFR	Receptor do Fator de Necrose Tumoral
TRAPS	Síndrome Periódica Associada ao Receptor do Fator de Necrose Tumoral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	OBJETIVOS.....	15
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO.....	15
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	15
3	MÉTODO.....	16
4	RESULTADOS.....	17
4.1	RELATO DO CASO.....	17
5	DISCUSSÃO.....	19
6	CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
	REFERÊNCIAS.....	22
	APÊNDICES.....	26
	APÊNDICE A - TCLE.....	27
	ANEXOS.....	32
	ANEXO A - Certificado de Aprovação do CEP.....	33
	ANEXO B - Tabela 1.....	37
	ANEXO C - Tabela 2.....	38

1 INTRODUÇÃO

O sistema imunológico conta com duas vias principais de sinalização, resposta imune inata e adaptativa. A primeira constitui a defesa de primeira linha do corpo humano contra a invasão de patógenos e atua na manutenção do equilíbrio entre mecanismos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. Para isso, conta com a participação de componentes como as barreiras físicas naturais, citocinas, receptores de reconhecimento de padrões (RRP), proteínas do sistema complemento e células efetoras como os neutrófilos, macrófagos, mastócitos e natural killers. Já a resposta imune adaptativa conta com a participação de linfócitos T e B, atuando na produção de anticorpos e desenvolvimento de uma resposta antígeno-específica (MEDZHITOV et al., 1997; NIGROVIC et al., 2020).

Os mecanismos imunológicos adaptativos e inatos interagem concomitantemente de forma sinérgica. O reconhecimento de sinais de alerta pelos RRP do sistema imune inato, como os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e os padrões moleculares associados a danos (DAMPs), deflagram o desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa através da apresentação de antígenos aos linfócitos T e B. Ao passo que as células da resposta imune adaptativa recrutam, interagem e ativam células da imunidade inata, através de citocinas e interações de superfície célula-célula, para auxílio na resposta efetora (MARCENARO et al., 2011; MEDZHITOV et al., 1997; RAMADAN et al., 2017; VIVIER et al. 2011).

Os interferons compreendem um grupo de citocinas pró-inflamatórias com atividade antiviral, ativação de macrófagos, inibição da angiogênese, regulação da diferenciação celular, produção de prostaglandinas e muitas outras funções imunológicas (ALSPACH et al., 2019; LAZEAR et al., 2019). Defeitos genéticos desta via, como a fabricação excessiva de citocinas ou a sinalização aberrante, culminam em processo inflamatório sistêmico. Os inflamassomas são complexos proteicos intracelulares que ativam a protease caspase-1, a qual é responsável pela clivagem da pró-interleucina (IL) 1-beta inativa em sua forma madura, altamente inflamatória e um potente pirogênio endógeno. A ativação exacerbada dos inflamassomas resultam na produção desregulada de IL-1-beta, desencadeando, consequentemente, inflamação com febre. Outras proteínas também clivadas pela

caspase-1 são a IL-18 e a Gasdermina D (ZHENG et al., 2020). Já o fator de necrose tumoral é uma citocina secretada principalmente por macrófagos ativadas que, após sua produção, liga-se a dois receptores específicos (TNFR I e II) induzindo resposta inflamatória ou apoptose. A ativação inadequada ou irrestrita da sinalização do TNF produz inflamação crônica (VITALE et al., 2007).

As síndromes autoinflamatórias (SAI) são causadas pela ativação desregulada do sistema imune inato, na ausência de altos títulos de autoanticorpos ou de linfócitos T ativados. Elas podem ser divididas em alguns grupos de acordo com a via de sinalização afetada, sendo as mais comuns aquelas que afetam a via dos interferons (IFN), dos inflamassomas e do fator de necrose tumoral (TNF) (CUDRICI et al., 2020; GATTORNO et al., 2019; PADEH et al., 2005).

Os sintomas das síndrome autoinflamatórias hereditárias têm início na infância, na imensa maioria dos casos, e a epidemiologia e os fenótipos clínicos apresentam aspectos bastante variáveis entre as suas principais representantes: febre familiar do mediterrâneo (FFM), a qual é a mais prevalente de todas e acomete mais de 100.000 indivíduos ao redor do mundo, deficiência de mevalonato-quinase (MKD), síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS) e a síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS), a qual será o foco do presente relato (JESUS et al., 2010).

Geralmente, o quadro clínico das síndromes autoinflamatórias é bastante parecido entre elas e se manifesta pela apresentação aguda de sintomas inflamatórios caracterizados por febre alta (>38°C), erupções cutâneas, serosites, dor torácica, dor abdominal, artrite, meningite, uveíte, conjuntivite e mialgia. Os episódios costumam ser recorrentes e apresentam duração e intervalo variáveis de acordo com cada doença (CUDRICI et al., 2020; JESUS et al., 2010; LACHMANN et al., 2013).

A síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral foi descrita pela primeira vez em uma família irlandesa no ano de 1982 como febre hiberniana familiar (WILLIAMSON et al., 1982). Entretanto, foi renomeada em 1999 após a descoberta da sua associação com mutações no gene TNFRSF1A, no cromossomo 12 (MCDERMOTT et al., 1999). Trata-se de uma síndrome rara com prevalência

estimada em um por milhão de indivíduos no mundo e foi relatada com maior frequência em pacientes caucasianos e asiáticos (CUDRICI et al., 2020; LACHMANN et al., 2013). Sua prevalência no Brasil ainda é desconhecida, todavia sabe-se que as regiões Sul e Sudeste do país apresentam maior prevalência de síndromes autoinflamatórias em relação às outras regiões, o que pode ser atribuído a maior quantidade de imigrantes de origem Europeia e Judaica nestes locais ou maior acesso à saúde nessas regiões (JESUS et al., 2012).

A TRAPS é herdada de forma autossômica dominante com penetrância incompleta causada por mutações no gene TNFRSF1A (LACHMANN et al., 2013). Algumas variantes desse gene têm alta penetrância, enquanto outras apresentam prevalência considerável em indivíduos saudáveis. Não há correlação precisa entre variante genética específica e fenótipo clínico. No entanto, sabe-se que pacientes portadores de variantes patogênicas que afetam resíduos de cisteína têm maior risco de desenvolver amiloidose secundária, complicação temida por conta da sua elevada morbimortalidade (CANTARINI et al., 2014; CUDRICI et al., 2020; LACHMANN et al., 2013).

Os episódios febris normalmente cursam com temperaturas elevadas (valores > 38°C), têm padrão recorrente e irregular, duração entre 5 dias e 3 semanas com um intervalo assintomático de 4 a 6 semanas, em média. A mialgia é caracterizada por dor localizada e migratória, podendo ser acompanhada de rash eritematoso sobre a área afetada. A dor abdominal tem caráter súbito e de forte intensidade, simulando um episódio de abdome agudo e levando a laparotomia branca em alguns casos. Em relação às manifestações oculares, os pacientes apresentaram com maior frequência conjuntivite não exsudativa e edema periorbital (CUDRICI et al., 2020; JESUS et al., 2010; LACHMANN et al., 2013).

O estudo de coorte retrospectivo guiado por LACHMANN et al. (2013), após análise dos dados de 158 pacientes do registro internacional Eurofever/EUROTRAPS, demonstrou que a idade média do início dos sintomas da TRAPS foi de 4,3 anos, mas que uma pequena parcela dos pacientes manifestou o quadro após a idade adulta. Neste estudo, os ataques foram recorrentes em 88% dos casos e as apresentações clínicas mais comuns foram febre, mialgia, dor abdominal, erupção

cutânea eritematosa e manifestações oculares. Outros sintomas como dor torácica, linfadenopatia, artrite, cefaleia, hepatomegalia e esplenomegalia também foram observados, porém, em menor frequência. As principais manifestações clínicas e suas respectivas prevalências estão descritas na tabela 1 (Anexo B).

Durante as crises, os exames laboratoriais revelam aumento de marcadores inflamatórios, como PCR e VHS, os quais também podem estar levemente alterados durante os períodos assintomáticos. O hemograma pode apontar neutrofilia, trombocitose e/ou anemia secundária a doença crônica. A presença de autoanticorpos, como fator reumatoide e anticorpos antinucleares não é o esperado na TRAPS, entretanto, quando presentes, estão em baixas titulações (HULL et al., 2002).

O diagnóstico da TRAPS deve ser considerado após a exclusão de causas infecciosas ou neoplásicas de febre recorrente e ocorre através de uma combinação entre aspectos clínicos e teste genético (CUDRICI et al., 2020; LACHMANN et al., 2013). Em 2019, foram publicados critérios classificatórios para as síndromes autoinflamatórias; Tais critérios alcançaram uma sensibilidade de 95% e especificidade de 99% para o diagnóstico da TRAPS (GATTORNO et al., 2019). Define-se TRAPS quando há presença da mutação no TNFRSF1A associada a pelo menos um dos seguintes critérios: duração dos episódios ≥ 7 dias, mialgia, exantema migratório, edema periorbitário ou história de parentes afetados. Entretanto, na ausência de um genótipo confirmatório, se faz necessário a presença de 2 ou mais parâmetros supracitados (Tabela 2 em Anexo C).

Os objetivos do tratamento da TRAPS são controlar os sintomas, prevenir ataques recorrentes e reduzir o risco de amiloidose devido à persistência de processo inflamatório. Pacientes com sintomas leves e raros podem ser tratados inicialmente apenas com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou corticosteróides para alívio sintomático, entretanto a resposta ao tratamento tende a diminuir com o tempo, o uso crônico dessas medicações está diretamente relacionada ao desenvolvimento de muitos efeitos colaterais e elas não previnem novas crises. Para pacientes com crises frequentes (≥ 4 episódios/ano), falha terapêutica com o uso de corticoides ou elevação persistente de marcadores inflamatórios entre as crises, está indicado o

uso de medicações inibidoras do TNF-alfa, como o etanercepte, ou inibidoras da interleucina-1, como o canaquinumabe e o anakinra.

O canaquinumabe, anticorpo monoclonal bloqueador da ação da IL-1-beta, e o anakinra, antagonista do receptor de interleucina-1 humano não glicosilado recombinante (IL-1Ra), mesmo quando administrado sob demanda (iniciado em até 24 horas após início da crise e mantido por aproximadamente 1 semana), promoveram remissão completa dos sintomas na maioria dos pacientes estudados, demonstraram ser eficazes na prevenção de amiloidose reativa e constituem, atualmente, as drogas de primeira linha no tratamento da TRAPS. (GRIMWOOD et al., 2015; HUR et al., 2021; SIMON et al., 2004; TER HAAR et al., 2015).

A terapia com etanercepte demonstrou redução significativa dos sintomas inflamatórios dos pacientes, entretanto foi avaliado que sua eficácia diminuiu com o tempo, sendo a principal razão pela descontinuação desse fármaco na maior parte dos pacientes. Ademais, outras drogas inibidoras de TNF-alfa como o adalimumabe e infliximabe foram relatados como causadores de piora paradoxal da exacerbação da doença em pacientes com TRAPS e, portanto, devem ser evitadas (KUEMMERLE-DESCHNER et al., 2020; TER HAAR et al., 2015).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Descrever um caso de Síndrome Periódica Associada ao Receptor do Fator de Necrose Tumoral em uma paciente com manifestações clínicas iniciadas aos 13 anos de idade.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Compartilhar com a comunidade médica e científica um caso de Síndrome Periódica Associada ao Receptor de Fator de Necrose Tumoral, de forma a expandir o conhecimento dessa patologia a mais médicos e profissionais da saúde para beneficiar os pacientes acometidos pela doença.

3 MÉTODO

Estudo observacional descritivo do tipo relato de caso de uma paciente com diagnóstico de TRAPS em acompanhamento no ambulatório de Reumatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sobre o Número do Parecer: 6.479.612 (Anexo A).

Através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, em Apêndice A), foi apresentado à paciente o projeto de pesquisa, os riscos e benefícios, a qual compreendeu e aceitou participar do estudo.

4 RESULTADOS

4.1 RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 18 anos, brasileira, foi referenciada para o ambulatório de reumatologia para investigação de episódios recorrentes de febre (38 - 39 °C), mialgia em membros superiores e inferiores, astenia, dispneia aos médios esforços, precordialgia, dor torácica ventilatório-dependente, edema peripalpebral, dor abdominal, náuseas, vômitos e urticária que pioravam ao frio, iniciados há 5 anos, com duração média de 10 dias e com intervalo assintomático de aproximadamente uma semana entre as crises.

Durante a consulta, a paciente negou comorbidades prévias conhecidas, vícios, medicações de uso contínuo, história de consanguinidade ou parentes com sintomas semelhantes. Ao exame físico, apresentava-se em regular estado geral, hipocorada (+/4+), afebril, eupneica em ar ambiente, normotensa, normocárdica, linfonodomegalia única em cadeia cervical esquerda e redução discreta da força em membros inferiores e superiores proximais (grau IV), sem demais alterações.

Em relação aos exames laboratoriais solicitados para elucidação diagnóstica, a paciente apresentava anemia normocrômica e normocítica, contagem de leucócitos e plaquetária normal, perfil sorológico para doenças infecciosas negativo (HIV, hepatite B, hepatite C e sífilis), marcadores inflamatórios como reação da cadeia da polimerase (PCR = 12,5 mg/dL - VR < 1 mg/dL) e velocidade de hemossedimentação (VHS = 39 mm/h - VR < 20 mm/h), dosagem sérica de IgD de 8,5 mg/dL (VR < 4,5 mg/dL), fator reumatoide negativo, fator antinúcleo (FAN) nuclear pontilhado fino denso 1:320, presença de autoanticorpos negativos (anti-RO, anti-LA, anti-SM, anti-DNA, anti-JO1), normocomplementemia (C3 e C4), eletroforese de proteínas sem alterações, dosagem de ácido mevalônico negativa e demais exames sem alterações.

No que diz respeito aos exames de imagem, solicitou-se um ecocardiograma que evidenciou pequeno derrame pericárdico, tomografia computadorizada de abdome total com pequeno cisto renal simples à direita com 0,7cm em seu maior eixo

(Bosniak I) e tomografia computadorizada de tórax com bandas parenquimatosas residuais nos lobos inferiores e micronódulos não calcificados subpleurais nos lobos inferiores esquerdo e médio, possivelmente residuais.

Com base na história clínica da paciente e no resultado dos exames laboratoriais supracitados, solicitou-se um painel genético para síndromes autoinflamatórias, o qual demonstrou presença de variante em heterozigose no gene TNFRSF1A, confirmando o diagnóstico de TRAPS.

A paciente iniciou tratamento com prednisona 40 mg/dia com ausência de resposta, sendo, portanto, optado por associação de canaquinumabe 150 mg mensal. Entretanto, devido à redução parcial dos sintomas, foi optado por ajuste da dose para 300mg/mês. Após esta alteração, houve desaparecimento dos sintomas inflamatórios e a paciente evoluiu bem sem sinais de atividade de doença e sem amiloidose.

5 DISCUSSÃO

Por apresentar sintomas inflamatórios recorrentes associados a febre e rash cutâneo desde os 13 anos de idade, algumas hipóteses diagnósticas como doença de Still, lúpus eritematoso sistêmico e outras patologias autoimunes foram investigadas com a pesquisa de autoanticorpos antes de suspeitar-se de uma possível síndrome autoinflamatória, haja vista que essas são pouco frequentes na prática clínica. Além disso, outras possíveis causas infecciosas e neoplásicas para o quadro febril de origem indeterminada também foram pesquisadas.

Por conseguinte, após investigação e exclusão de todos diagnósticos diferenciais prováveis supracitados, aventou-se a possibilidade de uma síndrome autoinflamatória. No entanto, a paciente apresentava um fenótipo clínico muito amplo com algumas características atípicas da TRAPS, o que não permitiu uma classificação diagnóstica precisa a respeito de qual síndrome autoinflamatória se tratava, sugerindo até mesmo uma possível sobreposição de síndromes.

A idade do início dos sintomas foi com 13 anos, desviando consideravelmente da média de 4,3 anos citada por Lachmann et al. (2013) em sua coorte retrospectiva. Contudo, sabe-se que uma pequena parcela dos portadores de TRAPS podem manifestar o quadro mais tardiamente (LACHMANN et al., 2013).

Em relação à sintomatologia, a paciente apresentava urticária desencadeada pelo frio, característica clínica clássica das criopirinopatias, que ocorrem devido a mutações no gene NLPR3 e resultam num aumento de secreção de IL-1, em especial a síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio (FCAS). Porém, apesar desta semelhança, não apresentou mutações no gene NLRP3 e também não apresentou pontuação suficiente nos critérios classificatórios para CAPS propostos por GATTORNO et al. (GATTORNO et al., 2019; JESUS et al., 2010; KUEMMERLE-DESCHNER et al., 2020).

Além de um aumento da proteína imunoglobulina D acima dos valores de referência, a paciente também apresentava sintomas gastrointestinais recorrentes como vômitos e dor abdominal, sugerindo a possibilidade de uma sobreposição com a

síndrome de hiperimmunoglobulinemia D com febre periódica, habitualmente conhecida como deficiência de mevalonato-quinase. Todavia, os níveis de IgD foram baixos quando comparados com os pacientes portadores desta síndrome, nos quais os valores ultrapassam de 100 U/mL normalmente, a dosagem de mevalonato urinário foi negativa e não foram encontradas mutações no gene MVK. Além disso, sabe-se que a elevação dos níveis de IgD não é específica para MKD, pois também pode ser observada em outras doenças autoinflamatórias como FFM e TRAPS (JESUS et al., 2010).

Por fim, fez-se necessário a solicitação de um painel genético, o qual demonstrou presença de variante em heterozigose no TNFRSF1A. A presença do genótipo confirmatório associado aos episódios recorrentes de mialgia e edema periorbital com duração superior a 7 dias possibilitaram a confirmação do diagnóstico da TRAPS, conforme os critérios classificatórios de GATTORNO et al. (Tabela 2).

Inicialmente a paciente foi tratada com corticóide oral em dose imunossupressora, entretanto não obteve resposta clínica satisfatória, requerendo a associação de uma medicação imunobiológica. Dessa forma, foi optado pelo canakinumabe, por se tratar de uma medicação de 1ª linha para o tratamento da TRAPS, com necessidade de reajuste posterior da dose para controle total dos sintomas.

6 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Paciente portadora de síndrome autoinflamatória rara confirmada com painel genético, encontra-se estável clinicamente e sem novas crises até o presente momento após a instituição de terapia mensal com canakinumabe 300 mg por via subcutânea. Apesar de ser uma doença rara, a suspeita diagnóstica da TRAPS deve ser sempre considerada pelos profissionais de saúde após exclusão de doenças infecciosas, neoplásicas e autoimunes em pacientes que desenvolvem o quadro clínico, principalmente na infância, de febre recorrente de origem indeterminada associada a qualquer um dos sintomas inflamatórios crônicos expostos acima.

REFERÊNCIAS

ALSPACH, E. et al. Interferon γ and Its Important Roles in Promoting and Inhibiting Spontaneous and Therapeutic Cancer Immunity. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028480>. Acesso em: 09 set. 2023.

CANTARINI, L. et al. The expanding spectrum of low-penetrance TNFRSF1A gene variants in adults presenting with recurrent inflammatory attacks: Clinical manifestations and long-term follow-up. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.12.002>. Acesso em: 09 set. 2023.

CUDRICI, C.; DEUTCH, N.; AKSENTIJEVICH, I. Revisiting TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS): Current Perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21093263>. Acesso em: 09 set. 2023.

GATTORNO, M. et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. **Annals of the Rheumatic Diseases**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215048>. Acesso em: 09 set. 2023.

GRIMWOOD, C. et al. On-demand treatment with anakinra: a treatment option for selected TRAPS patients. **Rheumatology** (Oxford Acad.). 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev111>. Acesso em: 09 set. 2023.

HULL, K. M. et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. **Medicine**, 2002. Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2002/09000/the_tnf_receptor_associated_periodic_syndrome.2.aspx. Acesso em: 09 set. 2023.

HUR, P. Reasons for canakinumab initiation among patients with periodic fever syndromes: a retrospective medical chart review from the United States. **Pediatric**

Rheumatology. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00605-2>. Acesso em: 09 set. 2023.

JESUS, A. A. et al. Síndromes autoinflamatórias hereditárias na faixa etária pediátrica. **Jornal de Pediatria**, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572010000500003>. Acesso em: 09 set. 2023.

JESUS, A. A. Hereditary Autoinflammatory Syndromes: A Brazilian Multicenter Study. **Journal Clinical Immunology**. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9688-x>. Acesso em: 09 set. 2023.

KUEMMERLE-DESCHNER, J. B. et al. Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. **Rheumatic & Musculoskeletal Diseases**. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001227>. Acesso em: 09 set. 2023.

LACHMANN, H. J. et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. **Annals of the Rheumatic Diseases**, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204184>. Acesso em: 09 set. 2023.

LAZEAR, H. M. et al. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. **Immunity**. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.025>. Acesso em: 09 set. 2023.

MARCENARO, E. et al. Bridging Innate NK Cell Functions with Adaptive Immunity. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5632-3_5. Acesso em: 09 set. 2023.

MCDERMOTT, M. F. et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory

syndromes. **Cell**, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80721-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80721-7). Acesso em: 09 set. 2023.

MEDZHITOV, R. et al. Innate Immunity: The Virtues of a Nonclonal System of Recognition. **Cell**. 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80412-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80412-2). Acesso em: 09 set. 2023.

NIGROVIC, P. A. et al. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. **The Journal do Allergy and Clinical Immunology**. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.017>. Acesso em: 09 set. 2023.

PADEH, S. Periodic Fever Syndromes. **Pediatric Clinics of North America**, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2005.01.005>. Acesso em: 09 set. 2023.

RAMADAN, A. et al. Editorial: Danger Signals Triggering Immune Response and Inflammation. **Front Immunol**. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00979>. Acesso em: 09 set. 2023.

SIMON, A. et al. Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in traps. **The American Journal of Medicine**. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.02.039>. Acesso em: 09 set. 2023.

TER HAAR, N. M. et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. **Annals of the Rheumatic Diseases**. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207546>. Acesso em: 09 set. 2023.

VITALE, R. F. et al. O papel do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-alfa) no processo de erosão óssea presente no colesteatoma adquirido da orelha média. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992007000100020>. Acesso em: 09 set. 2023.

VIVIER, E. et al. Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells. **Science**. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1198687>. Acesso em: 09 set. 2023.

WILLIAMSON, L. M.; HULL, D.; MEHTA, R.; REEVES, W. G.; ROBINSON, B. H.; TOGHILL, P. J. Familial Hibernian fever.. **The Quarterly Journal of Medicine**, 1982. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7156325/>. Acesso em: 09 set. 2023.

ZHENG, D. et al. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. **Cell Discovery**. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0167-x>. Acesso em: 09 set. 2023.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidada como voluntária a participar da pesquisa intitulada **Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral: um relato de caso**, sob a responsabilidade de Valquiria Garcia Dinis.

JUSTIFICATIVA: Promover assistência médica de qualidade para todos os pacientes e aportar de maneira contínua melhoras no conhecimento das doenças, dos processos diagnósticos e do tratamento é um desejo comum entre profissionais e estudantes da área da saúde. Sendo assim, o relato de caso de doenças raras, como o da senhora, faz-se necessário no meio acadêmico, por ser um método científico reconhecido para se difundir informações e agregar conhecimentos aos profissionais da saúde, a fim de propor tratamentos, estudos e manejos uniformes, em forma de diretrizes e guidelines, para demais pacientes.

OBJETIVO(S) DA PESQUISA: O objetivo deste estudo é relatar o caso de uma doença autoinflamatória rara intitulada como Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS) à comunidade científica.

PROCEDIMENTOS: A sua participação consistirá no fornecimento de dados médicos (prontuários, exames) da senhora, se assim a for permitido. Todas as informações e os registros serão coletados no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

DURAÇÃO E LOCAL DA PESQUISA: Os procedimentos da pesquisa serão realizados no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória com duração de 1 mês para coleta de dados a partir da aprovação do relato pelo Centro de Pesquisa Clínica do HSCMV.

RISCOS E DESCONFORTOS: Considerando a Resolução CNS 466/12, dispõe-se em seu item V a seguinte afirmação: “Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados”. Logo, a pesquisa em questão não é isenta de

riscos, sendo estes dispostos em “**GARANTIA DE MANUTEÇÃO DO SIGILO E PRIVACIDADE**”, logo abaixo deste mesmo documento. Declaramos que o relato de caso não possui riscos adicionais além dos previstos na afirmação anterior. Todo e qualquer desconforto gerado no decorrer do relato de caso deverá ser comunicado à equipe da pesquisa para conhecimento deles, a fim de mitigar transtornos à senhora.

BENEFÍCIOS: O relato de caso não trará benefícios diretos a senhora. Porém, a difusão de conhecimentos a respeito deste caso, cujo diagnóstico é raro e possui um número escasso de trabalhos científicos, pode beneficiar, indiretamente, toda a comunidade acadêmica, bem como demais pacientes na mesma situação, no que tange ao tratamento e à assistência ideais dados a essas pessoas.

ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA: O acompanhamento desta equipe de pesquisa será meramente com finalidade acadêmica, observacional, não havendo intervenção em condutas ou em rotinas previamente dispostas pela equipe médica responsável. Haverá apenas registro dos dados coletados permitidos pela senhora. No que tange a possíveis danos decorrentes da pesquisa, garantimos a assistência imediata e integral gratuita que lhes é de direito.

GARANTIA DE RECUSA EM PARTICIPAR DA PESQUISA E/OU RETIRADA DE CONSENTIMENTO Você não é obrigada a participar da pesquisa, podendo deixar de participar dela em qualquer momento, sem que seja penalizado ou que tenha prejuízos decorrentes de sua recusa. Caso decida retirar seu consentimento, você não será mais contatada pelos pesquisadores.

GARANTIA DE MANUTEÇÃO DO SIGILO E PRIVACIDADE: Os pesquisadores se comprometem a resguardar, ao máximo, a sua identidade durante todas as fases da pesquisa, inclusive após finalizada e publicada. Porém, a descrição do relato de caso envolve o risco de quebra de confidencialidade (algum dado que possa identificar você a ser exposta publicamente). Para minimizar esse risco, NENHUM DADO QUE POSSA IDENTIFICÁ-LA, COMO NOME, CODINOME, INICIAIS, REGISTROS INDIVIDUAIS, INFORMAÇÕES POSTAIS, NÚMEROS DE TELEFONES, ENDEREÇOS ELETRÔNICOS, FOTOGRAFIAS, FIGURAS,

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS (partes do corpo), entre outros serão utilizadas sem sua autorização. Fotos, figuras ou outras características morfológicas que venham a ser utilizadas serão devidamente cuidadas (camufladas, escondidas) para não a identificar.

GARANTIA DE RESSARCIMENTO FINANCEIRO: Não haverá prejuízo financeiro ao participante desse estudo. Todos os gastos serão arcados pelos pesquisadores envolvidos na pesquisa ou por Fundações de Amparo à Pesquisa.

GARANTIA DE INDENIZAÇÃO: Fica garantido ao participante o direito de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Rubrica do participante/responsável

Rubrica do pesquisador responsável

ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS :

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa ou para relatar algum problema, você poderá contatar a pesquisadora Valquiria Garcia Dinis no telefone (027) 99500-8589 ou no endereço Av. Vitória, 2767 - Horto, Vitória - ES, 29050-765. Você também pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Ciências da Saúde-EMESCAM (CEP/EMESCAM) através do telefone (27) 3334-3586, e-mail comite.etica@emescam.br ou correio: Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza – Vitória – ES – 29045-402. O CEP/ EMESCAM tem a função de analisar projetos de pesquisa visando à proteção dos participantes dentro de padrões éticos nacionais e internacionais. Seu horário de funcionamento é de segunda a quinta-feira das 13:30h às 17h e sexta-feira, das 13:30h às 16h.

Declaro que fui verbalmente informada e esclarecida sobre o presente documento, entendendo todos os termos acima expostos, e que voluntariamente aceito participar deste estudo. Também declaro ter recebido uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de igual teor, assinada e rubricada em todas as páginas, por mim e pela pesquisadora principal ou seu representante.

Vitória, ____ de _____ de _____.

Participante da pesquisa/Responsável legal

Na qualidade de pesquisador responsável pela pesquisa **“Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral: um relato de caso”**, eu, Valquiria Garcia Dinis, declaro ter cumprido as exigências do(s) item(s) IV.3 e IV.4, da Resolução CNS 466/12, a qual estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Pesquisador

Rubrica do participante/responsável

Rubrica do pesquisador responsável

ANEXOS

ANEXO A - Certificado de Aprovação do CEP

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Síndrome Periódica Associada ao Receptor do Fator de Necrose Tumoral: Um relato de caso

Pesquisador: valquiria dinis

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 74511123.0.0000.5065

Instituição Proponente: IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE VITORIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.479.612

Apresentação do Projeto:

SÍNDROME PERIÓDICA ASSOCIADA AO RECEPTOR DO FATOR DE NECROSE TUMORAL: UM RELATO DE CASO

A síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS) é uma síndrome autoinflamatória caracterizada por episódios prolongados e recorrentes de febre, dor abdominal, dor torácica, artralgia, mialgia e erupção cutânea eritematosa. Trata-se de uma síndrome rara com prevalência estimada em um indivíduo por milhão e foi relatada com maior frequência em pacientes caucasianos e asiáticos. A idade média do início dos sintomas é de 4 anos, porém uma pequena parcela dos pacientes podem manifestar o quadro após a idade adulta.

Objetivo: Descrever um caso de Síndrome Periódica Associada ao Receptor de Fator de Necrose Tumoral em uma adolescente.

Método: Estudo descritivo, retrospectivo e observacional de análise de dados clínicos e laboratoriais obtidos em prontuário médico de uma paciente com diagnóstico de TRAPS em acompanhamento no ambulatório de Reumatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190

Bairro: Bairro Santa Luiza

CEP: 29.045-402

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3334-3586

Fax: (27)3334-3586

E-mail: comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM



Continuação do Parecer: 6.479.612

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever um caso de Síndrome Periódica Associada ao Receptor de Fator de Necrose Tumoral em uma adolescente.

Objetivo Secundário:

Compartilhar com a comunidade médica e científica um caso de Síndrome Periódica Associada ao Receptor de Fator de Necrose Tumoral, de forma a expandir o conhecimento dessa patologia a mais médicos e profissionais da saúde para beneficiar os pacientes acometidos pela doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A pesquisa pode oferecer o risco de vazamento de dados do prontuário, porém garantimos o sigilo e o anonimato, como regem as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da resolução 466/12.

Benefícios:

Favorecer um olhar mais crítico a respeito da importância do diagnóstico e do manejo da TRAPS, que é uma síndrome rara pouco conhecida dentro da comunidade médica e, dessa forma, permitir diagnóstico precoce e a padronização da abordagem terapêutica adequada para os demais pacientes acometidos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Cronograma - adequado

Orçamento - adequado

TCLE - adequado

Folha de Rosto - adequada

Carta de anuência - adequada

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190

Bairro: Bairro Santa Luiza

CEP: 29.045-402

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3334-3586

Fax: (27)3334-3586

E-mail: comite.etica@emescam.br

**ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM**



Continuação do Parecer: 6.479.612

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2158745.pdf	21/09/2023 15:12:20		Aceito
Outros	CARTA_DE_ANUENCIA.pdf	21/09/2023 15:11:56	HEITOR BUBACK ARAUJO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DO_RELATO.pdf	21/09/2023 15:11:39	HEITOR BUBACK ARAUJO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	21/09/2023 15:10:07	HEITOR BUBACK ARAUJO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	21/09/2023 15:09:42	HEITOR BUBACK ARAUJO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	21/09/2023 15:09:19	HEITOR BUBACK ARAUJO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190
Bairro: Bairro Santa Luiza CEP: 29.045-402
UF: ES Município: VITORIA
Telefone: (27)3334-3586 Fax: (27)3334-3586 E-mail: comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM



Continuação do Parecer: 6.479.612

VITÓRIA, 31 de Outubro de 2023

Assinado por:
rubens josé loureiro
(Coordenador(a))

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190

Bairro: Bairro Santa Luiza

CEP: 29.045-402

UF: ES

Município: VITÓRIA

Telefone: (27)3334-3586

Fax: (27)3334-3586

E-mail: comite.etica@emescam.br

ANEXO B - Tabela 1**Tabela 1** - Incidência das Principais Manifestações Clínicas Relatadas por Pacientes Portadores de TRAPS

Manifestações clínicas	Número de pacientes com TRAPS acometidos (N = 158)
Febre alta (> 38 °C)	132 (84%)
Mialgia	111 (70%)
Dor abdominal	110 (69%)
Artralgia	101 (64%)
Exantema maculopapular	41 (26%)
Linfonodomegalia cervical	41 (26%)
Dor torácica	40 (25%)
Cefaleia	36 (23%)
Conjuntivite	35 (22%)
Edema periorbital	32 (20%)
Diarreia	28 (18%)
Vômitos	28 (18%)

Fonte: Adaptado de LACHMANN et al. (2014).

ANEXO C - Tabela 2

Tabela 2 - Critérios Classificatórios para Diagnóstico das Principais Síndromes Autoinflamatórias Hereditárias (CAPS, FFM, TRAPS e MKD)

CAPS	FMF	TRAPS	MKD
<p>Presença de um genótipo confirmatório de NLRP3* e pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Erupção cutânea com urticária. ➤ Olho vermelho (conjuntivite, episclerite, uveíte). ➤ Perda auditiva neurossensorial. <p>OU</p> <p>Presença de genótipo NLRP3 não confirmatório e pelo menos dois entre os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Erupção cutânea com urticária. ➤ Olho vermelho (conjuntivite, episclerite, uveíte). ➤ Perda auditiva neurossensorial. 	<p>Presença de genótipo confirmatório de MEFV* e pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Duração dos episódios 1-3 dias. ➤ Artrite. ➤ Dor no peito. ➤ Dor abdominal. <p>OU</p> <p>Presença de genótipo MEFV não confirmatório e pelo menos dois entre os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Duração dos episódios 1-3 dias. ➤ Artrite. ➤ Dor no peito. ➤ Dor abdominal. 	<p>Presença do genótipo confirmatório TNFRSF1A* e pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Duração dos episódios ≥7 dias. ➤ Mialgia. ➤ Erupção cutânea migratória. ➤ Edema periorbital. ➤ Parentes afetados. <p>OU</p> <p>Presença de um genótipo TNFRSF1A não confirmatório e pelo menos dois entre os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Duração dos episódios ≥7 dias. ➤ Mialgia. ➤ Erupção cutânea migratória. ➤ Edema periorbital. ➤ Parentes afetados. 	<p>Presença de um genótipo MVK* confirmatório e pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sintomas gastrointestinais. ➤ Linfadenite cervical. ➤ Estomatite aftosa.
Sensibilidade: 1	Sensibilidade: 0,94	Sensibilidade: 0,95	Sensibilidade: 0,98
Especificidade: 1	Especificidade: 0,95	Especificidade: 0,99	Especificidade: 1
Acurácia: 1	Acurácia: 0,98	Acurácia: 0,99	Acurácia: 1

Fonte: GATTORNO et al. (2019).

