



<https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/BR/intro>

Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF)

Versão de 2016

1. O QUE É A FMF

1.1 O que é?

A Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF) é uma doença transmitida geneticamente. Os pacientes sofrem de episódios recorrentes de febre, acompanhados de dor abdominal ou torácica ou de dor e inchaço articular. Geralmente, a doença afeta pessoas de ascendência Mediterrânea e do Médio Oriente, em particular judeus (especialmente Sefarditas), Árabes, Turcos e Armênios.

1.2 É uma doença comum?

A frequência da doença nas populações de alto risco provenientes destes países é de um a três em cada 1000. É uma doença rara em outros grupos étnicos. No entanto, desde a descoberta do gene associado, tem sido diagnosticada mais frequentemente, mesmo entre populações nas quais se pensava ser muito rara, como em Italianos, Gregos e Americanos.

Os episódios de FMF têm início antes dos 20 anos de idade em aproximadamente 90% dos pacientes. Em mais de metade dos pacientes, a doença aparece durante a primeira década de vida.

1.3 Quais são as causas da doença?

A FMF é uma doença genética. O gene responsável chama-se gene MEFV que significa as iniciais febre do mediterrâneo em inglês e afeta uma proteína que desempenha um papel importante na regulação natural da inflamação. Se este gene for portador de uma mutação, tal

como acontece na FMF, esta regulação não pode funcionar corretamente e os pacientes têm episódios de febre.

1.4 É hereditária?

Esta doença é geralmente herdada como uma doença autossômica recessiva, o que significa que, geralmente, os pais não apresentam sintomas da doença. Este tipo de transmissão significa que, para ter FMF, as duas cópias do gene MEFV de um indivíduo (uma da mãe e outra do pai) têm uma mutação. Como tal, os dois progenitores são portadores (um portador apenas tem uma cópia mutante, não tem a doença). Se a doença existir em membros da família, é provável que exista num irmão, num primo, num tio ou num parente distante. No entanto, tal como observado numa pequena proporção de casos, se um dos progenitores tiver FMF e o outro for portador da doença, existe uma probabilidade de 50% do seu filho ter a doença. Numa minoria de pacientes, uma ou mesmo as duas cópias do gene parecem ser normais.

1.5 Porque razão o meu filho(a) tem esta doença? O seu aparecimento pode ser prevenido?

O seu filho tem a doença porque é portador dos genes mutantes que causam FMF.

1.6 É infecciosa?

Não, não é infecciosa.

1.7 Quais são os principais sintomas?

Os principais sintomas da doença são períodos curtos de febre acompanhada por dor abdominal, torácica ou articular. Os episódios com dor abdominal são os mais comuns, observados em cerca de 90% dos pacientes. Os episódios com dor torácica ocorrem em 20-40% dos pacientes e os episódios com dor articular ocorre em 50-60% dos pacientes.

Geralmente, as crianças queixam-se de um tipo específico de episódio, como por exemplo dores abdominais e febre recorrentes. No entanto,

alguns pacientes sofrem tipos de episódios diferentes, um de cada vez, ou em simultâneo.

Estes episódios se resolvem espontaneamente sem tratamento e duram entre um e quatro dias. No final de um episódio, os pacientes se recuperam totalmente mantendo-se bem entre os episódios. Alguns dos episódios podem ser tão dolorosos que o paciente ou a família procuram ajuda médica. Os episódios com dor abdominal grave podem assemelhar-se à apendicite aguda e, como tal, alguns pacientes podem até ser submetidos desnecessariamente a uma cirurgia abdominal, tal como apendicectomia.

No entanto, alguns episódios, inclusive no mesmo paciente, podem ser ligeiros o suficiente para serem confundidos com desconforto abdominal. Esta é uma das razões pelas quais é difícil reconhecer os pacientes com FMF. Durante a dor abdominal, a criança apresenta, geralmente, obstipação (prisão de ventre), mas à medida que a dor melhora as fezes vão-se tornando mais moles.

Durante um episódio, a criança tanto pode ter febre muito alta como apenas um ligeiro aumento da temperatura. Geralmente, a dor torácica afeta apenas um dos lados, e pode ser tão intensa que o paciente não consegue respirar profundamente o suficiente. Esta situação passa em poucos dias.

Normalmente, apenas uma articulação é afetada (monoartrite). O mais frequente é ser afetada a articulação do quadril ou joelho. Poderá estar tão inchada e dolorosa que a criança nem consegue andar. Cerca de um terço dos pacientes, apresenta uma erupção cutânea vermelha sobre a articulação afetada. Os episódios nas articulações podem durar um pouco mais do que os outros. Pode demorar entre quatro dias a duas semanas até a dor desaparecer totalmente. Em algumas crianças, o único sinal da doença pode ser dor e inchaço recorrente nas articulações, o qual pode ser diagnosticado incorretamente como febre reumática ou artrite idiopática juvenil.

Em cerca de 5-10% dos casos, o envolvimento articular torna-se crónico e pode causar lesões na articulação.

Em alguns casos, existe uma erupção cutânea característica da FMF chamada eritema do tipo erisipela, geralmente observada sobre as extremidades inferiores e articulações. Algumas crianças podem queixar-se de dores nas pernas.

Mais raramente as crises podem manifestar-se por pericardite que se repete em outras crises (inflamação da membrana externa que reveste

o coração), miosite (inflamação muscular), meningite (inflamação da membrana que rodeia o cérebro e medula espinal) e periorquite (inflamação em redor dos testículos).

1.8 Quais são as possíveis complicações?

Algumas outras doenças caracterizadas por inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite) são observadas com maior frequência nas crianças com FMF, tais como púrpura de Henoch-Schönlein e Poliarterite nodosa. Nos casos não tratados, a complicação mais grave da FMF é o desenvolvimento de amiloidose. Amilóide é uma proteína especial que se deposita em determinados órgãos, tais como os rins, intestino, pele e coração e que provoca uma perda gradual de função, especialmente dos rins. Não é específica da FMF e pode ser uma complicação de outras doenças inflamatórias crônicas que não são devidamente tratadas. A existência de proteínas na urina pode ser uma pista para o diagnóstico de amiloidose. Encontrar amilóide no intestino ou nos rins irá confirmar o diagnóstico. As crianças tratadas com uma dose adequada de colchicina (ver terapia medicamentosa) têm menor risco de desenvolver esta complicação, que pode ser fatal.

1.9 A doença é igual em todas as crianças?

A doença não é igual em todas as crianças. Além disso, o tipo, duração e gravidade dos ataques podem ser diferentes à cada vez que ocorrem, inclusive na mesma criança.

1.10 A doença nas crianças é diferente da doença nos adultos?

Em geral, a FMF nas crianças é semelhante à observada nos adultos. No entanto, algumas características da doença, tais com a artrite (inflamação das articulações) e a miosite, são mais comuns na infância. Geralmente, a frequência dos episódios diminui à medida que o paciente se torna mais velho. As periorquites são detetadas mais frequentemente em meninos do que em adultos do sexo masculino. O risco de amiloidose é mais alto nos pacientes não tratados com início precoce da doença.

2. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

2.1 Como é diagnosticada?

Geralmente, é seguida a abordagem seguinte:

Suspeita clínica: Apenas é possível considerar a FMF depois que a criança tiver um mínimo de três episódios. Deve ser considerado um histórico detalhado da origem étnica, assim como dos parentes com queixas semelhantes, ou com insuficiência renal.

Deve ser pedido aos pais que forneçam uma descrição detalhada de episódios anteriores.

Acompanhamento: uma criança com suspeita de FMF deve ser acompanhada de perto antes de ser efetuado um diagnóstico definitivo. Durante este período de acompanhamento, se possível, o paciente deve ser observado durante um episódio para que seja efetuado um exame físico completo e exames de sangue para avaliar a presença de inflamação. Geralmente, estes testes são positivos durante um episódio e regressam aos valores normais ou perto do normal após o episódio passar. Foram concebidos critérios de classificação para ajudar a reconhecer a FMF. Nem sempre é possível observar as crianças durante um episódio, por vários motivos. Como tal, é pedido aos pais que façam um diário e anotem tudo o que acontecer. Também podem recorrer a um laboratório que possa efetuar estas análises sanguíneas.

Resposta ao tratamento com colchicina: as crianças com resultados clínicos e laboratoriais que estabeleçam um diagnóstico de FMF altamente provável são tratadas com colchicina durante cerca de seis meses e os sintomas são então reavaliados. Caso exista FMF, os episódios irão parar totalmente ou diminuir de frequência, intensidade e duração.

Apenas após conclusão dos passos acima se pode diagnosticar o paciente como tendo FMF e receitar colchicina ao longo da vida.

Uma vez que a FMF afeta diversos sistemas diferentes do corpo, devem estar envolvidos vários especialistas no diagnóstico e na condução de casos de FMF. Estes incluem pediatras gerais, reumatologistas gerais ou pediátricos, nefrologistas (especialistas dos rins) e gastroenterologistas (sistema digestivo).

Análise genética: recentemente, tornou-se possível realizar uma análise genética dos pacientes para verificar a existência de mutações que possam ser responsáveis pelo desenvolvimento da FMF.

O diagnóstico clínico de FMF é confirmado se o paciente for portador de 2 mutações, uma de cada progenitor. No entanto, as mutações que têm sido descritas até agora são encontradas em cerca de 70-80% dos pacientes com FMF. Isto significa que existem pacientes com FMF com uma ou inclusive nenhuma mutação. As análises genéticas podem não estar disponíveis em todos os centros de tratamento.

A febre e dor abdominal são queixas muito comuns na infância. Como tal, por vezes não é fácil diagnosticar a FMF, mesmo em populações de alto risco. Pode demorar alguns anos até ser diagnosticada. Este atraso no diagnóstico deve ser minimizado devido ao risco aumentado de amiloidose nos pacientes não tratados.

Existem diversas outras doenças com episódios recorrentes de febre, dor abdominal e articular. Algumas destas doenças também são genéticas e partilham algumas características clínicas comuns. No entanto, cada uma tem a sua própria distinção ao nível dos resultados clínicos e laboratoriais.

2.2 Qual a importância dos testes?

Os testes laboratoriais são importantes para o diagnóstico de FMF. As análises sanguíneas, tais como a velocidade de sedimentação eritrocitária (VHS), PCR, hemograma completo e fibrinogénio são importantes durante um episódio (pelo menos 24-48 horas após o início do episódio) para poder avaliar o grau de inflamação. Estas análises são repetidas após a criança ficar assintomática para avaliar se os resultados voltaram ao normal ou se estão próximos. Em cerca de um terço dos pacientes, os testes retomam os níveis normais. Nos dois terços restantes, os níveis diminuem significativamente, mas permanecem acima do limite superior normal.

Também é necessária uma pequena quantidade de sangue para a análise genética. As crianças tratadas com colchicina ao longo da vida, devem colher amostras de sangue e de urina duas vezes por ano para acompanhamento.

É também testada uma amostra de urina para avaliar a presença de proteínas e glóbulos vermelhos. Podem existir alterações temporárias durante os episódios, mas níveis elevados persistentes de proteína na

urina podem sugerir amiloidose. Em seguida, o médico pode realizar uma biópsia retal ou renal. A biópsia retal envolve a remoção de uma pequena quantidade de tecido do reto. É muito fácil de executar. Se a biópsia retal não mostrar amilóide, é necessária uma biópsia renal para confirmar o diagnóstico. Para efetuar uma biópsia renal, a criança deve ficar internada uma noite no hospital. Os tecidos obtidos na biópsia são corados e, em seguida, examinados para ver se existem depósitos de amilóide.

2.3 Há tratamento ou cura para a doença?

A FMF não pode ser curada, mas pode ser tratada com a utilização de colchicina ao longo da vida. Desta forma, os episódios recorrentes podem ser prevenidos ou reduzidos e a amiloidose pode ser prevenida. Se o paciente parar de tomar o medicamento, os episódios e o risco de amiloidose irão voltar.

2.4 Quais são os tratamentos?

O tratamento da FMF é simples, barato e não envolve nenhum efeito secundário significativo do medicamento, desde que tomado na dose adequada. Atualmente, o medicamento de eleição no tratamento profilático da FMF é um produto natural, e extraído de plantas, a colchicina. Após o diagnóstico ter sido feito, a criança deve tomar este medicamento durante o resto da sua vida. Se tomado corretamente, os episódios desaparecem em cerca de 60% dos pacientes, é obtida uma resposta parcial em 30%, mas é ineficaz em 5-10% dos pacientes. Este tratamento não só controla os episódios, como também elimina o risco de amiloidose. Como tal, é fundamental que os médicos expliquem repetidamente aos pais e ao paciente o quão vital é tomar este medicamento na dose prescrita. O cumprimento da medicação é muito importante. Se a medicação for cumprida, a criança pode viver uma vida normal com uma expectativa de vida normal. Os pais não devem alterar a dose sem consultar o médico.

A dose de colchicina não deve ser aumentada durante um episódio ativo uma vez que esse aumento é ineficaz. O importante é prevenir a ocorrência de episódios.

Nos pacientes resistentes à colchicina são utilizados agentes biológicos.

2.5 Quais são os principais efeitos secundários da terapia medicamentosa?

Não é fácil aceitar que uma criança tenha de tomar comprimidos para sempre. Geralmente, os pais ficam preocupados com os efeitos secundários da colchicina. É um medicamento seguro com efeitos secundários menores, os quais geralmente respondem a uma redução da dose. O efeito secundário mais frequente é a diarreia.

Algumas crianças não conseguem tolerar a dose prescrita devido à diarreia líquida. Nestes casos, a dose deve ser reduzida até ser tolerada e, em seguida, deverá ser aumentada lentamente, com pequenos aumentos, até à dose adequada. A lactose na alimentação também pode ser reduzida durante cerca de 3 semanas e, geralmente, os sintomas gastrointestinais desaparecem.

Outros efeitos secundários incluem náuseas, vômitos e cólicas abdominais. Em casos raros, pode causar fraqueza muscular.

Ocasionalmente, o número de células sanguíneas periféricas (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas) pode diminuir, retornando aos valores normais com a redução da dose.

2.6 Quanto tempo deve o tratamento durar?

A FMF requer um tratamento preventivo durante toda a vida.

2.7 E os tratamentos não convencionais ou complementares?

Não são conhecidos tratamentos complementares para a FMF.

2.8 Que tipo de check-ups periódicos são necessários?

As crianças sob tratamento devem realizar exames de sangue e urina pelo menos duas vezes por ano.

2.9 Quanto tempo durará a doença?

A FMF é uma doença para toda a vida.

2.10 Qual é o prognóstico (evolução e resultado previsto) em

longo prazo da doença?

Se tratada corretamente com colchicina ao longo da vida, as crianças com FMF vivem uma vida normal. Se houver um atraso no diagnóstico ou o tratamento não for cumprido, o risco de desenvolver amiloidose aumenta, o que resulta num mau prognóstico. As crianças que desenvolvem amiloidose podem necessitar de um transplante renal. Os atrasos de crescimento não são um problema grave na FMF.

2.11 É possível recuperar totalmente?

Não, uma vez que se trata de uma doença genética. No entanto, o tratamento ao longo da vida com colchicina dá ao paciente a oportunidade de viver uma vida normal, sem restrições e sem o risco de desenvolver amiloidose.

3. VIDA QUOTIDIANA

3.1 De que forma pode a doença afetar o dia a dia da criança e da sua família?

A criança e a família podem enfrentar grandes problemas antes de a doença ser diagnosticada. A criança precisa de consultas frequentes devido à dor abdominal, torácica e articular grave. Algumas crianças são sujeitas a cirurgias desnecessárias devido a erros de diagnóstico. Após o diagnóstico ter sido feito, o objetivo do tratamento médico deve ser proporcionar, tanto à criança como aos pais, uma vida quase normal. Os pacientes com FMF precisam de tratamento médico periódico a longo prazo e o cumprimento do tratamento com colchicina pode ser baixo. Isto pode colocar o paciente em risco de desenvolver amiloidose.

Um problema significativo é o impacto psicológico causado pelo tratamento ao longo da vida. Programas de apoio psicossociais para os pacientes e pais podem ser de grande ajuda.

3.2 E a escola?

A ocorrência de episódios frequentes pode causar problemas na frequência escolar e o tratamento com colchicina irá melhorar este problema.

Informações sobre a doença na escola podem ser úteis, especialmente para dar conselhos sobre o que fazer no caso de ocorrência de um episódio de febre ou outros sintomas.

3.3 E em relação à prática de esportes?

Os pacientes com FMF em tratamento com colchicina ao longo da vida podem praticar os esportes e atividade física que desejarem. O único problema podem ser episódios de inflamação prolongada nas articulações, o que podem causar limitação de movimentos nas articulações afetadas.

3.4 E em relação à alimentação?

Não existe nenhuma alimentação específica.

3.5 O clima pode influenciar a evolução da doença?

Não, o clima não tem influência.

A criança pode ser vacinada?

Sim, a criança pode ser vacinada.

3.7 E em relação à vida sexual, à gravidez e à contraceção?

Os pacientes com FMF podem ter problemas de fertilidade antes do tratamento com colchicina, mas assim que a colchicina tiver sido prescrita, este problema desaparece. Uma diminuição no número de espermatozóides é muito rara com as doses de tratamento. Os pacientes do sexo feminino não têm que parar de tomar a colchicina durante a gravidez ou amamentação.