

# FEBRE PERIÓDICA

## Síndrome Hiper-IgD - Primeiro caso em Portugal.

TIAGO TRIBOLET DE ABREU

Serviço de Medicina 2. Hospital do Espírito Santo. Évora.

### RESUMO

*Introdução:* Febre periódica é um quadro clínico que poderá ter múltiplas causas. Dentro das febres periódicas familiares, o Síndrome Hiper-IgD (SHID) é um diagnóstico possível, embora ainda não descrito em Portugal.

*Caso Clínico:* Descrevemos o caso de uma mulher de 25 anos, com quadro de febre periódica desde os oito meses de idade. Perante níveis séricos elevados de IgD, foi feito o estudo molecular do gene da mevalonato quinase, sendo detectada heterozigotia para duas mutações: V377I e T237S. Esta última mutação ainda não tinha sido descrita.

*Discussão:* São abordadas as características clínicas que nos fizeram optar pela hipótese diagnóstica de SHID, salientando-se os pontos de diagnóstico diferencial com outros diagnósticos possíveis.

*Conclusão:* O SHID é um diagnóstico possível em doentes com febre periódica, sendo o primeiro caso em Portugal.

*Palavras-chave:* febre periódica familiar, febre.

### SUMMARY

#### PERIODIC FEVER. THE FIRST PORTUGUESE CASE-REPORT OF HYPER-IGD SYNDROME (HIDS).

*Background:* Periodic fever can have one of multiple causes. Among the hereditary periodic fever syndromes, hyper-IgD syndrome (HIDS) is a possible diagnosis, although, until now, no cases had been described in Portugal.

*Case-Report:* We report a 25-year-old woman, with periodic fever since she was 8 months old. She had high serum IgD levels, and a molecular study of the mevalonate kinase gene was performed. A compound heterozygosity was found for two mutations: V377I and T237S. This last mutation had not been observed before.

*Discussion:* We analyse the clinical features that made us think on HIDS as a possible diagnosis, and we highlight the features that are important for the differential diagnosis between HIDS and other periodic fevers.

*Conclusions:* HIDS is a possible diagnosis for patients with periodic fever, even in Portugal.

*Key-words:* Hereditary Periodic Fever Syndromes, fever.

## INTRODUÇÃO

Febre periódica define-se como a presença de períodos recorrentes de febre, com duração variável, de dias a semanas, separados por períodos de apirexia, também de duração variável<sup>1</sup>. Pode ser causada por neoplasias, infecções recorrentes, e por doenças inflamatórias não-infecciosas<sup>2</sup>, pelo que este quadro clínico constitui habitualmente um desafio diagnóstico.

O Síndrome Hiper-IgD (SHID), identificado em 1984<sup>3</sup>, é uma das doenças inflamatórias não-infecciosas responsáveis por febre recorrente. A maioria dos 190 casos descritos até hoje é caucasiano e da Europa Ocidental, sendo que 60% são Holandeses ou Franceses. Não há nenhum caso descrito de nacionalidade portuguesa.

É descrito um caso-clínico de febre periódica, cujo diagnóstico final foi de Síndrome Hiper-IgD.

## CASO CLÍNICO

Uma mulher de 25 anos, solteira, estudante, natural e residente em Reguengos de Monsaraz, é enviada à consulta de Doenças Autoimunes por febre recorrente.

A doente tinha sido saudável até aos oito meses de idade, quando iniciou quadro de episódios de febre (por vezes com convulsões febris), associados a odinofagia e aumento do volume cervical. Estes episódios ocorreram com uma frequência de aproximadamente 10 vezes por ano, até aos 13 anos. A doente chegou a ser referenciada para amigdalectomia, mas nunca foi intervencionada.

Entre os 13 e os 20 anos, não teve mais episódios, sendo apenas de referir um quadro de uveíte recorrente aos 15 anos.

A partir dos 20 anos, reiniciou episódios de febre, que manteve até ao presente. Um episódio típico tem a duração de 4-6 dias, com temperaturas axilares de 39-40°, com grande mal-estar, calafrios e cianose periférica na altura da subida térmica. Tem simultaneamente aumento do volume ganglionar cervical e axilar. Por vezes, existe também artrite das tibiotársicas, bem como náuseas, vômitos e diarreia (sem sangue, muco ou pus). Estes episódios são de frequência mensal ou bimensal. Não parecem ter relação com o ciclo menstrual, mas são por vezes desencadeados pelo exercício físico.

Aos 21 anos, foi internada por episódio de febre, com artrite das tibiotársicas e velocidade de sedimentação elevada. Perante uma serologia positiva para *Borrelia burgdorferi* (IFA 1/512), fez terapêutica com penicilina e ceftriaxone. O quadro clínico manteve-se idêntico, apenas

com franca diminuição dos episódios de artrite. Neste contexto, foi referenciada à consulta de Doenças Autoimunes.

A doente teve paralisia facial periférica aos 24 anos. Tem anemia microcítica, com registo de HbA2 de 3%. Não tem outros antecedentes pessoais.

Não tem antecedentes familiares de febres periódicas. Tem antecedentes familiares de neurose depressiva (irmão, tia paterna, avô materno) e de neoplasias (tio materno: leucemia, avô paterno: neoplasia do pulmão, avó paterna: neoplasia da mama, mãe: polipose do cólon).

Na consulta, o exame objectivo era normal. Foram pedidos exames complementares e iniciada terapêutica com colchicina 1mg/dia, oral.

Uma semana mais tarde, a doente recorreu ao serviço de urgência por febre. Confirmou-se a presença de temperatura timpânica de 39°, com restante exame objectivo normal. Analiticamente, não tinha leucocitose, verificando-se proteína C-reactiva de 3,62 mg/dl.

Dos exames complementares entretanto pedidos, destaca-se:

- estudo molecular de a-talassémia: positivo ( $-\alpha^{3,7}/\alpha\alpha$ )
- pesquisa de *Borrelia spp* em circulação, em pico febril: negativo
- serologia para *Borrelia burgdorferi*: IFA 1/128
- outras serologias:
  - *Toxoplasma gondii*: IgG e IgM negativas
  - citomegalovírus: IgG e IgM negativas
  - Paul-Bunnell: negativo
  - vírus de Epstein-Barr: IgG positiva e IgM negativa.

Nos seis meses após a primeira consulta:

- a doente manteve o mesmo quadro, com a mesma periodicidade, sem qualquer resposta à colchicina, pelo que suspendeu essa terapêutica

- surgiu nódulo supramamário esquerdo, que se verificou, ecograficamente, ser constituído por dois quistos, puros

- surgiu nódulo cervical anterior. A ecografia demonstrou tratar-se de nódulo sólido tiroideu, sendo o resultado da punção biópsia aspirativa de bócio colóide. Os anticorpos antitiroideos foram negativos e o doseamento de TSH foi normal

- a doente verificou, em pico febril, ter nódulo axilar esquerdo, que regredia com a apirexia. Ecograficamente, verificou-se a existência de adenopatias axilares esquerdas (quatro) e direitas (duas).

Foram pedidos dois doseamentos das imunoglobulinas, incluindo IgD, com dois meses de intervalo (Quadro I).

Foi pedida a pesquisa de mutações no gene da mevalonato quinase. Foi detectada heterozigotia para duas

Quadro I: Doseamento das Imunoglobulinas.

	1º doseamento	2º doseamento
IgG (694-1618 mg/dl)	1110	1000
IgA (68-378 mg/dl)	382	317
IgM (60-263 mg/dl)	116	101
IgD (0,94-4,6 mg/dl)	1,62	<b>39,0</b>
κ (574-1276 mg/dl)	1230	-
λ (260-638 mg/dl)	537	-

mutações nesse gene: V377I e T237S.

O diagnóstico definitivo foi de Síndrome Hiper-IgD.

## DISCUSSÃO

Perante a própria definição de febre periódica, verificamos que esta se aplica ao quadro clínico da doente. Com esse primeiro diagnóstico sindromático, vários diagnósticos nosológicos são possíveis. A evolução do quadro por um período superior a dois anos justifica a exclusão de infecção ou neoplasia como causa primária<sup>2</sup>. Assim sendo, os diagnósticos possíveis para esta situação seriam<sup>1</sup>:

- artrite reumatóide juvenil
- doença de Still do adulto
- doença de Crohn
- síndrome de Behçet
- febres periódicas hereditárias.

Tomando em consideração a hipótese de artrite reumatóide juvenil, nesta doente os episódios de artrite associaram-se a borreliose, sendo limitados às articulações tibiotársicas. Para além disso, a febre que se associa à artrite reumatóide juvenil tem geralmente uma duração superior a duas semanas<sup>4</sup>, o que não acontecia nesta doente.

Considerando a doença de Still do adulto, o início do quadro nesta doente foi aos oito meses de idade, o que é dificilmente compatível com este diagnóstico. Para além disso, a ausência de leucocitose superior a 15.000/mm<sup>3</sup>, exantema, pleurite ou pericardite, hepato/esplenomegalia ou adenopatias generalizadas, implica o não cumprimento dos critérios de classificação para este diagnóstico<sup>5</sup>.

A doença de Crohn também nos pareceu improvável, não só perante o início da doença aos oito meses, mas também pela ausência de quebra do estado geral ou agra-

vamento dos sintomas gastroenterológicos, ao fim de 25 anos de evolução. De referir que a periodicidade da febre também não nos pareceu favorecer este diagnóstico.

O síndrome de Behçet não se considera em doentes sem aftose oral recorrente<sup>6</sup>.

Desta forma, considerámos a hipótese de se tratar de uma febre periódica hereditária. Existem três formas de febres periódicas hereditárias: a febre mediterrânica familiar, o síndrome periódico associado ao receptor TNF e o síndrome hiper-IgD.

A febre mediterrânica familiar é o síndrome febril periódico mais prevalente, especialmente na Bacia Mediterrânica<sup>1</sup>. No entanto, caracteriza-se por episódios febris com uma duração de 6-96 horas<sup>7</sup>. Para além disso, a terapêutica com colchicina é ineficaz em apenas 5-10% dos doentes (geralmente por não aderência)<sup>8</sup>.

O síndrome periódico associado ao receptor TNF distingue-se dos outros síndromas febris periódicos pela longa duração dos episódios, geralmente superior a 14 dias<sup>1</sup>. Por outro lado, sendo de transmissão autosómica dominante, seria difícil explicar a ausência de antecedentes familiares de febre periódica nesta doente.

O Síndrome Hiper-IgD (SHID), pareceu-nos a hipótese mais provável. Caracteriza-se por episódios febris com uma duração de 4-6 dias, com início geralmente antes do um ano de idade, sendo a febre geralmente acompanhada de linfadenopatia cervical<sup>1</sup>. A confirmação diagnóstica é feita através da comprovação da existência de níveis séricos elevados de IgD. O SHID é causado por mutações do gene da mevalonato quinase, transmitida de forma autosómica recessiva<sup>9</sup>. Estão identificadas múltiplas mutações neste gene, sendo a V377I a mais frequente (em 80% dos doentes)<sup>10,11</sup>. A maioria dos doentes, como a doente aqui descrita, não são homocigotos para determinada mutação, mas sim portadores de duas mutações diferentes<sup>1</sup>. A segunda mutação encontrada na doente (T237S) ainda não tinha sido descrita previamente (Hol FA: comunicação pessoal). Estas mutações são responsáveis por uma redução da actividade da mevalonato quinase para níveis de 5-15% do normal. A mevalonato quinase é uma enzima-chave do metabolismo do colesterol. Estes doentes têm níveis ligeiramente reduzidos de colesterol e excreção urinária aumentada de ácido mevalónico. Desconhece-se o mecanismo pelo qual este défice enzimático origina um síndrome febril periódico. Não se conhece terapêutica eficaz para o SHID<sup>1</sup>.

Dos 199 doentes actualmente registados (<http://www.hids.net>), só três são provenientes de Espanha e

nenhum de Portugal (Simon A: comunicação pessoal). Talvez a maior divulgação deste síndrome leve a um maior número de diagnósticos no nosso país.

## CONCLUSÃO

O Síndrome Hiper-IgD é uma causa possível de febre periódica. Embora rara, o seu diagnóstico poderá não ser difícil: início antes do um ano de idade, episódios com duração 4-6 dias e níveis séricos elevados de IgD. A confirmação poderá ser feita pelo estudo molecular do gene da mevalonato quinase (<http://hids.net/prof/molecular.html>).

## AGRADECIMENTOS

A Henrique Rosário e a Sónia Mateus, pela revisão do manuscrito.

À Anna Simon, pelo apoio nas dúvidas e paciência nas certezas.

## BIBLIOGRAFIA

1. DRENTH JPH, Van der MEER JWM: Hereditary Periodic Fever. *N Engl J Med* 2001; 345 (24): 1748-1757
2. de KLEIJN EM, VANDENBROUCKE JP, Van der MEER JW: Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 392-400
3. van der MEER JW, VOSSEN JM, RADL J et al: Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984; 1: 1087-90.
4. WHITE PH: Juvenil Chronic Arthritis. In: Klippel JH, Dieppe PA, Eds. *Rheumatology*. Barcelona, Mosby. 2000; 5.18.4.
5. CUSH JJ, MEDSGER JR TA, CHRISTY WC, HERBERT DC, COOPERSTEIN LA: Adult-onset Still's disease: clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 186-94.
6. International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80
7. SOHAR E, GAFNI J, PRAS M, HELLER H: Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-53
8. BEN-CHETRIT E, LEVY M: Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659-64
9. DRENTH JP, MARIMAN EC, Van der VELDE-VISSER SD, ROPERS HH, Van der MEER JW: Location of the gene causing hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome differs from that for familial Mediterranean fever. *Hum Genet* 1994; 94: 616-20
10. CUISSET L, DRENCH JP, SIMON A et al: Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 260-6
11. HOUTEN SM, WANDERS RJ, WATERHAM HR: Biochemical and genetic aspects of mevalonate kinase and its deficiency. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1529: 19-32