

## Doenças auto-inflamatórias: um novo conceito fisiopatológico

Auto-Inflammatory Diseases - a new  
pathophysiological concept

José Luís Ducla-Soares\*

### Resumo

**Introduz-se o conceito de doença auto-inflamatória, baseado nos quatro seguintes atributos: processos inflamatórios não específicos de órgão, surtos de inflamação sem factor desencadeante aparente, ausência de auto-anticorpos em titulação significativa e ausência de linfócitos antigénio-específicos. Descreve-se o conhecimento actual do papel da marenostrina/pirina na Febre Mediterrânica Familiar e do Receptor do TNF nas TRAPS.**

**Palavras chave: Doenças auto-inflamatórias, pirina, marenostrina, receptor do TNF, TRAPS**

### Abstract

**The concept of auto-inflammatory disease based on the occurrence of non-organ specific inflammatory episodes, absence of evident causative events, absence of auto-antibodies and absence of antigen-specific lymphocytes. The physiopathologic role of pirin/marenostrin in Familial Mediterranean Fever and of TNF receptor in TRAPS is presented.**

**Key words: Auto-inflammatory diseases, pirin, marenostrin, TNF receptor, TRAPS**

A enorme maioria das numerosas doenças inflamatórias localizadas ou sistémicas está associada a mecanismos imunitários humorais ou celulares. Existem, contudo, algumas entidades clínicas de fisiopatologia até há pouco insuspeitada, cuja investigação abriu caminho à definição de um novo grupo de entidades: as doenças auto-inflamatórias.

A inclusão de uma entidade neste grupo obriga ao cumprimento de quatro critérios<sup>1</sup>:

1. existências de fenómenos inflamatórios não específicos de órgão, isto é, tratar-se de doença sistémica;
2. aparecimento de surtos de inflamação sem factor provocatório aparente;
3. ausência de auto-anticorpos em titulação significativa;
4. ausência de linfócitos antigénio-específicos.

A entidade de maior prevalência e mais bem conhecida que se caracteriza por surtos recorrentes de processos inflamatórios satisfazendo estes critérios é a Febre Mediterrânica Familiar (FMF). Identificada em 1955 por Sherf, Heller, Sohar e Kariv, é uma doença hereditária, com transmissão autossómica recessiva ou, por vezes, pseudodominante, particularmente prevalente em algumas etnias: entre 1 em 6 judeus do Norte de África<sup>2</sup>, 1 em 7 arménios<sup>3</sup> e 1 em 11 israelitas, estando identificados em Israel cerca de 5000 doentes<sup>4</sup>.

Clinicamente pode ter vários tipos de apresentação. O primeiro e mais comum consiste em surtos inflamatórios esporádicos, que se iniciam em regra na infância ou adolescência, duram apenas alguns dias, e se caracterizam por febre e sinais de um processo inflamatório: peritonite, pleurisia, pericardite, artrite, erisipela, mialgias ou meningite; esta forma de expressão constitui o fenótipo I. Outro deriva do aparecimento de depósitos de amilóide, já numa fase adiantada da doença. Finalmente, há doentes em quem os depósitos de amilóide surgem na ausência de quadros clínicos prévios de surtos inflamatórios, o que constitui o fenótipo II<sup>5</sup>.

O gene responsável pela FMF (o gene FMFV) foi identificado simultaneamente em 1997 por dois grupos, um internacional<sup>6</sup> e outro francês<sup>7</sup>, e é responsável pela síntese de uma proteína designada por "pirina" pelo consórcio internacional e por "marenostrina" pelo consórcio francês, proteína esta que se exprime apenas nos macrófagos<sup>6,7</sup>. Foram até agora identificadas quatro mutações do FMFV. Em 85% dos casos de FMF clinicamente diagnosticados encontra-se presente uma destas mutações. A patologia molecular da pirina/marenostrina não está esclarecida, mas o facto de esta proteína estar expressa apenas nos macrófagos leva a pensar que tenha uma papel na sua activação ou na sua migração. Uma porção da molécula de pirina é um domínio B30.2-like<sup>8</sup>. As acções conhecidas de outras proteínas semelhantes levam a pensar que esta possa ter um papel fisiológico na contenção de mediadores inflamatórios. Assim, a pirina/marenostrina anormal da FMF seria incapaz de exercer a normal acção anti-inflamatória, do que decorreria uma excessiva activação granulocitária e os consequentes processos inflamatórios<sup>9</sup>. Esta interpretação é coerente com os mecanismos de acção do fármaco por excelência da terapêutica da FMF: a colchicina.

Conhecem-se algumas famílias em que quadros clínicos de surtos inflamatórios atingindo serosas, articulações e acompanhadas de febre, se transmitem de forma autossómica dominante. A(s) entidade(s) clínica(s) correspondentes a estas várias famílias eram conhecidas por várias designações: Febre Hiberniana Familiar<sup>10,11</sup> para a família de origem escocesa e irlandesa descrita em Inglaterra, Febre Periódica Familiar Benigna Autossómica Dominante<sup>12</sup> para a família, também de origem escocesa, descrita na Austrália,

\* **Chefe de Serviço de Medicina Interna, Professor Agregado de Medicina Interna  
Clínica Universitária de Medicina I, Faculdade de Medicina de Lisboa; Hospital de Santa Maria**  
Recebido para publicação a 28/03/2001

ou não tinham designação própria<sup>13</sup>. Estas várias famílias apresentam um quadro clínico bastante homogêneo, caracterizado por vários pontos comuns: surtos de febre, processos inflamatórios atingindo as serosas, mialgias, envolvimento ocular e rash cutâneo, e duração significativamente mais prolongada do que o habitual na FMF, havendo doentes que apresentam queixas de forma quase contínua.

Nos últimos dois anos uma sucessão brilhante de trabalhos veio esclarecer a fisiopatologia desta(s) entidade(s). Iniciou-se pela localização da(s) anomalia(s) genética(s) envolvida(s) no cromossoma 12, quer para a Febre Hiberniana Familiar<sup>14</sup> quer para a Febre Periódica Familiar<sup>12</sup>. Seguiu-se a análise do gene de um dos receptores do TNF, o receptor de 55kDa (TNFRSF1); dos dois receptores do TNF este parece ser o mais importante na mediação das acções inflamatórias<sup>15</sup>. Foram até agora identificadas 14 mutações deste gene associadas aos doentes referidos<sup>16,17</sup>. As acções do TNF são muito extensas: activação e migração de células fagocitárias, indução da libertação de citocinas (PGE2, tromboxano, PAF), indução da síntese de proteínas de fase aguda, febre, anorexia, caquexia, anemia, entre outras<sup>18</sup>.

Admite-se que o mecanismo pelo qual as mutações identificadas determinam doença seja o seguinte: fisiologicamente os estímulos pro-inflamatórios determinam a cli-

vagem do receptor do TNF por uma metaloprotease, o que leva à diminuição do número de receptores do TNF funcionantes e, portanto, a uma diminuição da sua actividade; os receptores correspondentes às alterações genéticas identificadas são resistentes a esta clivagem, pelo que permanecem funcionantes quando os das pessoas normais estariam inoperantes<sup>19,20</sup>. Trata-se, assim, de uma mutação que determina uma “excessiva sinalização” através do receptor do TNFRSF1<sup>17</sup>.

A terapêutica com uma proteína de fusão receptor do TNF-Fc (etanercept) levou a melhoria clínica em sete de nove doentes em que foi experimentada<sup>17</sup>, corroborando clinicamente a importância fisiopatológica dos dados encontrados.

O reconhecimento desta fisiopatologia levou os autores ao cunho de uma nova designação: “TNF-receptor-associated periodic syndrome” (TRAPS)<sup>16</sup> unificando sob este nome o conjunto anteriormente disperso.

Está assim aberto um novo capítulo fisiopatológico, cujas implicações clínicas e terapêuticas, já aparentes, prometem evoluir rapidamente e merecer a nossa atenção. Parece provável que outras entidades, de que é exemplo a Síndrome de Febre Periódica associada a Hiperglobulinemia D<sup>21</sup>, que se reconheceu já depender de uma mutação afectando o gene da mevalonato-cinase<sup>22</sup>, percam em breve o enigma da sua fisiopatologia.

## Bibliografia

- Galon J, Aksentijevich I, McDermott MF, O’Shea JJ, Kastner DL. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000;12:479-486.
- Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Askenazic and Aakenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 1995;55:311-314.
- Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989;34:168-172.
- Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659-664.
- Sohar E, Gafni J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227-253.
- The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797-807.
- The French FMF Consortium: a candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25-31.
- Henry J, Ribouchon MT, Offer C, Pontarrotti P. B30.2 domain proteins: a growing family. *Biochem Biophys Res Comm* 1997;235:162-165.
- Ben-Chetrit E, Levy M- Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1998;351:659-664.
- Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghiani PJ. Familial hibernian fever. *Quart J Med* 1982;51:469-480.
- McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ. The clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index and extended family. *Mayo Clin Proc* 1997;72:806-817.
- Mulley J, Saar K, Hewitt G, Rushendorf F, Phillips H, Colley A, Sillence D, Reis A, Wilson M. Gene localization for an autosomal dominant familial periodic fever to 12p13. *Am J Hum Genet* 1998;62:884-889.
- Gertz MA, Pettit RA, Perrault J, Kyle RA. Autosomal dominant familial Mediterranean fever-like with amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 1987;62:1095-1100.
- McDermott MF, Ogunkolade BW, McDermott EM, Jones LC, Wan Y, Quane KA, McCarthy J, Phelan M, Mollay MG, Powell RJ et al. Linkage of familial Hibernian fever to chromosome 12p13. *Am J H Genet* 1998;62:1446-1451.
- Peshon JJ, Torrance DS, Stocking KL, Glaccum MB, Otten C, Willis CR, Charrier K, Morrissey PJ, Ware CB, Mohler KM. TNF receptor-deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. *J Immunol* 1998;160:943-952.
- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, Mansfield E, Gadina M, Karenko L, Pettersson T, McCarthy J, Frucht DM, Aringer M et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor, TNFRF1, define a family of the dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133-144.
- Galon J, Aksentijevich I, McDermott MF, O’Shea JJ, Kastner DL. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000;12:479-486.
- Robinson DR. Inflammation, in: Klippel JH, Dieppe PA (editors) *Rheumatology* (2ª edição). 1998 London, Mosby, 1.7.1-10.
- Crowe PD, Walter BN, Mohler KM, Otten-Evans C, Black RA, Ware CF: A metalloprotease inhibitor blocks shedding of the 80kD TNF receptor and TNF processing in T lymphocytes. *J Exp Med* 1995;181:1205-1210.
- Mullberg J, Durie FH, Otten-Evans C, Alderson MR, Rose-John S, Cosman D, Black RA, Mohler KM. A metalloprotease inhibitor blocks shedding of the IL-6 receptor and the p60 TNF receptor. *J Immunol* 1994;155:5198-5205.
- Drenth JPH, Haagsma CJ, Van Der Meer JWM, The International Hyper-IgD Study Group. Hyperimmunoglobulinemia D and Periodic Fever Syndrome. *Medicine* 1994;73:133-144.
- Drenth JPH, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Veld-Visser SD, Jong JGN, Beckmann JS, van der Meer JWM, Delpech M, The International Hyper-IgD Study Group. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome (letter). *Nature Genetics* 1999;22:178-181.