

## TRAPS – Uma Nova Causa de Síndrome Febril Periódico

SÍLVIA SEQUEIRA, ANA CASIMIRO

Hospital de Dona Estefânia – Lisboa

### Resumo

Os síndromas febris periódicos englobam várias entidades das quais a mais conhecida é a febre mediterrânica familiar, de transmissão autossómica recessiva.

Descrevemos um caso de uma criança com cinco anos de idade que desde os treze meses de vida apresenta episódios de febre relacionados com diferentes infecções. A evolução clínica demonstra que a periodicidade dos episódios de febre e a associação a dor abdominal.

Os exames complementares realizados permitem concluir tratar-se um caso de TRAPS – síndrome periódica associado aos receptores do factor de necrose tumoral. É uma entidade de transmissão autossómica dominante muito semelhante, clinicamente, à febre mediterrânica familiar mas com uma fisiopatologia e terapêutica próprias.

Pensamos tratar-se do primeiro caso desta situação descrita em Portugal.

**Palavras-Chave:** Síndrome periódica, febre periódica, TRAPS.

### Summary

#### TRAPS – A Newly Recognized Cause of Periodic Fever Syndrome

Periodic syndromes include a group of disorders being, the autosomal recessive disorder, familiar mediterranean fever the most widely known of these syndromes.

We describe a 5 year old child who presents, since the age of 13 months, episodes of fever related to several infections. The clinical course helps to establish the periodicity of the febrile episodes and shows that they are usually associated with abdominal pain and myalgia.

The investigations that were performed permitted us to make the diagnosis of TRAPS – Tumor Necrosis Factor-Receptor-Associated Periodic Syndrome. It is a disorder of autosomal dominant genetic inheritance that shares some clinical features of familiar

mediterranean fever but has a different pathophysiology and treatment.

We believe it is the first case of a portuguese patient with this diagnosis.

**Key-Words:** Periodic syndrome, periodic fever, TRAPS.

### Introdução

Os síndromes febris periódicos hereditários pertencem ao grupo das doenças autoinflamatórias caracterizadas por episódios de febre associados a um processo inflamatório das serosas, sinoviais e/ou cutâneo<sup>(1, 2)</sup>.

Até à data são conhecidos três síndromes febris periódicos hereditários com identificação do defeito molecular envolvido: a febre mediterrânica familiar (FMF), o síndrome periódico febril familiar com hiperIgD (HIDS), ambos de transmissão autossómica recessiva, e o síndrome periódico associado aos receptores do factor de necrose tumoral (TRAPS), de transmissão autossómica dominante<sup>(3, 4, 5, 6, 7)</sup>.

Outras causas de síndrome febril periódico incluem a neutropénia cíclica e o PFAPA (acrónimo de Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis), também conhecido como síndrome de Marshall<sup>(8, 9, 10, 11, 12, 13, 14)</sup>.

O TRAPS (TNF-Receptor-Associated Periodic Syndrome) é uma doença sistémica caracterizado por crises de febre e por um processo inflamatório localizado às serosas e sinoviais. É reconhecido pela primeira vez em finais de 1998 com a identificação das mutações TNFRSF1A no braço curto do cromossoma 12. A identificação deste gene representa uma contribuição valiosa para a compreensão dos síndromes febris periódicos de transmissão dominante, mal compreendidos até então, incluindo o grupo da febre hiberniana familiar. Desde a descoberta do TRAPS foram identificadas 14 mutações diferentes<sup>(15, 16)</sup>.

A fisiopatologia, embora não compreendida inteiramente, engloba diferentes mecanismos responsáveis pela inflamação periódica ligada às mutações TNFRSF1A: aumento da afinidade do receptor p55 ao TNF, activação

Correspondência: Sílvia Sequeira  
Hospital de Dona Estefânia  
Rua Jacinto Marto  
Serviço 2 – Pediatria Médica  
Lisboa – Portugal

Aceite para publicação em 11/07/2001.  
Entregue para publicação em 09/03/2001.

dos leucócitos com aumento de produção de citocina IL-6 associado ao TNF e um terceiro mecanismo, talvez o predominante, por alterações da clivagem do ectodomínio do gene mutado por activação celular resultando em aumento dos receptores TNF ou diminuição dos receptores competitivos na membrana celular <sup>(16, 17)</sup>.

O quadro clínico caracteriza-se por episódios recorrentes de febre acompanhada de inflamação peritoneal ou pleural, atralgia ou artrite e rash cutâneo. Os episódios são geralmente mais prolongados do que na FMF ou HIDS podendo prolongar-se por uma semana ou mais. A conjuntivite, edema periorbitário e mialgia localizada são mais frequentes no TRAPS do que na FMF ou HIDS. Por outro lado, a ocorrência de amiloidose, resultante da deposição de um reagente de fase aguda, a amilóide A sérica, é mais rara. Outras manifestações descritas incluem a cefaleia e lesões cutâneas diversas <sup>(16, 17, 18)</sup>.

Os doentes foram inicialmente tratados com corticoterapia (prednisona ou metilprednisolona) mas actualmente, desde que não haja contra-indicação para a sua utilização, tem sido empregue o etanercept como terapêutica de primeira linha.

### Caso clínico

RCA, nascido em Abril de 1995, é o único filho de pais não consanguíneos.

Nos antecedentes familiares destaca-se mãe com história de litíase renal e pai com asma e hepatite C.

Os antecedentes pessoais são pouco relevantes no que se refere à gravidez, período neonatal e primeiro ano de vida. Tem desenvolvimento estaturoponderal e psicomotor adequados à idade. O exame objectivo fora dos episódios febris é normal com a excepção de várias manchas «café au lait», compatíveis com um possível diagnóstico de neurofibromatose.

Segundo os pais a história actual parece iniciar-se no segundo ano de vida, altura em que, inicia episódios febris recorrentes. Assim aos 12 meses de vida tem um primeiro internamento por infecção urinária e giardíase, seguindo-se outros episódios febris associados a infecção por vírus de Epstein Barr e Citomegalovírus. No quarto ano de vida tem dois internamentos por gastroenterite e pneumonia com atelectasia. Outros episódios febris são associados a amigdalite, otite, laringite, herpangina ou doença vírica não especificada.

A nossa observação, (ao longo de 1999, altura em que começámos a seguir a criança, e em 2000) revela a existência de episódios de febre recorrente, geralmente inferior a 38,5°C, com uma periodicidade de 28 a 40 dias, com duração de 2-3 dias e cerca de dois episódios anuais com duração superior a cinco dias.

Estes episódios são sempre acompanhados de dor abdominal, mais ou menos intensa, que, por vezes, precede a febre. A dor abdominal tem duração e intensidade variáveis, interferindo, frequentemente, com a actividade da criança; nos episódios de febre mais prolongada, é geralmente, muito intensa, impedindo o decúbito e simulando um abdómen agudo. A maior parte das crises dolorosas cede facilmente aos analgésicos habitualmente utilizados como o paracetamol e ibuprofen. Raramente, é necessário o recurso a analgésicos mais potentes como a dipirona e o tramadol administrados por via parentérica.

Concomitantemente, é referida, por vezes, cefaleia occipital/cervicalgia e mialgia ao nível dos gêmeos. Esporadicamente, os episódios são acompanhados de diarreia com fezes claras, vómitos e anorexia. Pudemos constatar a presença frequente de rouquidão e/ou tosse laríngea.

Devido à frequência de otites e hipertrofia das adenóides é submetido a adenoidectomia em Junho de 1999.

Dos exames efectuados salientamos, durante as crises, a presença de leucocitose (12000 a 19000 leucócitos/ml) com 62-80% de neutrófilos, assim como, proteína C reactiva e velocidade de sedimentação normais ou muito ligeiramente aumentadas.

Atendendo aos repetidos episódios febris é efectuado um estudo exaustivo para excluir diferentes infecções bacterianas, víricas e parasitárias, fibrose quística, etiologia imunológica, etc., sendo toda a investigação negativa.

Atendendo, não só aos episódios febris, como também, à presença de cefaleias e manchas «café au lait» realizam-se igualmente exames imagiológicos que incluem ecografias abdominais durante as crises e tomografia computadorizada cranioencefálica e da região cervical que não revelam alterações.

O exame oftalmológico é normal com a excepção de revelar a existência de miopia.

Um electroencefalograma efectuado aos 3 anos de idade, por história de possível convulsão, revela a presença de ondas teta, descritas em doentes com febre mediterrânica familiar <sup>(19)</sup>.

As repetidas infecções conduzem a uma investigação da imunidade humoral e celular, complemento e fagocitose que são normais.

Considerando a hipótese de um síndrome febril periódico faz-se o estudo molecular para a febre mediterrânica e uma biópsia rectal com pesquisa de material amilóide (coloração vermelho de Congo) que são negativos e uma prova terapêutica com colchicina que mostra ser ineficaz.

A determinação sérica da imunoglobulina D, efectuada para exclusão de HIDS é de 10,5 mg/dl (Valor de referência: 1.0-11.2).

O resultado do estudo genético para o TRAPS, (TNF-receptor associated periodic syndrome) revela a presença da mutação R92Q fazendo o diagnóstico desta situação

(Dr. Kastner – National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disorders, Bethesda), posteriormente, também confirmada pelo grupo de Nottingham (Dr. Drewe).

### Discussão

A presença de manchas «café au lait» em número superior a 6 e alguns com vários centímetros levou à realização de um exame clínico e neurológico detalhados assim como de uma tomografia computadorizada cerebral e exame oftalmológico que foram normais (excluindo um defeito de refração). A ausência de outras manifestações para além das manchas «café au lait» não permite contudo excluir a existência de uma neurofibromatose tipo 1 (NF1) dado que as outras manifestações (nódulos de Lisch, «freckling», neurofibromas, etc.) surgem, geralmente, depois dos cinco anos de idade <sup>(20)</sup>.

A NF1 é, à semelhança do TRAPS, uma doença de transmissão autossómica dominante e, a confirmar-se no nosso doente, a ocorrência de duas doenças de transmissão dominante no mesmo doente seria uma situação rara. Recordamos, contudo, a alta taxa de mutações espontâneas na NF1, com 30 a 50% dos casos correspondendo a novas mutações <sup>(20)</sup>.

Descrevemos o TRAPS como uma entidade clínica a considerar no diagnóstico diferencial dos síndromes febris periódicos na criança <sup>(1, 2)</sup>.

O estudo molecular para a febre mediterrânica que compreende o estudo e a exclusão de 13 mutações reduz a hipótese de uma FMF para apenas 5%. Este estudo e a ausência de resposta à terapêutica com a colchicina permitem praticamente excluir essa entidade <sup>(5, 6, 7)</sup>.

As crises de febre e dor abdominal no nosso doente são, ao contrário do descrito, geralmente de duração inferior a uma semana. A conjuntivite e/ou edema palpebral descritas em 44% dos doentes com TRAPS não foi encontrada no nosso doente <sup>(16, 18)</sup>.

Uma vez feito o diagnóstico de TRAPS foi iniciado o estudo genético familiar. Constatamos que o pai do nosso doente, que não apresenta qualquer sintomatologia, possui a mesma mutação. Os restantes familiares do lado paterno (primos, tias e avó) encontram-se ainda em investigação por insucesso das culturas anteriormente efectuadas.

A penetrância das mutações TNFRSF1A, segundo a literatura, é quase completa com apenas 2/42 (5%) de indivíduos positivos para a mutação assintomáticos. É provável que, para que surjam as manifestações clínicas da doença nos indivíduos com as mutações TNFRSF1A, seja necessária uma conjugação de níveis baixos de TNFRSF1A solúvel com determinados factores externos. Assim doentes com TRAPS podem ter períodos livres de

meses e anos sugerindo que a proteína mutada funcionaria normalmente durante bastante tempo, sendo as crises possivelmente desencadeadas por factores externos de natureza psicológica, exercício físico, infecções ou traumas menores <sup>(15, 21)</sup>.

Segundo pudémos apurar existem actualmente três equipas que centralizam a investigação e o seguimento dos doentes entretanto diagnosticados: as equipas norte-americana (sediada em Bethesda) e inglesa (em Nottingham) – que, em 1998, relacionaram este síndrome com os receptores do TNF – e outra em Adelaide, na Austrália.

O diagnóstico desta entidade, mesmo a nível mundial, é relativamente recente e a terapêutica iniciada há menos de dois anos. Não consta, conseqüentemente, ainda na literatura qualquer descrição individual dos casos diagnosticados até à data ou da resposta à terapêutica. Contudo, por conseguinte, inicialmente com a colaboração da equipa norte-americana e, mais recentemente, inglesa para a orientação do tratamento do nosso doente.

Faz inicialmente corticoterapia e, em Dezembro de 2000, inicia tratamento com etanercept em duas aplicações semanais por via subcutânea.

O etanercept comercializada no nosso país e utilizada para o tratamento da artrite reumatóide e artrite crónica juvenil, tem particular indicação no tratamento dos doentes com TRAPS. É uma proteína de fusão do receptor solúvel p75 da TNF $\alpha$  com o fragmento Fc da imunoglobulina G1 humana; liga-se portanto ao TNF e à linfotóxina  $\alpha$  inibindo a activação dos receptores TNF da superfície celular <sup>(22, 23)</sup>.

A resposta inicial à terapêutica, no nosso doente, parece boa: num período de seis meses, dois episódios de febre associados, um, a otite média aguda supurada e outro a reacção local da vacina diftérica associada à tetânica, com dor abdominal ligeira. Contudo, dada a variabilidade na gravidade e na duração das crises, pensamos que, apenas o acompanhamento a longo prazo, permitirá uma melhor avaliação da eficácia do etanercept no tratamento do TRAPS.

Lembramos a importância de, sem causar alarmismo, excluir uma doença infecciosa bacteriana em cada uma das crises febris, uma vez que estas podem ser acompanhadas de leucocitose, neutrofilia e aumento dos parâmetros de fase aguda como a velocidade de sedimentação e a proteína C reactiva. Isto é particularmente importante no doente submetido ao tratamento com etanercept, uma vez que, há indicação de suspender a sua aplicação atendendo ao aparente aumento de risco de septicémia nos doentes que fazem esta medicação.

Este caso descreve aquele que pensamos ser o primeiro caso descrito em Portugal de TRAPS, uma nova entidade auto-inflamatória, responsável por um síndrome febril periódico.

### Agradecimentos

Agradecemos à equipa do Dr. Daniel Kastner do National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disorders, Bethesda, EUA, a realização dos estudos moleculares que permitiram o diagnóstico deste doente assim como os conselhos referentes à terapêutica.

### Bibliografia

1. Grateau G, Drenth JP, Delpech M. Hereditary fevers. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11(1): 75-8.
2. Scholl PR. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12(6): 563-6.
3. Centola M, Aksentjevich I, Kastner DL. The hereditary periodic fever syndromes: molecular analysis of a new family of inflammatory disease. *Hum Mol Genet* 1998; 7(10): 1581-8.
4. Aksentjevich I, Torosyn Y, Samuels J, Centola M et als. Mutation and haplotype studies of familial mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the askenazi jewish population. *Am J Hm Genet* 1999; 64: 949-62.
5. Booth DR, Gillmore JD, Booth SE, Pepys MB, Hawkins PN. Pylrin/marenostrin mutations in familial mediterranean fever. *QJM* 1998; 91(9): 603-9.
6. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Medicine* 1967 (43): 227-53.
7. Samuels J, Aksentjevich I, Torosyn Y, Centola M et als. Familial mediterranean fever at the millenium: clinical spectrum, ancient mutations and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* 1998; 77(4): 268-97.
8. Thomas KT, Edwards KM. Periodic fever syndrome. *Concise Rev Pediatr Infect Dis* 1999; Jan: 68-9.
9. Long SS. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) – What it isn't. What is it? *J Pediatr* 1999; 135(1): 1-5.
10. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever in children. *J Pediatr* 1999; 135(1): 15-21.
11. Padeh S, Brezniak N, Zener D, Pras E, Livneh A et als. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135(1): 98-101.
12. Feder HM. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy – a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12(3): 253-6.
13. Ovetchkine P, Bry ML, Reinert P. Marshall syndrome: results of a retrospective national survey. *Arch Pediatr* 2000; 7(Sup 3): 578-82.
14. Drenth JPH, Haagsma CJ, van der Meer JWM, and the International Hyper-IgD Study Group. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine* 1994; 73(3): 133-44.
15. McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, McDermott E et als. TNFR and autoinflammatory syndromes. Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133-44.
16. Galon J, Aksentjevich I, McDermott MF, O'Shea JJ, Kastner DL. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 479-86.
17. Douni E, Kollias G. A critical role of the p75 tumor necrosis factor receptor (p75TNF-R) in organ inflammation independent of TNF, lymphotoxin  $\alpha$ , or the p55TNF-R. *J Exp Med* 1998; 188(7): 1343-52.
18. Toro JR, Aksentjevich I, Hull K, Dean J, Kastner DL. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome-A novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1487-94.
19. Gedalia A, Zamir S. Neurological manifestations in familial mediterranean fever. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 301-2.
20. Gutman DH, Collins FS. Neurofibromatosis 1. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D et als. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. Mc-Graw-Hill, Inc, 8th ed. 2001: 877-96.
21. Aganna E, Aksentjevich I, Hitman GA, Kastner DL, et als. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) in a Dutch family: evidence for a TNFRSF1A mutation with reduced penetrance. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 63-6.
22. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA et als. Etanercept therapy in Rheumatoid Arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131(6): 478-86.
23. Aksentjevich I, Galon J, McDermott MF, Kastner DL. TNF receptor-associated syndrome (TRAPS): novel TNFR1 mutations and early experience with etanercept therapy (abstract). 2000; 65: A281.