

## Febre Mediterrânica Familiar Caso Clínico e Revisão Bibliográfica

MANUEL SALGADO, HELENA PORFÍRIO, ERMELINDA JÚLIA, GRAÇA ROCHA, NICOLAU DA FONSECA

*Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC)*

### Resumo

A Febre Mediterrânica Familiar (FMF) é uma doença genética caracterizada por episódios recorrentes e auto-limitados de febre, associada a inflamação de uma ou mais serosas, sendo mais frequente em etnias Árabes, em Arménios, mas sobretudo em Judeus Sefarditas.

Descreve-se um caso típico numa criança portuguesa de 7 anos de idade, sem reconhecida ascendência judaica ou de outra etnia susceptível. A instituição duma terapêutica profiláctica com colchicina foi decisiva na melhoria da sua qualidade de vida, confirmando o diagnóstico.

A propósito, é feita uma revisão da literatura. Baseados numa análise histórica e na descrição de numerosos casos em Espanha, somos levados a pensar que esta doença não deverá ser muito rara no nosso país.

**Palavras-chave:** Febre Mediterrânica Familiar, artrite recorrente, polisserosite, febre recorrente, amiloidose.

### Summary

Familial Mediterranean Fever (FMF) is a genetic disorder characterized by febrile bouts, associated with polyserositis, restricted mainly to Arab and Armenians ethnic groups, but in above all in Sephardit Jews.

We describe a typical case in a 7 years portuguese boy with unknown Jewish ancestry or any other susceptible ethnia. A prophylatic colchicine treatment was followed by a normal quality life and corroborated the diagnosis.

Because of that, we carried out a literature review of FMF. Based on an historical analysis and on the numerous cases reported in Spain, we think that FMF must not be too rare in Portugal.

**Key-words:** familial Mediterranean Fever, recurrent arthritis, polyserositis, recurrent fever, amyloidosis.

### Introdução

A Febre Mediterrânica Familiar (FMF), também conhecida por Doença Periódica, Polisserosite Familiar ou Polisserosite Recorrente, é uma doença genética, em regra autossómica recessiva, de desconhecida etiopatogenia, que afecta preferencialmente Arménios e os povos de distribuição geográfica Mediterrânica: Árabes, Turcos, mas sobretudo Judeus Sefarditas<sup>(1-12)</sup>.

A emigração, desde épocas remotas, justifica a distribuição mundial de genes da doença e as descrições esporádicas de casos de FMF em numerosos países, muitas das quais em famílias com evidência ancestral Mediterrânica<sup>(3-7, 11, 13)</sup>. Em Portugal apenas encontramos um trabalho original descrevendo 3 casos<sup>(14)</sup>.

Existem duas expressões fenotípicas diferentes de FMF: a tipo I, a mais frequente (90%), que se manifesta por acessos paroxísticos de febre e polisserosite, eventualmente complicada de amiloidose, e a tipo II, mais rara (10%), que se apresenta já com amiloidose, seja como manifestação isolada, a preceder ou associada a crises agudas clássicas de FMF, mas menos marcadas<sup>(2, 4, 5, 6, 8)</sup>.

A FMF de tipo I caracteriza-se clinicamente por episódios recorrentes, breves (em regra inferiores a 5 dias) e auto-limitados de febre, associados a inflamação de uma

ou mais serosas — peritoneu, sinóvias, pleura, vaginal, testicular, etc. — e que ocorrem com intervalos irregulares e imprevisíveis. Nas fases intercríticas, o doente em regra não manifesta o menor sinal de doença<sup>(1-12)</sup>.

Embora o diagnóstico seja feito frequentemente só em idades adultas, na maioria dos casos, as queixas iniciam-se antes dos 10 anos de idade, amiúde já no 1.º ano de vida e afectando ambos os sexos<sup>(1, 3, 6-11)</sup>.

Tratando-se duma doença rara nos países fora das zonas geográficas de etnias com alta prevalência de FMF, o diagnóstico raramente é evocado nesses países, ocasionando atrasos<sup>(2, 8, 10, 11)</sup>. O caso seguinte é disso testemunho.

### Caso Clínico

Rapaz de 7 anos, recorreu à nossa consulta, em Janeiro de 1992, por episódios recorrentes de febre, dor abdominal e artrite das grandes articulações de 5 a 8 dias de duração. As queixas tinham-se iniciado aos 9 meses de idade, com uma periodicidade quase mensal, excepto do 2.º para o 3.º ano de vida, em que esteve cerca de 12 meses sem crises.

Estas iniciavam-se com febre alta (39-40°C), de 3 a 5 dias de duração, associada a prostração e aftas orais. Por regra, era medicado com antibióticos, especialmente amoxicilina, paracetamol e acetilsalicilato de lisina ou ibuprofeno e miconazol gel oral.

Cerca de 24 a 48 horas depois do início da febre, surgia dor abdominal intensa e difusa, com defesa à palpação, simulando um abdómen agudo. A este quadro, associava-se, ocasionalmente, diarreia. Do 3.º ao 5.º dia de doença, e já na fase da defervescência, surgiam artrites incapacitantes das grandes articulações, de localização e número variável — cotovelos, punhos, joelhos, tornozelos —, em geral com envolvimento simétrico e com *restitutio ad integrum* ao fim de 3 a 4 dias. Nos períodos intercríticos estava perfeitamente assintomático.

Os antecedentes obstétricos e neonatais eram irrelevantes. O crescimento fora sempre regular no percentil 25 no peso e ligeiramente inferior ao percentil 5 na estatura, mas com velocidade de crescimento normal. Foi adenoidectomizado e amigdalectomizado respectivamente aos 2 e 4 anos de idade. Aos 3 anos, no decurso dum destes episódios, foi internado noutra Hospital Central, tendo tido alta sem diagnóstico. Aos 5 anos, no decurso doutra crise, foi apendicectomizado por abdómen agudo, tendo ficado com o diagnóstico final de «adenite mesentérica».

Os pais eram de raça caucasiana, não consanguíneos, de baixa estatura e saudáveis, assim como os dois irmãos, de 12 e 2 anos de idade. Não havia história familiar de situação semelhante e foi negada a ascendência judaica.

Observado em fase intercrítica, apresentava bom estado geral e de nutrição, com exame perfeitamente nor-

mal. Os exames complementares realizados — análise sumária de urina, hemograma, velocidade de sedimentação (VS), fracções do complemento (C3 e C4), Imunoglobulinas (Ig) A, M e G totais, foram todos normais. Apenas a IgE se mostrou moderadamente aumentada (Quadro I).

QUADRO I  
Exames complementares

|  | intercrise | crise     | intercrise |
|--|------------|-----------|------------|
|  | Jan./92    | Agosto/92 | Nov./92    |
| VS (mm à 1ª hora)                      | 4          | 80        | 5          |
| PCR (N < 10yg/ml)                      |            | 284,6     |            |
| Hemoglobina (g/L)                      | 124        | 111       | 133        |
| leucócitos /G/L)                       | 9.400      | 12.500    | 8.900      |
| neutrófilos (%)                        | 56%        | 76%       | 48%        |
| plaquetas (G/L)                        | 337.000    | 291.000   | 439.000    |
| C3 (N: 0,8 - 1,55 g/L)                 | 1,0        | 2,02      | 1,16       |
| C4 (N: 0,13 - 0,37 g/L)                | 0,32       | 0,55      | 0,48       |
| Ig A (0,29 - 2,7 g/L)                  | 0,98       | 8,15      | 2,12       |
| Ig M (0,5 - 2,6 g/L)                   | 0,54       | 0,7       | 0,78       |
| Ig G (7,0 - 16,5 g/L)                  | 6,55       | 6,51      | 7,48       |
| Ig E (< 70 KU/L)                       | 169        | 577       | 395        |
| Ig D (0 - 150 mg/L)                    | —          | 3,7       | 140        |
| sumária de urina                       | normal     | normal    | normal     |
| V.R. (36-82 cm <sup>3</sup> ) rim dir. | —          | 147       | 79         |
| V.R. (36-82 cm <sup>3</sup> ) rim esq. | —          | 87        | 75         |

PCR — proteína C reactiva; V.R. — volume renal (AxBxCx0,523)<sup>(15)</sup>  
VS — velocidade de sedimentação

Nos 2 meses seguintes teve 2 crises idênticas, a última após a vacina tríplice. Teve nova crise 4 meses depois. Esta iniciou-se com cefaleias, fotofobia com lacrimação e febre elevada. No 3º dia surgiu com aftas orais, exsudato faríngeo, secreções nasais posteriores e dores abdominais. No 4º dia surgiu com artralgias em ambos os cotovelos, no punho e joelho direitos. No 5º dia, já sub-febril, eram evidentes sinais de artrite nas referidas articulações. Foi medicado com eritromicina e paracetamol. Recorre ao HPC no 6º dia de doença. Apresentava uma temperatura de 37º C, estava pálido, triste, estado geral alterado, marcha lenta e difícil. A respiração era superficial, com 32 ciclos por minuto e a auscultação pulmonar revelou diminuição do murmúrio vesicular com atrito pleural à direita (negada dor torácica). A avaliação cardíaca inicial revelou um sopro sistólico de grau I/VI (que desapareceu nos dias seguintes), e frequência de 110 pulsações por minuto. Eram palpáveis três gânglios axilares de menos de 1 cm de diâmetro (dois à esquerda e um à direita), de consistência duro-elástica, móveis e não dolorosos. O abdómen era doloroso à palpação, com defesa generali-

zada, mas sem visceromegalias. As bolsas testiculares apresentavam um ligeiro rubor, eram dolorosas à palpação e tinham discreto hidrocelo. Ambos os cotovelos, joelho e punho direitos tinham moderados sinais inflamatórios e impotência funcional (Figs. 1 e 2). Os olhos e a tiróide não estavam alterados.



FIG. 1 — Artrite dos dois cotovelos, punho e joelho direitos. É visível a semiflexão de ambos os cotovelos e do joelho direito, sendo notória, neste, a tumefacção.

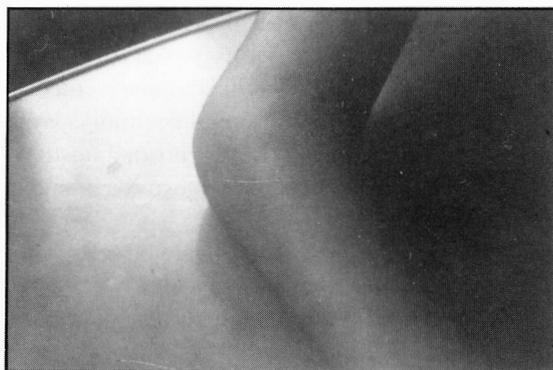


FIG. 2 — Artrite do cotovelo direito, sendo notório a tumefacção; era adoptada uma postura em semiflexão, sendo impossível a extensão completa.

Repetiu exames complementares (Quadro I). A reacção de Wright, anticorpos anti-nucleares, RA teste, HLA-B27 foram todos negativos; a telerradiografia do tórax mostrou um pequeno derrame no ângulo costo-frénico direito; a ecografia cardíaca foi normal; a ecografia abdominal evidenciou um fígado de dimensões no limite superior do normal, de textura homogénea, mas discretamente hiperreflectiva; rins bem posicionados, sem alterações morfológicas, com cortical do rim direito mais reflectiva que o habitual; rim direito com 10,1x4,9x5,7 cm (147 cm<sup>3</sup>)

e rim esquerdo 9,4x4,2x4,2 cm (87 cm<sup>3</sup>) (o volume renal foi calculado pela multiplicação dos três diâmetros, vezes o factor 0,523, sendo normal, para um peso de 23 kg, de 36 a 82 cm<sup>3</sup>)<sup>(15)</sup>.

Iniciou ibuprofeno (40 mg/Kg/dia, em 4 tomas), mantendo a eritromicina (que fez num total de 10 dias). Ao 9º dia da crise estava assintomático, tendo tido alta. Um mês depois, mantinha-se assintomático. Iniciou então terapêutica diária com colchicina 0,02 mg/kg/dia (0,5 gr/dia).

Dois meses depois mantinha-se assintomático e repetiu exames laboratoriais e ecografia abdominal (Quadro I). Esta mostrou uma normal diferenciação corticomedular renal (já sem a hiperreflectividade evidenciada em crise), com menores volumes (rim direito 79 cm<sup>3</sup>). Cinco meses depois repetiu a ecografia renal, que continuou a mostrar rins normais, ainda de menores volumes (rim direito 63 cm<sup>3</sup> e rim esquerdo 77 cm<sup>3</sup>).

Desde o início da terapêutica com colchicina, apenas fez uma crise, mais ligeira que as anteriores, com febre e artralguas, ao 8º mês de terapêutica. Esta justificou um ajuste da dose para 0,75 gr/dia. Não voltou a ter crises nos últimos 4,5 anos, mantendo uma velocidade de crescimento de 5 cm/ano (normal) e sumárias de urina sempre normais (sem proteinúria ou outra alteração). Neste período teve 2 intercorrências febris banais, provavelmente de etiologia viral, que não justificaram outra terapêutica para além de paracetamol. Os pais foram esclarecidos da natureza autossómica recessiva da doença e da probabilidade de afecção em outros filhos.

## Discussão

Calcula-se que existam cerca de 2 milhões de casos de FMF no mundo<sup>(3)</sup>, afectando sobretudo os povos que habitam ou são oriundos da Asia Menor e do Norte de África, mas sobretudo judeus Sefarditas. A frequência calculada de genes de FMF nestes povos é de 1 para 32 a 52 indivíduos, com uma frequência de homozigóticos de 1 para 1.000 a 2.000 habitantes<sup>(3)</sup>. Nos judeus Sefarditas calcula-se uma prevalência de genes de 1:16 indivíduos<sup>(4)</sup>.

A origem dos judeus Sefarditas é precisamente a Península Ibérica, onde foram perseguidos pela Inquisição e obrigados ao exílio<sup>(4, 13)</sup>. Calcula-se que os judeus existentes em Portugal no final do século XV, muitos oriundos de Castela, totalizavam um quinto da população da época. A maioria foi obrigada a converter-se ao cristianismo, tendo tomado a designação de «cristãos-novos» e miscigenado progressivamente com a restante população<sup>(13)</sup>. Existem assim condições genéticas para a ocorrência de FMF em Portugal, à semelhança do verificado em Espanha, com relatos de casuísticas<sup>(4, 16)</sup>.

Não existindo elementos clínicos ou laboratoriais específicos, o diagnóstico da FMF assenta num conjunto de argumentos de ordem clínica: o carácter recorrente das crises febris associadas ao envolvimento de uma ou mais serosas; uma história familiar; pertencer a etnias particulares e ausência de outra causa<sup>(1-11)</sup>. Foram assim criados diferentes critérios de diagnóstico (Quadros II e III)<sup>(1-4)</sup>. O nosso doente cumpria critérios para o diagnóstico de FMF por qualquer dos utilizados.

QUADRO II

| CRITÉRIOS CLÁSSICOS DE DIAGNÓSTICO DE FMF <sup>(1-3)</sup> :  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. pelo menos 4 crises (de duração inferior a 5 dias) de peritonite e/ou pleurite e artrite, na presença de febre;</li> <li>• 2. ausência de sintomas em intercrise;</li> <li>• 3. ausência de qualquer outra situação etiopatogénica conhecida.</li> <li>• 4. amiloidose</li> <li>• 5. história familiar</li> <li>• 6. etnias judias ou Árabes</li> </ul> |
| <p><b>Diagnóstico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– FMF de fenótipo tipo I: imprescindível a presença dos três primeiros;</li> <li>– FMF de fenótipo tipo II: requer a presença dos três últimos.</li> </ul>  |

QUADRO III

| CRITÉRIOS DE TEL-HASHOMER PARA O DIAGNÓSTICO DE FMF <sup>(14)</sup>  |
|--|
| <p>• <b>Crítérios major:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Episódios febris recorrentes acompanhados de peritonite, sinovite ou pleurite.</li> <li>2. Amiloidose de tipo AA sem doença predisponente.</li> <li>3. Resposta favorável à terapêutica contínua com colchicina.</li> </ol> |
| <p>• <b>Crítérios minor:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Episódios febris recorrentes.</li> <li>2. Eritema tipo erisipela, recorrentes.</li> <li>3. FMF em familiar do 1.º grau.</li> </ol>  |
| <p>• <b>Diagnóstico definitivo:</b> 2 major ou 1 major + 2 minor</p> <p>• <b>Diagnóstico provável:</b> 1 major + 1 minor</p>   |

A ausência de história familiar terá contribuído também para o atraso no diagnóstico verificado no nosso caso. Contudo, uma história familiar só é documentada em menos de metade das casos<sup>(1, 2, 8, 11)</sup>.

Embora seja também denominada Doença Periódica, uma das características da FMF é precisamente a sua não periodicidade, com intervalos irregulares entre as crises, de semanas, meses ou até de muitos anos<sup>(2, 5-8)</sup>. Foi o que se verificou no nosso doente, com períodos de acalmia de 4 meses e de 1 ano.

Como verificámos no caso clínico, os quatro sintomas mais frequentes são a febre, as crises peritoneais, as artrites e as manifestações pleurais<sup>(2, 7, 8)</sup>.

A febre, de temperatura variável, entre 38°C a 40°C, é uma sintoma presente em 100% dos doentes na maioria das séries, com uma duração de 1 a 5 dias<sup>(1-12)</sup>. A sua ausência deverá mesmo fazer questionar o diagnóstico<sup>(8)</sup>. Contudo poderá ser baixa e bem tolerada, podendo então passar despercebida<sup>(6, 8, 10, 14)</sup>. Excepcionalmente poderá faltar em algumas crises<sup>(2, 6, 10, 14)</sup>. Pelo contrário, poderá ser a única queixa, em quadros clínicos de síndromas febris recorrentes (atribuídos a infecções banais)<sup>(4, 14)</sup> ou como síndrome febril prolongado<sup>(3, 6)</sup>. Em geral a febre, procede o início das queixas dolorosas<sup>(2, 5, 6, 10)</sup> mas poderá seguir-se a estas<sup>(6)</sup>.

A clínica é, contudo, dominada pelas queixas dolorosas, por inflamação das serosas, as quais em regra, trazem o doente à consulta<sup>(1, 10)</sup>. As queixas abdominais surgem em 85% a 98% dos casos<sup>(1-12)</sup>, variando de doente para doente e no mesmo paciente, desde um ligeiro desconforto abdominal a um quadro de peritonite com íleus<sup>(4, 6, 8, 10, 11)</sup>. A ausência de envolvimento abdominal deverá igualmente pôr em causa o diagnóstico<sup>(5)</sup>. Os vómitos são frequentes<sup>(3, 6, 14)</sup>, sendo menos comum a diarreia<sup>(6)</sup>.

Das dificuldades de diagnóstico com outras causas de peritonite, resultam frequentes laparotomias «brancas», situação também ocorrida no nosso doente. Na tentativa de solucionar as crises, um terço a metade dos doentes, são sujeitos, sem sucesso, por erros de diagnóstico, a vários tipos de cirurgias: apendicectomias, colecistectomias, laparotomias «brancas», amigdalectomias e artrotomias<sup>(1, 3, 6, 8, 10, 11)</sup>. Pelas dificuldades no diagnóstico diferencial, alguns autores aconselham mesmo a apendicectomia sistemática<sup>(2, 5, 6, 10)</sup>.

As manifestações articulares, na maioria das vezes mono ou oligoarticulares, estão presentes em 50% a 85% dos doentes. O nosso doente também teve sempre envolvimento oligoarticular.

As queixas articulares têm intensidade e duração variáveis, desde simples artralgiias a artrite franca, com duração de apenas alguns dias, com recuperação total. Em geral são afectadas as grandes articulações, mas qualquer uma poderá ser atingida<sup>(1-12)</sup>. A dor articular poderá ser desproporcionadamente intensa em relação aos outros sinais inflamatórios<sup>(17)</sup>.

Por razões desconhecidas, em 6 a 23% dos doentes<sup>(1, 2, 4)</sup>, um episódio agudo evolui para uma artropatia arrastada, com duração de meses a anos, colocando problemas de diagnóstico diferencial, especialmente com diferentes formas de artrite crónica juvenil (oligoarticulares, espondiloartropatias e outras), com o lúpus eritematoso sistémico e com a febre reumática<sup>(1-4, 6, 8, 11)</sup>. A dificuldade no diagnóstico diferencial com artrite séptica, está na origem de artrotomias sofridas por alguns doentes<sup>(1, 6)</sup>.

Ocasionalmente, artrites recorrentes poderão ser a única manifestação inicial da doença, até ao aparecimento de outras manifestações<sup>(4)</sup>. A FMF pode também coexistir com espondiloartropatia, em regra não ligada a o antigénio de histocompatibilidade HLA-B27, que poderá regredir em alguns meses sob terapêutica com colchicina<sup>(3, 8, 11)</sup>.

O envolvimento pleural, associando-se em geral a peritonite, é menos comum nas crianças (33% a 63%)<sup>(1, 6, 11, 12)</sup> e manifesta-se por dor torácica, em geral unilateral, polipneia superficial, diminuição do murmúrio vesicular, sendo raro ouvir-se atrito pleural. Por vezes, evidencia-se um discreto derrame<sup>(1, 3, 4, 5, 6, 8)</sup>. À pleurite associa-se, em geral, a peritonite<sup>(6, 11)</sup>.

Nalguns casos ocorre também envolvimento da vaginal testicular<sup>(4, 5, 6, 8)</sup>, como foi evidenciado no nosso doente. Menos comuns (em 8 a 16%) são as manifestações cutâneas recorrentes, desde erupções transitórias (1 a 4 dias) do tipo erisipela, lesões eritematosas populares ou nodulares<sup>(1-8, 10, 11)</sup>, que não foram observadas no nosso doente. Ocasionalmente, e também de forma recorrente, poderão ocorrer mialgias severas<sup>(1, 3, 6, 8, 10)</sup>, envolvimento neurológico — com meningites assépticas (meningite de Mollaret), convulsões, etc.<sup>(3, 6-8)</sup>, dor pélvica por anexite e inflamação ovárica<sup>(2)</sup> e anomalias do fundo do olho e/ou uveíte ou episclerite<sup>(3, 5, 8)</sup>. A esplenomálgia pode ocorrer em 10% a 57% dos doentes<sup>(1, 3, 6, 10, 11)</sup> podendo ser transitória (nas crises)<sup>(8)</sup>, ou ser persistente por deposição amilóide<sup>(11)</sup>. Nalguns casos poderão ocorrer adenomegalias generalizadas, de duração mais ou menos prolongada<sup>(2, 7, 10)</sup>.

Cerca de 20% dos doentes poderão sofrer de perturbações tiroideias, representadas por hipotiroidismo ou bócio ou presença de anticorpos anti-tiroideus<sup>(6)</sup>. O nosso doente não apresentava bócio, mas não investigámos manifestações biológicas tiroideias. Contudo, a velocidade de crescimento foi sempre normal, o que excluiu hipotiroidismo.

Não encontramos qualquer desencadeante óbvio das crises no nosso doente. Embora não esteja claramente demonstrada relação causal, têm sido referidos como desencadeantes o «stress»/ansiedade, exposição ao frio, exercício físico, dieta, menstruação e a gravidez<sup>(2, 3, 10)</sup>.

O doente apresentava sistematicamente «faringites» e aftas durante as crises. Embora estas não sejam uma descrição comum na FMF, poderão aparecer na **hipergamaglobulinémia**, outra doença periódica<sup>(22)</sup>. Também estão descritos quadros clínicos breves (4 a 5 dias) e **recorrentes de febre, faringite e estomatite aftosa**, mas sem outros sintomas da FMF<sup>(18, 19)</sup>, o que sugere que esta clínica oral representa, provavelmente, outra das manifestações das doenças periódicas.

Estas queixas também sugeriram **doença de Behçet**. Contudo, a febre e o rebate peritoneal e pleural não são manifestações comuns desta doença, factos que, associa-

dos à ausência de aftas bipolares, de uveíte, de manifestações cutâneas e de envolvimento neurológico, a tornaram muito pouco provável<sup>(18, 20)</sup>.

Uma **doença do soro**, secundária à amoxicilina, seria um diagnóstico possível. Contudo, numa evolução de 6 anos, a ausência de manifestações cutâneas, tornavam-na pouco provável. A observação duma crise sem prévia administração de amoxicilina, excluiu-a. Outros diagnósticos, inicialmente evocados, foram a agamaglobulinémia e um defeito duma das fracções do complemento.

A **agamaglobulinémia** ou **hipogamaglobulinémia** cursam, em regra, com infecções bacterianas recorrentes, mais ou menos graves, ausência de adenomegalias, amígdalas pequenas e a artrite é em geral oligoarticular e crónica<sup>(20)</sup>. Os níveis séricos normais de imunoglobulinas excluíram-na. As manifestações articulares dos défices de fracções do complemento estão ligados a lupus eritematoso sistémico<sup>(21)</sup>, quadro clínico não verificável no doente. O doseamento das fracções do complemento excluíram-nos como etiologia possível.

A normalidade das IgD e boa resposta ao tratamento com colchicina, excluíram a hipergamaglobulinémia D, síndrome periódica, provavelmente uma variante da FMF, recentemente descrita em grupos étnicos diferentes, principalmente em europeus. As suas principais particularidades são: crises recorrentes de febre (100%), em geral associada a artrite/artralgias (80%) e erupções maculopapulares variadas (82%) início muito precoce (em regra no 1.º ano de vida); a presença habitual de poliadenomegalias, especialmente cervicais, durante as crises; a dor abdominal sem sinais de peritonite; o desencadeamento de crises pelas vacinas (em 54% dos casos); a presença de IgD persistentemente elevada; a constatação frequente (em 82% dos casos) também da elevação persistente de IgA; a frequente ineficácia terapêutica da colchicina<sup>(8, 22, 23)</sup>.

Verificou-se uma franca elevação de IgA na crise. Um aumento de IgA poderá verificar-se em variadas situações que afectem as superfícies mucosas, onde é largamente produzida<sup>(24)</sup>. Talvez que o desenvolvimento da mucosa oral, com «faringite» e aftas, verificado no decurso da crise, possa ser a explicação. Não encontramos qualquer outra descrição deste achado na FMF, onde estão sim referidos aumentos da IgM<sup>(10)</sup>.

Os exames complementares na FMF são inespecíficos: os reagentes de fase aguda (variadas proteínas inflamatórias de fase aguda, a VS e a contagem de leucócitos) estão aumentados nas crises e normalizados nas intercrises<sup>(1-8, 10)</sup>. Por vezes poderão estar alterados nas intercrises<sup>(4)</sup>. O achado de C4 elevado, (mas também de C3 e CH100<sup>(5)</sup>), tanto na fase de crise como pós-crise é um achado frequente, que parece ser independente do processo inflamatório, devendo-se antes a uma desregulação específica<sup>(5, 8)</sup>. Para alguns autores a elevação de C4 tem valor na corroboração diagnóstica da FMF<sup>(5)</sup>.

A ecografia cardíaca não mostrou derrame pericárdico, complicação aliás pouco frequente<sup>(2, 3, 5)</sup>. Já a ecografia renal mostrou um significativo aumento bilateral do tamanho renal, durante a crise.

Na avaliação ecográfica é comum haverem diferenças nos diversos diâmetros renais, numa avaliação para outra, em função das diferentes incidências. Contudo, a redução dos volumes renais, da primeira para a segunda ecografia, de 46% no rim direito e de 12% no rim esquerdo, associada a uma inicial maior reflectividade renal, serão significativos. Este aumento do volume renal na crise, poderá dever-se ao envolvimento vascular renal na FMF. Nesta, para além da inflamação das serosas, com exsudato inflamatório, contendo neutrófilos, linfócitos, monócitos, plasmócitos e eosinófilos<sup>(3)</sup>, ocorre também uma hiperémia renal, envolvendo os pequenos vasos sanguíneos, vénulas e arteríolas, com espessamento das membranas basais<sup>(3)</sup>. Estas, associadas à deposição de imuno-complexos<sup>(3)</sup> poderão ter condicionado um temporário aumento do volume renal, à semelhança da esplenomegália verificada durante as crises<sup>(8)</sup>. A não realização sistemática de ecografia renal poderá explicar não haver descrições do temporário aumento de volume renal nas crises de FMF.

A provocação numa crise, com metaraminol, poderá ter algum valor diagnóstico<sup>(1, 3, 6, 8, 11)</sup>, com falsos negativos em 1/3 dos casos<sup>(1, 6, 8)</sup>. Pelos potenciais efeitos secundários<sup>(3, 8)</sup> e inexistência de doses-padrão em idades pediátricas, o metaraminol não tem sido utilizado em crianças com menos de 8 anos de idade<sup>(1)</sup>. Nos casos de diagnóstico difícil, a instituição numa terapêutica com colchicina, será uma razoável prova de diagnóstico<sup>(4, 8)</sup>.

A complicação mais temível da FMF, e de que, em último caso, depende o prognóstico, é a amiloidose por deposição de substância amilóide do tipo AA, em vários tecidos, mas de forma mais importante a nível do glomérulo renal<sup>(2-9)</sup>. Manifesta-se por proteinúria, inicialmente discreta e intermitente<sup>(2-9)</sup>. A incidência de amiloidose é muito variável na FMF, surgindo em cerca de um quarto dos doentes não medicados com colchicina<sup>(3)</sup>, podendo não ocorrer ou ter muito baixa incidência em algumas etnias<sup>(1, 3, 10, 11)</sup>, provavelmente por um mecanismo genético de protecção<sup>(1, 3)</sup>. Um dos objectivos do tratamento profiláctico com colchicina é precisamente a prevenção da amiloidose, cujo aparecimento não se relaciona com a frequência nem com a intensidade das crises (2-9). O nosso doente não manifestou, até agora, proteinúria.

No tratamento das crises, poderão utilizar-se anti-inflamatórios não esteróides<sup>(3, 7)</sup>. A administração profiláctica, diária, de colchicina é a abordagem de eleição<sup>(1-9, 11, 12)</sup>. Embora se desconheça exactamente o seu modo de acção, a colchicina, na dose 0,5 - 1,5 mg/dia (ou 0,02 - 0,03 mg/kg/dia), administrada em 1 a 2 doses, inicialmente de introdução gradual, em 2 a 3 semanas<sup>(6)</sup>, é eficaz na larga

maioria dos doentes, com diminuição da frequência e da severidade das crises, e na prevenção da amiloidose renal e sua melhoria quando presente<sup>(1-9, 11, 12)</sup>. Contudo, quando já instituído um síndrome nefrótico, a colchicina poderá ter pouca utilidade<sup>(1, 3, 6)</sup>.

É provável que a colchicina exerça uma acção anti-mitótica, com inibição e modulação da actividade fagocitária nos polifomonucleares e nos macrófagos, contribuindo assim para uma actividade anti-inflamatória e preventiva da deposição de substância amilóide<sup>(3, 8)</sup>. A colchicina parece ser um fármaco bastante seguro, com poucos, raros e ligeiros efeitos secundários, devendo ser administrada toda a vida, inclusivé durante a gravidez, embora sob vigilância por amniocentese<sup>(1, 3, 4, 6, 12)</sup>.

O facto da eritromicina poder interferir com o metabolismo hepático da colchicina e, daí, com as suas concentrações séricas, aumentando-as, cria condições para a intoxicação por colchicina, e justifica o desaconselhamento da associação de colchicina à eritromicina ou a outro fármaco capaz de interferir no seu metabolismo hepático<sup>(25)</sup>. Também estará indicada redução das doses de colchicina na insuficiência hepática ou renal<sup>(25)</sup>.

Na ausência de amiloidose, e sob cumprimento regular da terapêutica com colchicina, o prognóstico da FMF poderá revelar-se bom<sup>(2, 7)</sup>. Contudo, a não adesão a uma terapêutica regular, condicionará o prognóstico<sup>(7, 8)</sup>.

O reconhecimento precoce da FMF melhorará a qualidade de vida destes doentes, podendo, associadamente, prevenir a eventual evolução para a amiloidose renal. Dado que um diagnóstico só é feito se for evocado, talvez que alguns casos de FMF estejam por diagnosticar em Portugal, por se assumir indevidamente a sua exclusividade étnica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Majeed H A, Barakat M. Familial Mediterranean Fever (Recurrent Hereditary Polyserositis) in Children: analysis of 88 Cases. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 636-41.
2. Llibre J M, Quirós I, Clotet B. Febre Mediterrânica Familiar. *Ann Med (Barc)* 1987; 73: 17-9.
3. Cook G C. Recurrent Hereditary Polyserositis or Familial Mediterranean Fever: an Overview. *Ann Saudi Med* 1991; 11: 576-84.
4. Pras M, Sohar E. Familial Mediterranean Fever. In: Klippel JH, Dieppe PA, ed. *Rheumatology*. S'Louis: Mosby Year Book, Europe Limited, 1994; 6: 30.1-4.
5. Bastien M C. *Maladie Périodique*. Bicolore Roussel 1982; Février: 13-9.
6. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean Fever in Children. *J Rheumatol* 1992; 19 (Supl 35): 1-9.
7. Meyerhoff J. Familial Mediterranean Fever: Report of a Large Family. Review of the Literatura, and Discussion of the Frequency of Amyloidosis. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 66-77.
8. Koné-Paut I, Bernard J L. *Maladie Periodique de l'Enfant*. *Pediatric (Paris)* 1992; 47: 751-6.
9. Ludomirsky A, Passwell J, Boichis H. Amyloidosis in Children with Familial Mediterranean Fever. *Arch Dis Child* 1981; 56: 464-7.
10. Schwabe A D, Peters R S. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 453-62.

11. Hamza M, Sellami S, Ghariani T, Lakhoua H. La Maladie Périodique en Tunisie. A propos de vingt cas. *Sem Hôp Paris* 1989; 65: 207-10.
12. Majeed H A, Carrol J E, Khuffash F A, Hijazi Z. Long-Term Colchicine Prophylaxis in Children with Familial Mediterranean Fever (Recurrent Hereditary Polyserositis). *J Pediatr* 1990; 116: 997-9.
13. Salgado M, Fonseca N. Febre Mediterrânica Familiar e Judeus em Portugal. Conhecer a história pode ajudar. *Saúde Infantil* 1994; 16: 223-9.
14. Nogueira F. Doença Periódica. A Respeito dos Primeiros Casos em Portugueses. *Boletim Hosp. Cívil Lisboa* 1973/74; 93-100.
15. Pettersson H, Ringertz H. Measurements in Pediatric Radiology. London: Springer-Verlag. 1991.
16. López Vivancos J, Vilaseca J, Arnau J M, Bacardi R. Fiebre Mediterránea Familiar. Revisión de 16 casos. *Med Clin (Barc)* 1985; 85: 213-6.
17. Pinals R S. Polyarthritis and Fever. *N Engl J Med* 1994; 330:769-74.
18. Marshall G S, Edwards K M, Butler J, Lawton A L. Syndrome of Periodic Fever, Pharyngitis and Aphthous Stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110: 43-6.
19. Rubin L G, Kamani N. Syndrome of Periodic Fever and Pharyngitis (letter). *J Pediatr* 1987; 111:307.
20. Cassidy J T, Petty R E. Textbook of Pediatric Rheumatology (2ª ed.). New York, Churchill Livingstone, 1990; pág 408-12 e 477-82.
21. Frémeaux-Bacchi V, Blouin J, Weiss L. L'Exploration du Système du Complement en Pratique Clinique. *Arch Pediatr (Paris)* 1994; 1: 71-7.
22. Prieur A-M, Griseelli C. Le Syndrome d'Hyper IgD: un Diagnostic Differential des Formes Systemiques D'Arthrite Chronique Juvenile. *Arq Reumatol* 1991; 13: 155-60.
23. Drenth J P H, Haagsma C J, van der Meer J W M and the International Hyper-IgD Study Group. Hyperimmunoglobulinemia D and Periodic Fever Syndrome. The Clinical Spectrum in a Series of 50 Patients. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 133-44.
24. Jacobs D S, Kasten B L, Demott W R, Wolfson W L. Laboratory Test Handbook, 2ª Edition. Baltimore, Williams, Wilkins Cª 1990:608.
25. Caraco Y, Putterman Ch, Rahaminov R, Ben-Chetrit E. Acute Colchicine Intoxication. Possible Role of Erythromycin Administration. *J Rheumatol* 1992; 19: 494-6

*Correspondência:* Manuel Salgado  
Hospital Pediátrico  
3000 Coimbra

**Agradecimento:** Ao Prof. Carmona da Mota pelas críticas e sugestões na redação deste artigo e, à Dr.ª Júlia Gil, pela interpretação dos achados ecográficos renais.