



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

## **Deficiência de mevalonato quinase (MKD) (ou síndrome Hiper-IgD)**

Versão de 2016

### **1. O QUE É A MKD**

#### **1.1 O que é?**

A deficiência de mevalonato quinase é uma doença genética. É um erro congênito do organismo humano. Os pacientes sofrem de episódios recorrentes de febre, acompanhados de vários sintomas. Estes incluem inchaço doloroso dos gânglios linfáticos (ou ínguas) especialmente no pescoço, erupção cutânea, dor de cabeça, dor de garganta, feridas na boca ou aftas, dor abdominal, vômitos, diarréia, dor e inchaço nas articulações. Os indivíduos gravemente afetados podem desenvolver crises de febre potencialmente fatais na infância, atraso de desenvolvimento, deficiências visuais e danos renais. Em muitos indivíduos afetados, um componente sanguíneo, a imunoglobulina D (IgD), está aumentada, dando origem ao nome alternativo de "Síndrome de febre periódica híper-IgD".

#### **1.2 É uma doença comum?**

A doença é rara. Afeta pessoas de todos os grupos étnicos, mas é mais comum entre holandeses. A frequência da doença, mesmo na Holanda, é muito baixa. Na grande maioria dos pacientes, os ataques de febre têm início antes dos seis anos de idade, geralmente na infância. A deficiência de mevalonato quinase afeta meninos e meninas igualmente.

---

### **1.3 Quais são as causas da doença?**

A deficiência de mevalonato quinase é uma doença genética. O gene responsável chama-se MKD. O gene produz uma proteína, a mevalonato quinase. A mevalonato quinase é uma enzima, uma proteína que facilita uma reação química necessária para se ter uma saúde normal. Esta reação consiste na conversão de ácido mevalônico em ácido fosfomevalônico. Nos pacientes, as duas cópias disponíveis do gene MVK estão danificadas, resultando numa atividade insuficiente da enzima mevalonato quinase. Isto resulta numa acumulação de ácido mevalônico, o qual aparecerá na urina durante as exacerbações de febre. Clinicamente, o resultado é febre recorrente. Quanto pior for a mutação no gene MVK, mais grave a doença tende a ser. Embora a causa seja genética, os ataques de febre podem, às vezes, ser causados por vacinas, infecções virais, lesões ou stress emocional.

### **1.4 É hereditária?**

A deficiência de mevalonato quinase é uma doença herdada como autossômica recessiva. Isto significa que, para ter deficiência de mevalonato quinase, uma pessoa tem de ter dois genes mutantes, um da mãe e outro do pai. Assim, ambos os progenitores são, geralmente, portadores da doença (um portador tem apenas uma cópia mutante, mas não a doença) e não são afetados pela doença. Para um casal destes, o risco de ter outro filho com deficiência de mevalonato quinase é de 1:4 (25%).

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

A criança tem a doença porque tem mutações nas duas cópias do gene que produz a mevalonato quinase. A doença não pode ser prevenida. Em famílias afetadas muito gravemente, pode ser considerado para a realização de diagnóstico pré-natal.

### **1.6 É infecciosa?**

Não, não é infecciosa.

---

### **1.7 Quais são os principais sintomas?**

O principal sintoma é a febre, a qual muitas vezes começa com calafrios. A febre dura cerca de 3-6 dias e volta a ocorrer a intervalos irregulares (semanas a meses). Os episódios de febre são acompanhados de vários sintomas. Estes podem incluir inchaço doloroso dos gânglios linfáticos (especialmente no pescoço), erupção cutânea, dor de cabeça, dor de garganta, úlceras orais, dor abdominal, vômitos, diarreia, dor e inchaço nas articulações. Os indivíduos gravemente afetados podem desenvolver crises de febre potencialmente fatais na infância, atraso de desenvolvimento, deficiências visuais e danos renais.

### **1.8 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.

### **1.9 A doença nas crianças é diferente da doença nos adultos?**

À medida que as crianças crescem, os ataques de febre tendem a tornar-se mais leves e a ocorrer com menor frequência. No entanto, permanece alguma atividade da doença na maioria se não em todos os indivíduos afetados. Alguns adultos desenvolvem amiloidose, que é uma lesão dos órgãos tais como os rins ou coração devido à deposição de proteína anormal.

## **2. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

### **2.1 Como é diagnosticada?**

O diagnóstico baseia-se em testes químicos e análises genéticas. Quimicamente, podem ser detetados níveis anormalmente elevados de ácido mevalônico na urina. A atividade da enzima mevalonato quinase nas células sanguíneas ou da pele também pode ser dosada em laboratórios especializados. A análise genética é realizada no DNA do doente, no qual as mutações nos genes MVK podem ser identificadas. A medida da concentração de IgD sérica já não é mais considerada um teste de diagnóstico para a deficiência de mevalonato quinase.

---

## **2.2 Qual a importância dos testes?**

Tal como referido acima, os testes laboratoriais são importantes para o diagnóstico de deficiência de mevalonato quinase.

Análises sanguíneas, tais como a velocidade de sedimentação eritrocitária (VHS), PCR, proteína amilóide A sérica (SAA) hemograma completo e fibrinogénio são importantes durante um ataque 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.

É também testada uma amostra de urina para avaliar a presença de proteínas e glóbulos vermelhos. Podem existir alterações temporárias durante os ataques. Os pacientes com amiloidose terão níveis persistentes de proteína nas análises à urina.

## **2.3 Há tratamento ou cura para a doença?**

A doença não pode ser curada, nem existe um tratamento eficaz comprovado para controlar a atividade da doença.

## **2.4 Quais são os tratamentos?**

Os tratamentos para a deficiência de mevalonato quinase incluem medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides como a indometacina, corticosteróides como a prednisolona e agentes biológicos como o etanercept ou a anakinra. Nenhum destes medicamentos parece ter uma eficácia uniforme, mas todos eles parecem ajudar em alguns pacientes. A prova da sua eficácia e segurança na deficiência de mevalonato quinase é ainda insuficiente.

## **2.5 Quais são os efeitos secundários da terapia medicamentosa?**

Os efeitos secundários dependem do fármaco utilizado. Os AINEs podem provocar dores de cabeça, úlceras estomacais e danos renais, os corticosteroides e os agentes biológicos aumentam a suscetibilidade a infeções. Além disso, os corticosteroides podem provocar uma grande variedade de outros efeitos secundários.

---

## **2.6 Quanto tempo deve durar o tratamento?**

Não existem dados para suportar a necessidade de tratamento ao longo da vida. Dada a tendência para melhoria espontânea à medida que os pacientes ficam mais velhos, talvez seja prudente tentar descontinuar a medicação nos pacientes cuja doença parece estar inativa.

## **2.7 E os tratamentos não convencionais ou complementares?**

Não existem casos publicados de medicamentos complementares eficazes.

## **2.8 Que tipo de check-ups periódicos são necessários?**

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

## **2.9 Quanto tempo durará a doença?**

A doença é para toda a vida, porém os sintomas podem tornar-se mais leves com a idade.

## **2.10 Qual é o prognóstico em longo prazo (evolução e resultado previsto) da doença?**

A deficiência de mevalonato quinase é uma doença para toda a vida, porém os sintomas podem tornar-se mais leves com a idade. Muito raramente, os pacientes desenvolvem lesões nos órgãos, especialmente nos rins, devido à amiloidose. Os pacientes afetados muito gravemente podem desenvolver deficiência mental e cegueira noturna.

## **2.11 É possível recuperar totalmente (cura)?**

Não há cura uma vez que se trata de uma doença genética.

## **3. VIDA QUOTIDIANA**

---

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

Ataques frequentes perturbam a vida familiar normal e podem interferir com o trabalho dos pais ou do doente. Muitas vezes, existe um atraso considerável até o diagnóstico correto ser efetuado, o que pode causar ansiedade nos pais e, às vezes, procedimentos médicos desnecessários.

### **3.2 E a escola?**

Ataques frequentes causam problemas relacionados com a frequência às aulas. Os professores devem ser informados sobre a doença e sobre o que fazer caso uma crise comece na escola.

### **3.3 E em relação à prática de esportes?**

Não existem restrições em termos de prática de esportes. No entanto, a falta frequente aos jogos e sessões de treino pode ser um obstáculo à participação em esportes de equipe de competição.

### **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 e deve ser vacinada, mesmo que isto possa provocar as crises de febre.

No entanto, se a criança estiver sob tratamento, o médico responsável pelo tratamento deverá ser informado antes de serem administradas vacinas vivas atenuadas.

### **3.7 E em relação à vida sexual, à gravidez e à contracepção?**

Os pacientes com deficiência de mevalonato quinase podem ter uma

---

atividade sexual normal e ter os seus próprios filhos. Durante a gravidez, as crises tendem a diminuir. A probabilidade de casar com um parceiro portador de deficiência de mevalonato quinase é extremamente baixa, exceto quando o parceiro pertence à mesma família que o doente. Quando o parceiro não for portador de deficiência de mevalonato quinase, os seus filhos não terão deficiência de mevalonato quinase.