



Ministério da Educação
Universidade Federal da Grande Dourados
Hospital Universitário



FERNANDA FORTUCI RESENDE BOTELHO

**FEBRE FAMILIAR DO MEDITERRÂNEO EM PEDIATRIA
RELATO DE CASO**

Dourados – MS

2021

FERNANDA FORTUCI RESENDE BOTELHO

FEBRE FAMILIAR DO MEDITERRÂNEO
RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica
de Pediatria do Hospital Universitário da UFGD.

Orientador: Prof. Me. Renato Guilherme Silveira Corrêa Silva

Dourados – MS
2021

FERNANDA FORTUCI RESENDE BOTELHO

FEBRE FAMILIAR DO MEDITERRÂNEO
RELATO DE CASO

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Renato Guilherme Silveira Corrêa Silva
Orientador
Universidade Federal da Grande Dourados

Esp. Natalia Daiane Garoni Martins
Componente da Banca
Hospital Universitário da Grande Dourados – HU UFGD

Esp. Taimara Viviane Torraca Delgadilho
Componente da Banca
Hospital Universitário da Grande Dourados – HU UFGD

Dourados - Mato Grosso do Sul, 21 de Outubro de 2021

AGRADECIMENTOS

Hoje encerro mais este ciclo de aprendizagem técnica e afetiva. Durante toda a trajetória nunca estive sozinha, várias mãos, gestos, sorrisos, estímulos, e cobranças e quantas cobranças... , me conduziram até aqui, todas as vivências foram formadoras da minha identidade profissional e pessoal.

Portanto devo e sou grata, porque a gratidão é uma forma singular de reconhecer o outro como fomentador do nosso crescimento é uma forma de transformar pequenos gestos em memórias únicas de nossas vidas.

Sou grata a Deus por toda a minha trajetória de vida, mas hoje em especial vou agradecer-lo por ter me conduzido serenamente em tantos momentos turbulentos na residência e em cada escolha que tive que fazer.

Agradeço a minha família, por ser luz que clareia meus caminhos com afeto, doçura, sempre usam as vias do amor solidário para eu entender que é o amor que preserva e promove a vida.

Aos amigos (as) que foram terapeutas das minhas dúvidas e incertezas de forma leve e descomprometida. Cada um com seu jeito único que fez diferença em minha vida.

Ao meu noivo Wesley pela compreensão, escuta e empatia com minhas dúvidas, incertezas, choros e euforia extrema. Que trilha lindamente comigo esse caminhar.

E principalmente aos meus mestres que dividiram os conhecimentos técnicos, e também a empatia, persistência, atenção, paciência, que me fizeram concluir esta etapa entendendo que

o conhecimento não é estanque, e que devo busca-lo todos os dias. Queria destacar em especial ao Dr Renato meu orientador que dedicou seu tempo para me ajudar nesta trajetória, e com suas atitudes de mansidão e integridade tornou-se para mim um exemplo de profissional. A Dra Natália que me pegou pelas mãos e com empatia e paciência me apresentou um novo mundo, a da neonatologia, você me inspira a ser minha melhor versão. E a Dra Taimara me acolheu no meu primeiro ano e me incentivou a não desistir da residência se tornando além de chefe uma amiga. Vocês sempre estarão em meu coração e saibam que são fomentadores da profissional que ainda quero ser.

Hoje encerro mais esse ciclo e inicio um novo desafio, o de ser Pediatra.

BOTELHO, Fernanda Fortuci Resende. Febre Familiar do Mediterrâneo em Pediatria: Relato de caso. 2021. – p(27). Trabalho de Conclusão de Curso- Residência Médica em Pediatria – Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2021.

RESUMO

A Febre Familiar do Mediterrâneo – (FFM) faz parte de um grupo de doenças conhecida como síndromes periódicas febris hereditárias, cujo fator comum entre elas é a auto inflamação, com crises de febre recorrentes associado à inflamação pleural e ou peritoneal, artrite e exantemas. A doença relatada neste trabalho é a mais prevalente entre as do seu grupo, porém ainda é rara e encontra-se principalmente entre os grupos étnicos de ancestrais mediterrâneos. Poucos relatos foram encontrados no Brasil o

que dificulta a real análise de sua prevalência podendo ser um dos fatores dos subdiagnósticos. Este estudo observacional tem como proposta relatar o caso de uma criança diagnosticada com Febre Familiar do Mediterrâneo no Hospital Universitário da Grande Dourados (HU – UFGD), bem como revisar o tema com intuito de divulgar a FFM no contexto do diagnóstico diferencial de febre de origem indeterminada.

Palavras-chave: 1. Crianças 2. Febre 3. Febres hereditárias periódicas 4. Febre familiar do mediterrâneo

BOTELHO, Fernanda Fortuci Resende. **Familial Mediterranean Fever in Pediatrics:** Case Report. 2021. – p(27). Course Conclusion Paper-Medical Residency in Pediatrics – Federal University of Grande Dourados, Dourados, 2021.

RESUMO

Familial Mediterranean Fever - (FMF) is part of a group of diseases known as hereditary periodic febrile syndromes, whose common factor is automatic inflammation, with recurrent fever attacks associated with pleural and/or peritoneal inflammation, arthritis and rashes. The disease reported in this work is the most prevalent among it's group, but it is still rare and is found mainly among ethnic groups of Mediterranean ancestors. Few reports were found in Brazil, which makes the real analysis of its prevalence difficult, and it can be one of the factors of underdiagnosis. This observational study aims to report the case of a child diagnosed with Familial Mediterranean Fever at the University Hospital of Grande Dourados (HU – UFGD), as well as to review the topic in order to disseminate FFM in the context of differential diagnosis of fever of origin undetermined.

Palavras-chave: 1.Children 2. Fever 3. Recurrent hereditary fevers 4. Familial Mediterranean Fever

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Fisiopatologia do mecanismo pró inflamatório da FFM.....	11
Quadro 2- Resumo das cinco questões clínicas do consenso da sociedade brasileira de reumatologia.....	14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -Dados coletados do prontuário.....	16
Tabela 2 -Exames laboratoriais de acompanhamento 2016.....	18
Tabela 3 -Exames laboratoriais de acompanhamento 2018.....	18
Tabela 4 -Exames laboratoriais de acompanhamento 2019.....	18
Tabela 5 -Exames de imagem 2016 -2017.....	19

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -Raio x de Tórax – Admissão na primeira internação.....	19
Figura 2 - Raio x de Tórax – Durante o tratamento na primeira internação.....	19
Figura 3 -Raio x de Tórax – Alta da primeira internação.....	20
Figura 4 -Raio x de Tórax – Admissão na segunda internação.....	20
Figura 5 -Raio x de Tórax – Alta da segunda internação.....	21

Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	9

2.1	TEMPERATURA, FEBRE E SÍNDROMES FEBRIS.....	9
2.2	FEBRE FAMILIAR DO MEDITERRÂNEO.....	10
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
3.1	TIPO DE ESTUDO.....	16
3.2	LOCAL DE PESQUISA.....	16
3.2.1	Instrumento da Coleta.....	16
4	RELATO DE CASO.....	16
5	DISCUSSÃO.....	22
6	CONCLUSÃO.....	24
7	REFERÊNCIAS.....	25

1 INTRODUÇÃO

A Febre familiar do mediterrâneo (FFM), é uma condição auto inflamatória, também conhecida como polisserosite familiar ou polisserosite recorrente. Agrupada em um espectro sindrômico denominado síndrome periódica febril, é a mais comum dentre as de origem familiar (NASCIMENTO, 2017). Tem origem hereditária autossômica recessiva devido a alterações patogênicas homozigóticas no locus 16p13 do gene MEFV (CHETRIT, 2020).

Caracterizada por episódios febris recorrentes e autolimitados que podem estar clinicamente associados à inflamação de serosas, tais como peritonite, artrite e pleurite. Entretanto podem também se manifestar apenas com picos isolados de febre, sendo classificada como manifestação atípica da doença (OMBRELLO; KASTENER, 2017).

A prevalência da febre familiar do mediterrâneo (FFM) é de cerca de mais de 100.000 indivíduos em todo o mundo, predominando em populações de origem judaica, turca, armênia, árabe e italiana; não se limitando, no entanto a esses grupos étnicos. Poucos relatos foram encontrados no Brasil o que dificulta a análise real de sua prevalência (CHETRIT, 2020) (NASCIMENTO, 2017) (RIGANTE et al., 2016) (TERRERI et al., 2016). A maior parte dos pacientes (90%) apresenta o primeiro episódio de febre relacionada à FFM antes dos 20 anos de idade com predomínio na faixa etária pediátrica (OMBRELLO; KASTENER, 2017).

Sendo a febre manifestação comum na pediatria e um dos principais motivos na busca do atendimento médico (KAMAT; et. al. 2017) e sabendo ainda que a FFM é muitas vezes subdiagnosticada, este estudo tem como proposta relatar o caso de uma criança com Febre Familiar do Mediterrâneo, diagnosticado no Hospital Universitário da Grande Dourados (HU – UFGD), com intuito de discutir e fornecer maior conhecimento sobre a doença.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 TEMPERATURA, FEBRE E SÍNDROMES FEBRIS.

A temperatura corporal é regulada pelo hipotálamo, o centro termorregulador do organismo, onde ocorre o equilíbrio do excesso do calor ocasionado pelas atividades metabólicas dos músculos e órgãos. Para manter a distribuição do calor ocorre a dissipação através da pele e pulmões tornando possível manter a temperatura normal do corpo. É considerada temperatura normal para o ser humano valores entre 36,6-37,2°C de acordo com o método utilizado para medição, e febre é considerada temperatura maior ou igual a 38°C na região retal e na região axilar temperatura corporal > 37,2°C pela manhã e > 37,7°C à tarde (LONGO ET AL., 2013) (OMBRELLO; KASTENER, 2017). Já as temperaturas com valores acima de 40 °C a 41,5 °C são chamadas de hiperpirexia (KLIEGMAN ET AL., 2017) (LONGO ET AL., 2013).

A febre ocorre devido à mudança no ponto de ajuste do hipotálamo, ocasionado pelos pirógenos endógenos (citocinas interleucinas 1 e interleucinas 6, fator de necrose tumoral alfa e os interferons beta e gama) e exógenos (patógenos infecciosos e drogas) que são responsáveis por haver o aumento no centro regulador da temperatura o que leva à vasoconstrição periférica para conservação do calor (LONGO ET AL., 2013) (OMBRELLO; KASTENER, 2017).

A febre é um sinal comum na infância e umas das principais causas de procura de atendimento médico, o seu aparecimento é geralmente angustiante aos pais e na maioria das vezes é ocasionada por infecções bacterianas. A persistência, periodicidade ou recorrência da febre deve incitar no médico assistente a necessidade de considerar outras possibilidades diagnósticas, tais como neoplasias, uso de medicamentos, doenças reumatológicas e síndromes auto inflamatórias (LONGO ET AL., 2013) (OMBRELLO; KASTENER, 2017) (OSTRING, 2016) (SOON; LAXER, 2017).

A febre periódica, definida como febre inexplicável, com três ou mais episódios em um período de seis meses e com intervalo de pelo menos sete dias entre cada episódio (SOON, 2017). Podem ter etiologia hereditária ou não, também sendo referido nas literaturas atuais como doença auto inflamatória devida seu mecanismo fisiopatológico (OMBRELLO; KASTENER, 2017) (SOON; LAXER, 2017).

A síndrome de febre periódica mais comum é a PFAPA (Febre periódica com estomatites aftosas, faringite e adenite), ainda não foi estabelecida qual mutação genética ou causa da doença, podendo ser considerada como não hereditária por algumas literaturas. A PFAPA é a única condição auto inflamatória que segue periodicidade regular e tem apresentação clínica seguindo períodos de 21 a 28 dias com duração entre 3 a 5 dias (GATTORNO, 2019) (OMBRELLO; KASTENER, 2017) (SOON; LAXER, 2017).

As síndromes periódicas febris auto inflamatórias hereditárias compreendem quatro doenças: duas autossômicas recessivas e duas autossômicas dominantes. A FFM assim como a Síndrome hiperimmunoglobulinemia D com febre periódica (HIDS) tem herança familiar autossômica recessiva, já a Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS) e as síndromes associada à criopirina (CAPS) ou também conhecida como criopirinopatias tem heranças autossômicas dominantes (OMBRELLO; KASTENER, 2017) (SOON; LAXER, 2017). A sociedade brasileira de reumatologia pediátrica considera a PFAPA como a quinta doença neste grupo (TERRERI ET AL., 2016).

2.2 FEBRE FAMILIAR DO MEDITERRÂNEO

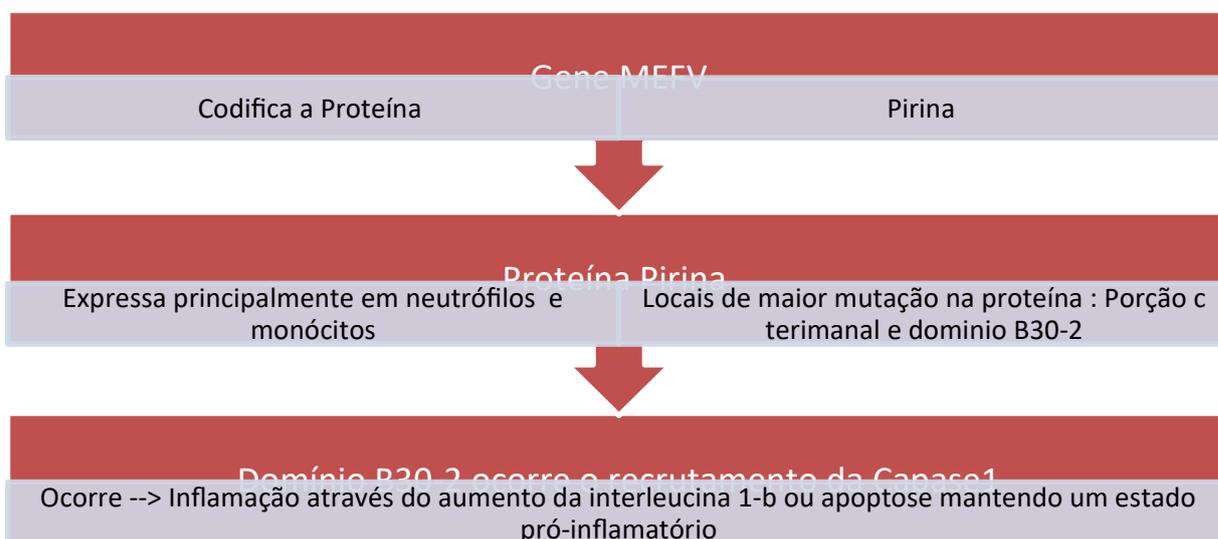
A Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM) é uma doença auto inflamatória hereditária com episódios de febres recorrentes autolimitados com duração de 1 a 3 dias, não seguem um padrão de recorrência obrigatória, mas possuem intervalo de pelo menos 7 dias entre elas. É a mais comum e a mais antiga das síndromes febris periódicas hereditárias descritas na literatura (OMBRELLO; KASTENER, 2017) (SOON; LAXER, 2017).

Originalmente a doença era mais encontrada em população da bacia mediterrânea, porém está sendo cada vez mais reconhecida e diagnosticada pelo mundo. Sua incidência em outras etnias não é tão prevalente quanto da população originária, mas ainda assim é importante seu reconhecimento, já que é a síndrome auto inflamatória hereditária de maior prevalência (BANDEIRA, 2017) (OMBRELLO; KASTENER, 2017) (TERRERI ET AL., 2016).

Uma grande parte dos pacientes portadores da doença possui mutações relacionadas no exón 10 no braço curto do cromossomo 16 do MEFV, que codifica a proteína pirina ou também conhecida como marenostrina. (KLEIGMAN ET AL., 2017). Mais de 60 mutações relacionadas com a doença foram reconhecidas no gene MEFV, sendo ainda, mal definidos seus tipos de mutações e suas influências. (ROPER ET AL, 2019).

O mecanismo fisiopatológico principal (quadro 1) está relacionado com a codificação da pirina que é uma proteína expressa nas células do sistema imune inato: células dendríticas, fibroblastos e principalmente em neutrófilos e monócitos. As diferentes mutações influenciam na regulação da inflamação através da formação de um inflamassoma e interleucinas (IL-1 β) proporcionando os fenótipos inflamatórios da doença (NASCIMENTO, 2017) (ROPER ET AL, 2019). Portanto devido ao efeito que a pirina exerce na via inflamatório da IL1-b o paciente com alteração no gene da proteína apresentaria estado pró-inflamatório decorrente da falta da inibição desse via.

Quadro 1- Fisiopatologia do mecanismo pró-inflamatório da FFM



Fonte: KLEIGMAN, ROBERT M. et al. (2017)

As manifestações clínicas da doença aparecem antes dos 20 anos de idade, cerca de 90% dos portadores terá a febre como a primeira manifestação, que poderá estar associada ou não a outras manifestações. Os episódios febris aparecem abruptamente, geralmente febre alta (38,5 a 40c), que duram de 6 a 96 horas e estão

associados à queda do estado geral e à dor muitas vezes incapacitante (ALMEIDA DE JESUS; OLIVEIRA, 2010) (CHETRIT, 2020) (OMBRELLO; KASTENER, 2017).

Outras manifestações que podem estar associadas com a febre são serosite, artrite, alterações cutâneas em tornozelo e dorso do pé (erisipela-like), e a dor escrotal. No grupo pediátrico ocorrem as mesmas manifestações, mas apresentam-se mais relacionadas com mialgia desencadeadas após exercício físico, vasculites incluindo a púrpura de Henoch-Schonlein ou picos febris isolados (OMBRELLO; KASTENER, 2017) (OZDOGAN; UGURLU, 2019).

A serosite é a manifestação mais comum, presente em 95% dos doentes, se manifesta com dor torácica ou dores abdominais intensas, muitas vezes chegando a simular um abdome agudo, acompanhada de náuseas, vômitos ou alteração intestinal (constipação ou diarreia), com melhora espontânea em 1 a 3 dias. Pode ser confundida com apendicite, aumentando o risco de abordagens cirúrgicas desnecessárias. As dores articulares estão presentes em 75% dos casos, geralmente acometem grandes articulações e não seguem padrão erosivo (OMBRELLO; KASTENER, 2017) (OZDOGAN; UGURLU, 2019).

Os episódios de crise podem ser precedidos por alguns “gatilhos” como menstruação, infecção viral, estresse emocional, longos períodos em pé ou exercícios físicos, extremos de temperatura. A frequência da crise pode variar de uma vez por semana a 1 ou 2 crises ao ano. Essa diversidade de características e fatores desencadeantes é uma das principais razões de atraso diagnóstico, por isso é de extrema importância o entendimento e familiarização com o quadro (OMBRELLO; KASTENER, 2017) (OZDOGAN; UGURLU, 2019) (TERRERI ET AL., 2016).

A principal complicação da doença e a maior causa de mortalidade são devido à amiloidose. A progressão dessa complicação ocorre através do desdobramento incorreto da proteína SAA (amiloidose sérica A) que se infiltram e formam fibrilas insolúveis levando à alteração de função de diversos órgãos vitais. O acometimento renal é o mais comum na FFM e pode levar à insuficiência renal em 3 a 5 anos quando não tratado. Portanto a gravidade está também diretamente relacionada à demora do diagnóstico e do início do tratamento (BARRON, 2017) (OMBRELLO; KASTENER, 2017). Outras complicações como infertilidade, vasculites

(poliarterite nodosa), Púrpura de Henoch-Scholein podem cursar com a doença (NASCIMENTO, 2017).

O diagnóstico da FFM não necessita de exames complementares, porém se realizados durante as crises resultam em achados inespecíficos: hemograma com leucocitose, elevação de proteína c reativa (PCR), proteína amiloide A sérica e fibrinogênio (BANDEIRA, 2017). Existe um conjunto de critérios que auxiliam no diagnóstico, mas ainda não existe um consenso bem estabelecido no Brasil sobre eles. Na população pediátrica são usados Critérios Pediátricos Turcos propostos em 2009 (NASCIMENTO, 2017) (OZDOGAN; UGURLU, 2019).

Os Critérios Pediátricos Turcos são utilizados em crianças, com duas mutações no gene MEFV e contem 5 itens, sendo necessário 2 ou mais para confirmar o diagnóstico: Febre (Temperatura axilar $>38^{\circ}\text{C}$, 3 ou mais episódios de 6-72h duração) ; Dor abdominal (3 ou mais episódios de 6-72h de duração); Dor torácica (3 ou mais episódios de 6-72h de duração); Artrite (Oligoartrite com 3 ou mais episódios de 6-72h de duração); e História Familiar (OZDOGAN; UGURLU, 2019) (SOON, 2017).

Em 2016 foi elaborado um consenso pela sociedade brasileira de reumatologia conduta e tratamento para três síndromes periódicas febril sendo uma delas a FFM, foi realizado através de cinco questões clínicas - PICO (paciente, intervenção ou indicativos, comparação, e outcome ou desfecho ou efeitos relevantes) através de bases de dados (tabela 2), seguindo a mesma linha de raciocínio dos critérios turcos.

Quadro 2- Resumo das cinco questões clínicas do consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia:

<p>1) Quando suspeitar de FFM</p> <p>Episódios Febris recorrentes associados aos sintomas abaixo</p> <p>Dor abdominal e ou Torácica (Serosites) Artrite / sinovites em grandes articulações Eritema erisipelóide</p>	<p>Duração: 1 a 3 dias Periodicidade: Irregular 1x sem. ou no ano</p>
<p>2) Diagnóstico Genético</p> <p>Mutação no gene MEFV</p> <p>2 Mutações (60%) - Homozigose 1 mutação - com manifestações típicas (30%) Não tem mutação (10%)</p>	
<p>3) Exames para avaliação de FFM</p> <p>São inespecíficos</p> <p>Ajudam nas crises: HMG -Leucocitose; Proteínas que podem evidenciar fase aguda - VHS, PCR, Fibrinogênio, C3, C4, SAA (proteína sérica amiloide A) .</p>	
<p>4) Papel da Colchicina no Tratamento de FFM</p> <p>Inibe a síntese TNF alfa , Leucotrieno B4, atividade ciclogênase 2, prostaglandina E2, Tromboxano A2</p>	
<p>5) Papel medicamentos biológicos no tratamento da FFM</p> <p>Auxiliar no tratamento principal ou substituir o tratamento principal quando apresentar refratariedade . Mas não estão bem estabelecidos.</p> <p>Riloncept: inibidor da interleucina1; Anakinra: Antagonista do receptor de interleucina recombinante Canakinumab: Anticorpo monoclonal anti IL-1</p>	

Fonte: TERRERI ET AL., 2016.

Existem muitas controvérsias sobre realização do diagnóstico, alguns autores afirmam que é preciso duas mutações no gene MEFV ou apenas uma e ser portador sintomático, outros ainda, referem-se ao diagnóstico como absolutamente clínico não necessitando realização de testes genéticos. Já o protocolo de Reumatologia pediátrico Europeu recentemente recomendou iniciar o tratamento com a colchicina por 4 a 6 meses quando suspeita e avaliar a resposta para realizar o

diagnóstico (OMBRELLO; KASTENER, 2017) (OZDOGAN; UGURLU, 2019) (SOON, 2017). Talvez por ser uma doença pouco discutida e de baixa incidência no Brasil e na maior parte do mundo não tenhamos ainda protocolos de diagnósticos bem estabelecidos para seguir, o que evidencia ainda mais a relevância deste estudo.

O tratamento de escolha para a FFM é a colchicina oral, um alcaloide tricíclico que não tem seu mecanismo de ação tão bem estabelecido, mas de forma geral em paciente com FFM irá suprimindo a pirina evitando a ativação do inflamassoma, inibindo a indução da caspase-1 e IL-1b. Geralmente o tratamento é bem tolerado e seguro para o uso infantil, seus efeitos colaterais mais comuns envolvem queixas gastrointestinais. A dose utilizada em pediatria é semelhante à de uso adulto: 1 a 2 mg/dia (OMBRELLO; KASTENER, 2017) (OZDOGAN; UGURLU, 2019).

Entre 10 a 5% dos pacientes não apresentam boa resposta ao uso de colchicina e 5% não tem resposta nenhuma. Nesses casos, os estudos indicam novas medicações seguras para serem utilizadas como terapêutica alternativa à colchicina tais como a Riloncept, um inibidor da interleucina1, Anakinra um antagonista do receptor de interleucina recombinante e Canakinumab, um anticorpo monoclonal anti IL-1 (KIEGEMAN ET AL., 2017) (SOON, 2017) (TERRERI ET AL., 2016).

O objetivo do tratamento é auxiliar no controle dos sintomas e evitar crises da doença, melhorando significativamente a qualidade de vida do paciente. Evita também agravos mais sérios como a amiloidose e suas complicações, influenciando positivamente a sobrevida dos pacientes (OMBRELLO; KASTENER, 2017) (OZDOGAN; UGURLU, 2019).

O diagnóstico diferencial da febre na infância é amplo e torna-se um desafio quando segue padrões infrequentes. Quando esses padrões de febre se tornam recorrentes ou periódicos e após exclusão de causa infecciosa, síndromes autoinflamatórias e hereditárias devem ser consideradas, favorecendo o melhor diagnóstico e tratamento com impacto positivo na qualidade de vida e mortalidade dessas crianças.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Observacional, tipo relato de caso e revisão bibliográfica. Estudo descritivo, retrospectivo.

3.2 LOCAL DE PESQUISA

O trabalho desenvolveu no Hospital Universitário (HU) – UFGD onde foi realizado seguimento da paciente que será relata no trabalho.

3.2.1 Instrumento da Coleta

Foram coletadas as seguintes informações do prontuário (tabela 2):

Tabela 1-Dados coletados do prontuário

Identificação: Sexo, idade, etnia, naturalidade, procedência, zona de residência (urbana ou rural)	Antecedentes pessoais e familiares
História da doença atual	Exame físico
Exames complementares	Evolução

4 RELATO DE CASO

O presente relato descreve a evolução de uma criança com febre recorrente sem foco infeccioso.

O quadro se inicia aos 4 anos de idade quando precisou ser internada para tratamento de febre aguda associado à tosse, dispneia e dor abdominal, interpretada como pneumonia. Evoluiu com derrame pleural esquerdo e foi tratada com Ceftriaxona e Oxacilina (figura 1;2;3). Após aproximadamente uma semana retornou para internação, pois evoluiu com dispneia. Sendo internada novamente apresentando derrame pleural e submetida a toracocentese realizado tratamento com Cefepime e Vancomicina, com melhora do quadro (figura 4;5). Ainda na segunda internação foi evidenciada colelitíase ao ultrassom (tabela 5), tendo assim sido encaminhada ao serviço de gastroenterologia pediátrica.

No seguimento ambulatorial, paciente passa a apresentar febre recorrente, a cada 15 dias, com duração de 3 a 4 dias, TC 38.5 a 39C sem foco identificável ao exame físico e sem alterar o resultado de exames laboratoriais (tabelas 2;3;4). O quadro era acompanhado de dor abdominal difusa, em crise, de forte intensidade com duração breve; sem relação com a alimentação, sem alterar a característica das fezes (formadas sem esforço) e com melhora espontânea ou após uso de analgésicos (Dipirona, Paracetamol e Butilescopolamina). Nos períodos entre as crises, paciente apresentava artralgia migratória de grandes articulações (joelhos, cotovelos e ombros), sem sinais de artrite, que pioravam com esforço físico e melhorava com o uso de analgésicos. Também apresentava petéquias e hematomas frequentes pelo corpo, sem trauma aparente.

Com a suspeita de febre periódica hereditária, sugestiva de Febre Familiar do mediterrâneo, a criança foi encaminhada para reumatologista pediátrico que após avaliação, iniciou tratamento com colchicina (1mg/dia) e Cetoprofeno associado a esomeprazol se crise de dor e febre. Com o uso da medicação criança apresentou melhora importante da febre recorrente, da artralgia e da dor abdominal, apresentando-se mais disposta e ativa em suas atividades diárias. Após dois anos de tratamento, criança atualmente está assintomática e sem o uso da medicação, não apresenta nenhuma complicação renal até o momento e ainda aguarda a realização

do teste genético confirmatório da suspeita de febre familiar do mediterrâneo. Segue em acompanhamento com reumatologista pediátrico e com gastropediatra. A microlitíase evidenciada em sua segunda internação teve resolução espontânea (tabela 5) com provável desenvolvimento na época devido ao uso de medicação (ceftriaxona).

Antecedentes pessoais, sexo feminino, procedente e natural de Itahum – Mato Grosso do Sul, nacionalidade brasileira. Descendência paraguaia por parte materna e italiana por parte paterna. Não apresenta consanguinidade. Apresentou desenvolvimento neuropsicomotor adequado para idade. Nega comorbidades.

Tabela 2 - Exames laboratoriais de acompanhamento 2016

09/12/2016:	Hemoglobina: 13,9	Leucócitos: 8.070	Bastão: 6,1%	Neutrófilo: 52,8%	Eosinófilo: 3,2%
Linfócitos: 29%	Plaquetas: 200.000	VHS: 5	PCR: 0,1	Amilase: 32	Lipase: 23
TGO: 22	TGP: 12	FA: 294	GGT: 10	Albumina: 4,97	Globulina: 1,9
Colesterol total: 132	HDL: 36	LDL: 75	Triglicérides: 101	ASLO: 5,21	Fator reumatoide: 4,2
CH50: 171	Urina tipo 1: sem alterações	Urocultura: sem alterações			

Fonte: Exames em posse do responsável

Tabela 3 - Exames laboratoriais de acompanhamento 2018

14/02/2018:	Hemoglobina: 15 Hematócrito: 44	Leucócitos: 6600	-----	-----	-----
-----	Plaquetas: 200.000	VHS: 30 1h 40 2h	PCR: 6	Amilase: 35	Lipase: 10
TGO: 27	TGP: 18	FA: 293	GGT: 20	TP: 12	RNI: 1
Colesterol total: 149	HDL: 43	LDL: 89	Triglicérides: 85	TTPA: 32	Fator reumatoide: 8
IGG: 1119	IGM: 128	Imunoglobulina D: 1,2	IgE total: 219	IGA: 91	HIV 1-2: NR

Fonte: Exames em posse do responsável

Tabela 4 - Exames laboratoriais de acompanhamento 2019

05/02/2019:	Hemoglobina: 13,5 Hematócrito: 37,8	Leucócitos: 6450	Bastão: 0%	Neutrófilo: 34%	Eosinófilo: 8,2%
Linfócitos: 51,5 %	Plaquetas: 213.000	VHS: 3	PCR: 0,3	Glicemia: 78	Fator reumatoide: 8
TGO: 25,4	TGP: 16	Colesterol total: 135	HDL: 43	LDL: 89	Triglicérides:49
Imunoglobulin a D: 6					

Fonte: Exames em posse do responsável

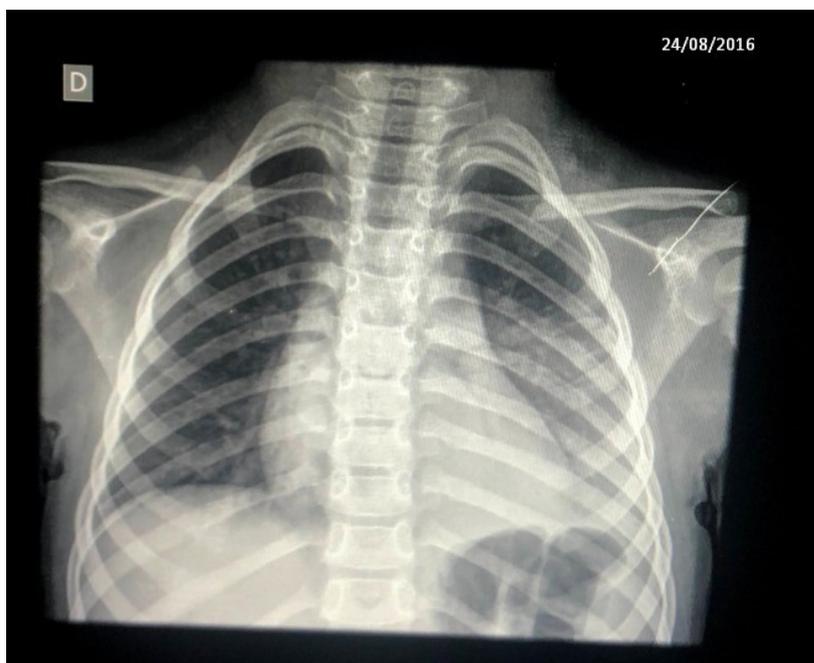
Tabela 5 - Exames de imagem 2016 -2017

(11/09/2016) Ultrassonografia de abdome: Vesícula biliar de paredes normoespessas e regulares, volume normal, contendo várias imagens hiperecogênicas, produzindo sombra acústica posterior, medindo menos 5 mm, sugestivas de microlitíase.

(06/12/2016) Ultrassonografia de abdome: Vesícula Biliar com paredes e conteúdo normais, não há presença de cálculos. Vias biliares calibre e aspectos normais

(31/07/2017) Ultrassonografia de abdome: Sem evidência de alterações

Fonte: Prontuário do paciente.

Figura 1 - Raio x de Tórax – Admissão na primeira internação

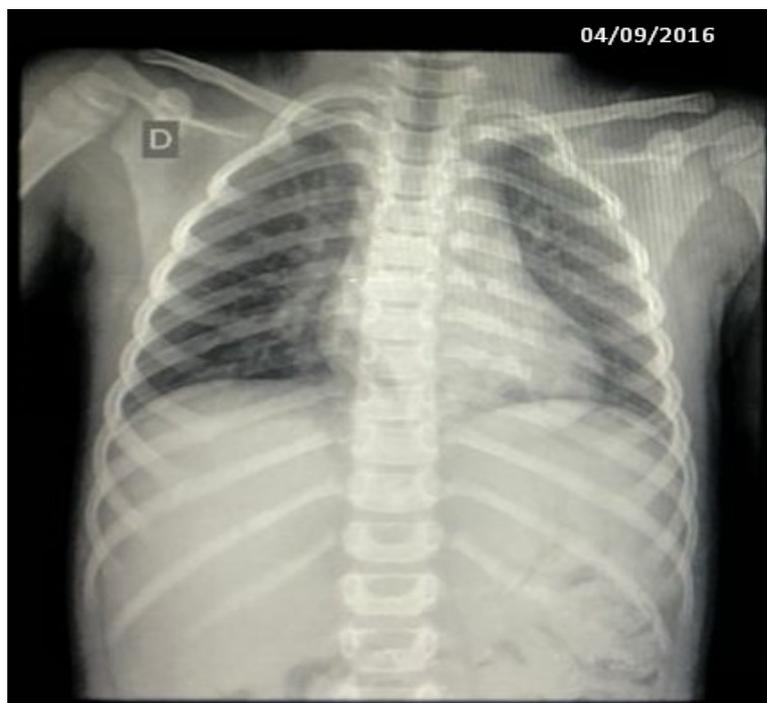
Fonte: Imagem retirada do sistema de informática do HU UFGD

Figura 2- Raio x de Tórax – Durante o tratamento na primeira internação



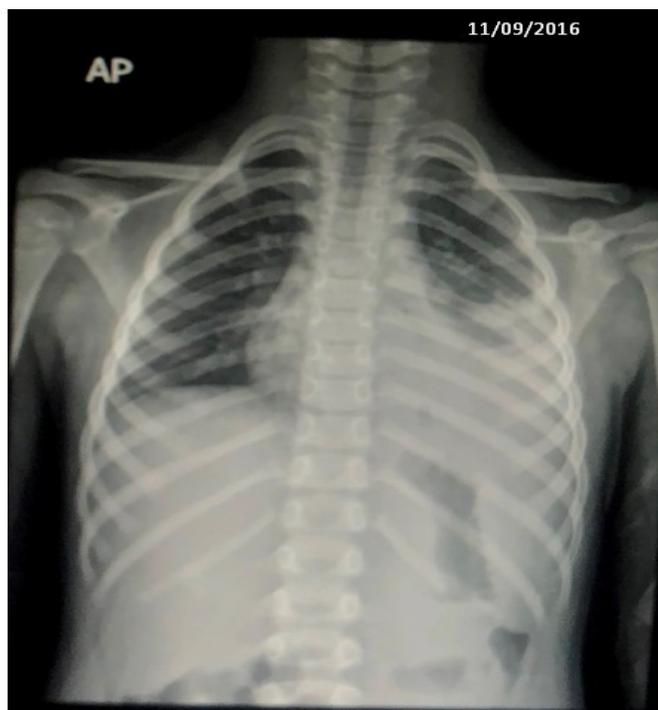
Fonte: Imagem retirada do sistema de informática do HU UFGD

Figura 3 - Raio x de Tórax – Alta da primeira internação



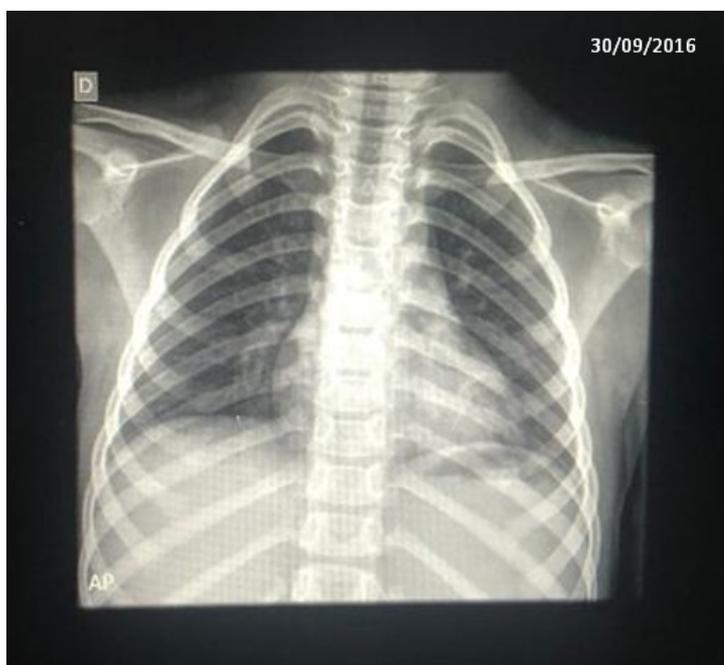
Fonte: Imagem retirada do sistema de informática do HU UFGD

Figura 4 - Raio x de Tórax – Admissão na segunda internação



Fonte: Imagem retirada do sistema de informática do HU UFGD

Figura 5 - Raio x de Tórax – Alta da segunda internação



Fonte: Imagem retirada do sistema de informática do HU UFGD

5 DISCUSSÃO

O caso relatado apresentou a evolução de uma criança com febre recorrente, de origem indeterminada com provável etiologia a FFM. Trata-se de doença rara pouco estudada e com bases literárias escassas sendo assim de difícil diagnóstico. O consenso de 2016 elaborado pela sociedade brasileira de reumatologia pediátrica é o mais usado no Brasil, porém ainda não deixa claro quantos critérios são necessários para o diagnóstico de certeza, ou da necessidade do teste genético para confirmação diagnóstica (TERRERI ET AL., 2016).

Com base no consenso, grande parte das manifestações clínicas da criança citada no relato corrobora para o diagnóstico de FFM (TERRERI ET AL., 2016). A criança apresenta inicialmente com serosite (pleurite) manifestada pelo derrame pleural, interpretada na época como complicação de pneumonia. Após receber tratamento com antibioticoterapia parenteral e receber alta hospitalar, retorna para nova internação com recorrência do derrame pleural em um intervalo de 7 dias. Foi novamente tratada como pneumonia com antibioticoterapia de amplo espectro, com boa recuperação, recebendo alta para seguimento ambulatorial. A serosite isolada na época não direcionou o diagnóstico, porém conforme o acompanhamento da criança, novos sinais e sintomas apareceram suscitando novas possibilidades diagnósticas.

Durante o seguimento ambulatorial, a criança passa a apresentar febre recorrente semanal sem foco infeccioso identificável, de maneira isolada ou associada à dor abdominal difusa, artralgia e por vezes hematomas pelo corpo (sem traumas prévios). O consenso da sociedade brasileira de reumatologia pediátrica aponta os sintomas de dor abdominal, artralgia associados à febre recorrente, como sugestivo de FFM.

Os exames laboratoriais realizados apresentaram alterações discretas nas provas inflamatórias em um dos momentos de crise da paciente (tabela 3) velocidade de hemossedimentação (VHS 1h: 30, 2h 40 VR: 20mm/h), e Proteína C reativa (PCR : 6 VR: 5mg/dl) sem outras alterações laboratoriais concomitantes. A literatura é bem uniforme quanto aos exames laboratoriais, que não são indicados de rotina, mas em momentos de crise e podem apresentar alterações sutis no hemograma com leucocitose ou nas provas inflamatórias (VHS, PCR, fibrinogênio, C3 ou C4). (OMBRELLO; KASTENER, 2017) (OZDOGAN; UGURLU, 2019) (TERRERI ET AL.,

2016). Como parte da investigação complementar, realizada em 2019 (tabela 4), foi dosada a imunoglobulina D apresentando valor de 6mg/dl (VR: 4mg/dl) evidenciando discreta alteração.

A imunoglobulina D é a principal mediadora da resposta autoimune adquirida humoral – são ditos anticorpos. O aumento dela nos exames laboratoriais é mais comum na síndrome de hiperimunoglobulinemia D, porém ela pode estar aumentada em quaisquer doenças auto inflamatórias, bem como infecções crônicas (KLIEGMAN ET AL., 2017).

A Síndrome de hiperimunoglobulinemia D com febre periódica, não se encaixa nesse caso, pois suas manifestações geralmente aparecem nos primeiros seis meses de vida, e apresenta manifestações clínicas diversas tais como: cefaleia, úlceras aftosas, esplenomegalia ocasional, atraso intelectual grave, ataxia, miopatia, catara e insuficiência de crescimento (KLIEGMAN ET AL., 2017).

A resposta positiva, ao tratamento com colchicina, apresentada pela criança, reforça a suspeita de FFM e afasta síndrome hiperimunoglobulinemia D. Segundo a literatura, respostas favoráveis ao tratamento juntamente com todo o quadro sugestivo seria um forte indicativo para diagnóstico, mesmo sem a realização do teste genético (OMBRELLO; KASTENER, 2017) (OZDOGAN; UGURLU, 2019).

Portanto, a criança do relato apresenta sintomatologia e resposta satisfatória do tratamento com Colchicina; condições sugestivas para o diagnóstico de FFM. Sabendo que a doença em questão pode apresentar mutação no gene MEFV; sendo 60% dos casos com 2 mutações, 30% com apenas 1 mutação, e 10 % com nenhuma mutação, podemos concluir que o teste genético não se torna obrigatório para o diagnóstico final da doença, sendo porém interessante sua realização para melhor entendimento de cada caso (BANDEIRA, 2017) (OZDOGAN; UGURLU, 2019) (SOON, 2017), (TERRERI ET AL., 2016).

6 CONCLUSÃO

A febre é uma das queixas mais comuns da infância e uma das principais causas de busca por atendimento médico nesta faixa etária. Entender mais sobre os seus diagnósticos diferenciais, expandindo o conhecimento para doenças muitas vezes pouco divulgadas devido à sua baixa incidência, torna-se um diferencial importante para os que fazem atendimento infantil. (MEDO, 2019) (NASCIMENTO, 2017).

Após realização deste trabalho pode-se concluir que o quadro clínico da paciente vai de encontro com a literatura, ficando pendente apenas o teste genético que ainda não foi possível realizar devido ao alto custo financeiro, a família aguarda liberação do exame pelo SUS. Mas sendo a clínica muito sugestiva para o diagnóstico de FFM e não sendo o teste genético obrigatório para fechar o diagnóstico, o presente projeto contribui com a descrição de um caso de uma doença rara, mas importante no diagnóstico diferencial de crianças com febre de origem indeterminada.

7 REFERÊNCIAS

ALMEIDA DE JESUS, A. ; OLIVEIRA, J.B. **Febre de origem indeterminada e febres periódicas hereditárias**. In: ALMEIDA DA SILVA,C.A. et al. Doenças Reumatológicas na Criança e no Adolescente. 2. ed. Barueri,SP : Manoele, 2010. Cap. 7. P. 114-144.

BANDEIRA, M. **Doenças autoinflamatórias**. In: BURNS, D.A.R., et al. Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria. 4.ed. Barueri, SP: Manole, 2017. Cap.7. p. 1809-1815.

BARRON, K.S; OMBRELLO, A. **Amiloidose**. In: KLIEGMAN, ROBERT M. *et al.* Nelson tratado de pediatria. 20. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 1v. Cap. 164. p. 1205-1206.

CHETRIT, E.B. **Familial Mediterranean fever: Epidemiology, genetics, and pathogenesis**. 2020. Disponível em: UptoDate. Acesso em: 30 Nov. 2020.

GATTORNO, M. ; et . al. **Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers**. Ann Rheum Dis, v.78,n.8, p. 1025-1032, Ago. 2019

KLIEGMAN, ROBERT M. *et al.* **Nelson tratado de pediatria**. 20. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 1 v.

KAMAT, L. S; et al. **Doenças infecciosas: febre sem foco**. In: KLIEGMAN, Robert M.. Nelson tratado de pediatria. 20. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. Cap. 177. p. 1280-1284.

LONG, S.S. **Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes**. Pediatric infectious diseases subspecialist. Pediatr. Clin. North am., V.52,n.3,p. 811-835, Jun.2005

LONG, Dan L. et al. Medicina Interna de Harrison. 18 ed. Porto Alegre, RS: AMGH Ed., 2013.

MEDO, Carolina Pereira da Silva Saldanha. **Síndrome PFAPA: Uma revisão sistemática da literatura**. 2019. 26 f. Dissertação (Doutorado) - Curso de Mestrado Integrado em Medicina, Clínica Universitária de Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina Lisboa, Lisboa, 2019.

NASCIMENTO, Catarina Neto do. **Febre Mediterrânica Familiar- Caso clínico e revisão bibliográfica**. 2017. 29 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado Integrado em Medicina, Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina Lisboa, Lisboa, 2017.

OMBRELLO, A.K; KASTNER, D.L. **Síndromes Febris Periódicas Hereditárias e Outras Doenças Sistêmicas Autoinflamatórias**. KLIEGMAN, ROBERT M. *et al.* Nelson tratado de pediatria. 20. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 1 v. Cap.163. p. 1193-1204.

OSTRING, Genevieve T *et al.* **Periodic fevers and autoinflammatory syndromes in childhood**. Journal Of Paediatrics And Child Health, [S.L.], v. 52, n. 9, p. 865-871, set. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.13326>.

OZEN, Sezan; DEMIRKAYA, Erkan; EREE, Burak; et al. **EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever**. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:644-651

OZDOGAN, H. ; UGURLU,S. **Familial Mediterranean Fever**. *La Presse Medicale*, v.48,p.61-76, Ago. 2019

RIGANTE, Donato; FREDIANI, Bruno; CANTARINI, Luca. A Comprehensive Overview of the Hereditary Periodic Fever Syndromes. **Clinical Reviews In Allergy & Immunology**, [S.L.], v. 54, n. 3, p. 446-453, 11 abr. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-016-8537-8>.

ROPER, et al. **Periodic Fever Syndromes beyond the single gene paradigm**. *Pediatric Rheumatology*.v.17, n.22, Maio 2019.

SOON, S.S ; LAXER, R.M. **Approach to recurrent feve in childhood**. *Can Fam Physician,Canadá*, v.63, n.10,p.756-762,out.2019

TERRERI, Maria Teresa R.A. et al. **Diretrizes de conduta e tratamento de síndromes febris periódicas associadas a febre familiar do Mediterrâneo**. *Rev. Bras. Reumatol.* [online]. 2016, vol.56, n.1, pp.37-43. ISSN 1809-4570. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2015.08.006>.