

BMJ Best Practice

Febre familiar do Mediterrâneo

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Sep 18, 2017

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	6
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	18
Critérios de diagnóstico	23
Tratamento	25
Abordagem passo a passo do tratamento	25
Visão geral do tratamento	26
Opções de tratamento	27
Novidades	31
Acompanhamento	32
Recomendações	32
Complicações	33
Prognóstico	35
Diretrizes	36
Diretrizes de diagnóstico	36
Diretrizes de tratamento	36
Recursos online	37
Referências	38
Aviso legal	48

Resumo

- ◇ Uma doença primariamente genética causada por herança mendeliana recessiva de mutações dos genes da febre do Mediterrâneo.
- ◇ Ocorre principalmente em pessoas de ascendência mediterrânea, sobretudo de países árabes, da Turquia, Israel e Armênia.
- ◇ Caracterizada por ataques recorrentes de febre e inflamação sistêmica, que geralmente duram de 24 a 72 horas e se manifestam na infância.
- ◇ Manifestações raras incluem artrite crônica, espondiloartropatia, miopatias e fibromialgia.
- ◇ O critério clínico é importante para estabelecer o diagnóstico que, em geral, é retrospectivo.
- ◇ A maioria apresenta resposta clínica à colchicina, o que é quase sempre diagnóstico e distingue de outras síndromes hereditárias de febre periódica.
- ◇ A colchicina é o único tratamento comprovado e evita a complicação mais grave e com risco de vida, a amiloidose renal.

Definição

A febre familiar do Mediterrâneo (FFM; fenótipo 249100 no Mendelian Inheritance in Man) atualmente faz parte da crescente família de doenças autoinflamatórias. A doença surgiu há mais de 2000 anos na Ásia ocidental e disseminou-se pela bacia do Mediterrâneo e pelo resto do mundo com o advento da grande migração global. Inicialmente classificada como doença clínica por Siegal em 1949,[1] esse distúrbio genético de populações específicas tem definições clínicas e genéticas.[2]

A definição clínica consiste em ataques autolimitados recorrentes de febre, dor abdominal grave, artralgias ou monoartrite, pleurisia ou uma erupção cutânea erisipeloide em um tornozelo ou pé, que geralmente duram de 24 a 72 horas. A FFM afeta principalmente populações da bacia do Mediterrâneo, sobretudo povos de ascendência árabe, turca, judia sefardita e armênia, nos quais a doença é relativamente frequente. Na maioria dos pacientes, os primeiros sinais clínicos aparecem durante a infância.

A definição genética é de doença causada por herança mendeliana recessiva decorrente de mutações no gene da febre do Mediterrâneo (MEFV) que codifica uma proteína chamada pirina ou marenostina. A análise do gene MEFV é a única ferramenta objetiva que confirma a FFM. Entretanto, portadores do MEFV às vezes manifestam uma doença similar à FFM. Na verdade, a análise da mutação em uma série extensa revelou que até 30% dos pacientes com FFM clínica tinham um único alelo mutado apenas no gene MEFV.[3] [4] Ainda não se sabe porque os portadores de FFM podem manifestar sintomas. Por isso, o diagnóstico permanece predominantemente clínico, uma vez que as mutações nem sempre podem ser identificadas nos dois alelos, mesmo depois de uma análise gênica completa.

A principal complicação da FFM é a amiloidose secundária sistêmica. Ela pode ser prontamente evitada pela profilaxia com colchicina, o que explica a necessidade de um diagnóstico rápido e correto.

Epidemiologia

A febre familiar do Mediterrâneo (FFM) certamente é a mais frequente das doenças inflamatórias recorrentes hereditárias. A doença afeta principalmente populações de origem mediterrânea: árabes do leste e do oeste, armênios, turcos, judeus não asquenazes e outros judeus, drusos, libaneses, italianos, gregos.[10] Também há relatos de alguns pacientes no Japão. Entre judeus não asquenazes e turcos, a frequência de heterozigotos na população geral pode ser maior que 1 em 5 pessoas.[10] [11] A alta prevalência explica o modo pseudodominante de herança observado nessas populações. A prevalência é extremamente rara entre pessoas de origem não mediterrânea.[12] [13] Também há relatos de ocorrência em populações de melungeons (mistura trirracial de pessoas de origem europeia, da África Subsaariana, indígena norte-americana e mediterrânea que vivem principalmente na região dos Apalaches) nos EUA.

A maioria dos pacientes (90%) tem o primeiro ataque antes dos 20 anos de idade. Entre populações pediátricas, 20% têm o primeiro ataque antes dos 2 anos e 86% antes dos 10 anos de idade.[14]

Homens geralmente constituem 60% dos pacientes. No entanto, entre os que apresentam amiloidose, a razão de homens/mulheres é de 2:1.[15]

Etiologia

A febre familiar do Mediterrâneo (FFM) é uma doença hereditária autossômica recessiva decorrente de mutações no gene (MEFV) da febre do Mediterrâneo (mapeada no cromossomo 16p13.3).[16] [17] A

maioria das mutações localiza-se no exon 10 e, até o momento, foram identificadas mais de 280 variantes de sequência. [\[The registry of hereditary auto-inflammatory disorders mutations\]](#)

A importância da maior parte dessas variantes de sequência ainda é desconhecida, embora esteja bem estabelecida a associação entre a FFM e mutações, tais como M694V, M694I, M680I e V726A, uma vez que estas mutações estão presentes em mais de dois terços dos casos.[\[18\]](#) [\[19\]](#) Há evidências indicativas de que pacientes homozigotos para mutações M694V têm maior risco de início em idade precoce, artrite, ataques mais frequentes, eritema erisipelóide e amiloidose.[\[2\]](#) No entanto, há uma controvérsia quanto ao papel da substituição de aminoácidos em E148Q, na qual a glutamina (Q) substitui o ácido glutâmico (E). Inicialmente, essa variação na sequência foi descrita como uma mutação causadora de doença com baixa penetrância e sintomas leves.[\[11\]](#) [\[20\]](#) [\[21\]](#) Contudo, em estudos mais recentes, alguns pesquisadores descobriram que a frequência de E148Q em pacientes e controles é semelhante e, por isso, sugeriram que se trata apenas de um polimorfismo benigno. O debate continua, especialmente depois que estudos subsequentes com tamanho amostral grande não puderam comprovar a ideia de que E148Q é uma mutação e não um polimorfismo.[\[22\]](#) [\[23\]](#) [\[24\]](#) [\[25\]](#) [\[26\]](#) [\[27\]](#)

Testes genéticos também demonstraram relações ancestrais entre cromossomos portadores que estão separados há séculos.[\[28\]](#) Em alguns casos, a FFM poderia continuar a afetar várias gerações. Isso se deve às altas taxas de portadores em populações de alto risco, o que causa herança pseudodominante (um progenitor com a doença + um progenitor portador: metade dos filhos desenvolve a doença). Herança dominante verdadeira também foi descrita em algumas famílias, mas ainda é extremamente rara.[\[29\]](#) [\[30\]](#) [\[31\]](#)

Outras considerações:

- Um número relativamente significativo de pacientes com diagnóstico clínico de FFM não apresenta nenhuma ou apresenta apenas uma mutação no gene MEFV.[\[32\]](#) [\[33\]](#) [\[34\]](#) [\[35\]](#) Várias razões científicas e clínicas poderiam explicar esta situação,[\[36\]](#) incluindo a possibilidade de um segundo gene autoinflamatório (ainda não descoberto) que mimetizaria o da FFM. Na verdade, as principais características clínicas (por exemplo, febre recorrente na faixa etária pediátrica) são bastante inespecíficas, e febre e polisserosite também são comuns em outras síndromes hereditárias de febre recorrente. Por isso, nem sempre é possível excluir um diagnóstico clínico incorreto. Na verdade, a proporção de pacientes com FFM sem as mutações genéticas necessárias é relativamente baixa em populações de origem mediterrânea (20% a 25%), enquanto pode ser muito alta em outras populações (até 85%). Em algumas raras famílias, uma transmissão dominante verdadeira de certas mutações graves poderia ser a explicação, enquanto em outras famílias alelos complexos poderiam causar uma forma mais grave da doença. Um estudo europeu defendeu a ideia de dosagem gênica.[\[37\]](#) Mas outros fatores, como mecanismos moleculares ainda desconhecidos (isto é, mutações não exônicas de regulação de transcrição 1), também são hipóteses possíveis para o desenvolvimento de doença clínica em pacientes sem nenhuma ou com apenas uma mutação no gene MEFV.
- Fatores ambientais exercem um papel importante no desencadeamento de ataques de FFM, especialmente a presença de estresse, doença viral na primeira infância, esforço físico extremo ou mesmo medicamentos como metaminol e cisplatina.[\[38\]](#) [\[39\]](#)

Fisiopatologia

Em 1992, o gene associado à febre familiar do Mediterrâneo (FFM) foi mapeado no braço curto do cromossomo 16 e foi clonado em 1997. Ele foi chamado de MEFV para "MEditerranean FeVer" (febre do Mediterrâneo). A transcrição completa de 3.7 Kb codifica uma proteína chamada pirina ou marenostrina, composta de 781 aminoácidos. O MEFV é um gene expresso especificamente em células mieloides, que exercem funções importantes na imunidade inata. A descoberta do MEFV foi muito útil para entender os mecanismos da FFM.

Vários domínios da proteína são notáveis: o domínio da pirina é um domínio específico de 90 aminoácidos localizados na região N-terminal e define uma nova classe de proteínas da chamada família das pirinas. Um segundo domínio chamado B30.2 ou SPRY está localizado na região C-terminal da proteína e contém as mutações mais frequentes associadas à FFM.

Foram estabelecidos alguns dados patogênicos relacionados às funções desses domínios. Primeiro, demonstrou-se que a marenostrina ou pirina pode interagir com a proteína puntiforme associada à apoptose (ASC); a ASC é mediadora tanto da ativação do ligante do receptor do fator nuclear kappa B como da pró-caspase-1 com o processamento e a secreção associados de interleucina 1 beta (IL-1 beta) e apoptose. O segundo ponto é resultado da descoberta do inflamossomo, uma plataforma multimolecular ativada na infecção celular ou no estresse, que desencadeia a maturação de citocinas pró-inflamatórias para participarem da defesa imunológica inata. O inflamossomo intermedeia a ativação de pró-caspase-1, que por fim causa a ativação da IL-1 beta. Algumas referências bibliográficas sugerem que a marenostrina ou pirina modula o inflamossomo interagindo com os domínios da pirina e SPRY.[40] [41] [42] Também foi demonstrado que a pirina medeia a ativação do inflamossoma caspase-1 em resposta à glicosilação Rho da citotoxina TcdB, um importante fator de virulência de *Clostridium difficile*, funcionando como um sensor imune específico para modificações bacterianas de GTPases Rho.[43]

Prevenção primária

Atualmente, a prevenção primária para pacientes com febre familiar do Mediterrâneo (FFM) não é indicada. O rastreamento da população geral para mutações altamente prevalentes em genes conhecidos envolvidos nos distúrbios autoinflamatórios (síndrome autoinflamatória, FFM, síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral ou síndrome de hiperimmunoglobulinemia D) não costuma fornecer informações adicionais relevantes.[57]

Rastreamento

Evidências sugerem que o rastreamento da população geral para mutações altamente prevalentes em genes conhecidos envolvidos nos distúrbios autoinflamatórios (síndrome autoinflamatória, febre familiar do Mediterrâneo [FFM], síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral ou hiperimmunoglobulinemia D) não costuma fornecer informações adicionais relevantes.[57] [77]

Teste genético

O teste genético de rotina para as mutações da febre do Mediterrâneo não é recomendado em irmãos ou membros da família de um caso índice. No entanto, parece necessário informar os pais e irmãos dos sinais clínicos da FFM para que possam consultar um médico em caso de sintomas suspeitos. Em famílias de alto risco de amiloidose secundária, os reagentes de fase aguda devem ser testados. No caso de marcadores inflamatórios elevados em dois exames de sangue sucessivos em indivíduos totalmente assintomáticos, o teste genético deve ser considerado. Isso se deve ao fato de que os reagentes de fase aguda elevados podem revelar uma doença oculta e esses pacientes podem precisar de tratamento imediato.

O rastreamento genético para as 4 mutações mais comuns (M680I, M694V, V726A e M694I) também pode ser indicado na avaliação de sintomas musculoesqueléticos febris inexplicados em crianças com ascendência mediterrânea.[19] Entretanto, a descoberta de 2 mutações em um indivíduo confirma o diagnóstico apenas na presença de sinais clínicos e/ou biológicos de inflamação.

Prevenção secundária

A colchicina é usada como profilaxia vitalícia para suprimir ataques, evitar amiloidose e estabilizar a proteinúria em pacientes com nefropatia amiloide.[62] [86] Ela geralmente não é usada para pacientes assintomáticos (sem ataques clínicos, reagentes de fase aguda normais) mesmo que sejam identificadas mutações da febre familiar do Mediterrâneo (FFM). Os membros da família de um caso índice com reagentes de fase aguda elevados e portadores das mesmas mutações que o membro da família sintomático devem receber tratamento com colchicina, pois podem desenvolver todos os sintomas da FFM mais tarde e correm o risco de sofrer amiloidose secundária.[95]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um garoto de 15 anos de ascendência armênia vai à clínica com dor abdominal grave que começou 6 horas antes; ele tem constipação há 3 dias e temperatura de 39 °C (102 °F). Ele tem náuseas, mas sem vômitos. No exame físico, há desconforto abdominal intenso com defesa, e ruídos hidroaéreos estão presentes. Há cicatrizes de uma apendicectomia prévia e uma cirurgia abdominal exploratória ocorridas 3 e 8 anos atrás, respectivamente. Ele tem uma história de doenças febris recorrentes, com eventuais dores torácicas pleuríticas. Seu pediatra geralmente prescreve antibióticos e os sintomas remitem em <1 semana.

Caso clínico #2

Um homem italiano de 31 anos chega à clínica com dor intensa no quadril direito que o faz claudicar. Apresenta uma história de episódios recorrentes de artrite, que começaram quando ele tinha 5 anos e geralmente estão associados a febre de 38 °C (100 °F). A artrite costuma afetar uma articulação, que começa inicialmente em um dos tornozelos e depois evolui para o joelho. Os episódios geralmente são tratados com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e duram <1 semana.

Outras apresentações

Na maioria dos casos, febre está associada a sinais de inflamação serosa aguda, com apenas um local afetado em um ataque. Os ataques mais graves podem envolver mais de um local. Raramente, os pacientes podem sofrer de escrotite, pericardite ou meningite asséptica, diarreia, artrite/artralgia e erupções cutâneas vasculíticas que mimetizam a púrpura de Henoch-Schönlein.

Os pacientes também podem apresentar complicações incluindo amiloidose sem nenhuma doença febril prévia (fenótipo II da febre familiar do Mediterrâneo [FFM]). No entanto, as descrições do fenótipo II da FFM datam principalmente de um período em que o diagnóstico podia ser feito apenas clinicamente e, na maioria dos casos, são estudos retrospectivos.[5] [6] [7] [8] Na verdade, é possível que pacientes nesses estudos tenham desconsiderado ataques leves ou que manifestações de ataques tenham sido diagnosticadas como outras doenças. Além disso, estudos prospectivos não provaram a existência do fenótipo II da FFM, nem mesmo em irmãos com proteinúria significativa.[9] Por isso, sua existência pode ser reavaliada e/ou parece limitada apenas a um pequeno número de pacientes com mais de um fator de risco para amiloidose por amiloide A.

À exceção da amiloidose, são raras as manifestações crônicas da doença (por exemplo, peritonite encapsulante e artrite destrutiva crônica, que afeta especialmente os quadris e joelhos). Esplenomegalia, em geral sem nenhuma consequência específica, também pode ser observada em um subgrupo de pacientes com inflamação não completamente controlada. Alguns pacientes apresentam doenças associadas (por exemplo, espondiloartropatia soronegativa, púrpura de Henoch-Schönlein e/ou poliarterite nodosa).

Manifestações incompletas são mais comuns em pacientes heterozigotos, e a heterozigosidade pode ser um fator de risco para várias outras doenças inflamatórias (por exemplo, doença de Crohn, doença de Behçet ou esclerose múltipla).

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de febre familiar do Mediterrâneo (FFM) baseia-se em avaliações clínicas, com teste genético adicional. Foram desenvolvidos diferentes conjuntos de critérios, mas eles ainda não foram validados em todas as populações afetadas pela FFM. Os critérios mais amplamente usados são os de Tel Hashomer.[58] Em crianças, os critérios de Yalcinkaya-Ozen demonstraram ser mais sensíveis para diagnóstico da FFM, em comparação com os critérios de Tel Hashomer e Livneh.[59]

Na forma típica da FFM, o diagnóstico frequentemente é óbvio. No início da doença, quando os sinais clínicos são atípicos ou quando não existe história familiar, o teste genético é de grande valor. Em um contexto clínico de FFM, a presença de 2 mutações em alelos diferentes (homozigotidade ou heterozigotidade composta) confirma o diagnóstico.[52] Quando apenas 1 mutação está presente, o diagnóstico não é confirmado; no entanto, ele não deve ser descartado se o quadro clínico for típico, porque existem algumas mutações raras ou desconhecidas. [The registry of hereditary auto-inflammatory disorders mutations]

Os mesmos heterozigotos "verdadeiros" podem exibir um quadro clínico completo de FFM. Também é provável que alguns pacientes heterozigotos, como em muitas doenças recessivas, apresentem sinais clínicos atenuados. Embora não forneça uma solução final para cada paciente, o diagnóstico genético tornou-se uma ferramenta diagnóstica importante para a confirmação do diagnóstico de FFM e, conseqüentemente, para o fornecimento do tratamento apropriado, especialmente em crianças.[57]

A principal complicação da FFM é a amiloidose secundária sistêmica. Ela pode ser prontamente evitada pela profilaxia com colchicina, o que explica a necessidade de um diagnóstico rápido e correto.

História e exame físico

Classicamente, os pacientes são crianças ou adolescentes de origem turca, árabe, armênia, judia sefardita ou italiana, com 24 a 72 horas de febre, dor abdominal intensa, artralgias ou monoartrite, pleurisia ou erupção cutânea eritematosa em um tornozelo ou pé. A resolução completa dos ataques em 24 a 72 horas é altamente sugestiva de FFM. Em crianças muito novas, a doença pode começar com febre isolada, mas evolui para sintomas típicos com o decorrer do tempo.[60]

Na forma clássica da doença, a febre está associada a sinais de inflamação serosa aguda, com apenas um local afetado em um ataque. Os ataques mais graves podem envolver mais de um local. Raramente, os pacientes apresentam escrotite, pericardite ou meningite asséptica. Os ataques param espontaneamente e sua recorrência não tem uma periodicidade regular. Sua frequência varia consideravelmente de um paciente para outro, e de um período da vida para outro no mesmo paciente. Alguns fatores podem desencadear os ataques inflamatórios na FFM, especialmente estresse, doença viral na primeira infância ou esforço físico. Os pródromos dos ataques de FFM podem incluir desconforto no local do ataque iminente ou várias queixas constitucionais, emocionais e físicas, incluindo irritabilidade, tontura, aumento de apetite e paladar alterado. Um pródromo é um sinal válido de um ataque iminente em um subgrupo de pacientes com FFM.

Os pacientes também podem apresentar mialgia febril refratária: esta é uma doença incomum, mas grave, caracterizada por mialgia paralisante grave, febre alta, dor abdominal, diarreia, artrite/artralgia e erupções cutâneas vasculíticas transitórias que mimetizam a púrpura de Henoch-Schönlein. À exceção da amiloidose, são raras as manifestações crônicas da doença (por exemplo, peritonite encapsulante e

artrite destrutiva crônica, que afeta especialmente os quadris e joelhos). Esplenomegalia, em geral sem nenhuma consequência específica, também pode ser observada em um subgrupo de pacientes com inflamação não completamente controlada.

Nefropatia amiloide era a causa de morte por febre familiar do Mediterrâneo (FFM) antes da era da colchicina. A amiloidose associada à FFM é uma forma comum de amiloidose por amiloide A (AA) ou inflamatória, que complica as doenças inflamatórias de longa duração. Na ausência de diagnóstico de FFM e do tratamento apropriado, a amiloidose continua sendo a principal complicação da FFM. Amiloidose geralmente ocorre em pacientes com ataques inflamatórios graves e precoces. Isso condiz com os dados atuais da patogênese de amiloidose AA, que mostra que o risco de evoluir para amiloidose AA está intimamente ligado à duração e à intensidade do estado inflamatório refletido pelo nível de amiloide A sérica (AAS). Na verdade, a AAS, assim como a proteína C-reativa, é elevada durante os ataques de FFM. Entretanto, a amiloidose pode até ocorrer em pacientes sem nenhum ataque inflamatório grave clínico reconhecido (fenótipo II da FFM). O fenótipo II, sem dúvida, é raro e provavelmente resulta, pelo menos em parte, da existência de inflamação sanguínea entre os ataques: constatou-se que a AAS é elevada entre os ataques clínicos, o que sugere a presença de inflamação infraclínica. Por outro lado, nem todos os pacientes com FFM desenvolvem amiloidose. Há muito se sabe que a prevalência de amiloidose varia de acordo com os grupos étnicos. Isso sugere que fatores genéticos e/ou ambientais participam da ocorrência de amiloidose durante a FFM.

Manifestações incompletas são mais comuns em pacientes heterozigotos, e a heterozigosidade pode ser um fator de risco para várias outras doenças inflamatórias (por exemplo, doença de Crohn, doença de Behçet ou esclerose múltipla).

História cirúrgica pregressa pode revelar apendicectomia e/ou outra cirurgia abdominal em consequência de apendicite diagnosticada erroneamente e outros falsos abdomes cirúrgicos agudos. A história médica pregressa pode revelar espondiloartropatia soronegativa e/ou púrpura de Henoch-Schönlein.

Exames laboratoriais

Os testes a seguir são realizados rotineiramente como parte da avaliação:

- Hemograma completo
- Velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa e fibrinogênio sérico
- Testes da função hepática e lactato desidrogenase (LDH)
- Urinálise.

Os reagentes de fase aguda geralmente ficam elevados durante as exacerbações. Entretanto, eles não são específicos e podem permanecer elevados após a resolução dos ataques. Em casos atípicos é importante avaliar outras causas de febre prolongada ou inexplicada ou envolvimento de órgãos. A medição de AAS entre ataques pode ser uma ferramenta útil para a solução de alguns dilemas diagnósticos, porque a AAS permanece elevada durante períodos sem ataque em um grande número de pacientes.^[61] Proteinúria também pode estar presente durante os ataques, o que deve motivar uma avaliação quanto à complicação potencialmente fatal da amiloidose renal.

Exame radiológico

Imagem torácica e abdominal (radiografia, tomografia computadorizada [TC]) não é diagnóstica nem específica, mas pode ser útil na sugestão do diagnóstico e/ou exclusão de diagnósticos diferenciais.

Radiografia torácica é indicada em pacientes cuja história ou exame físico sugere comprometimento cardiopulmonar. Em geral, ela é feita no pronto-socorro mas pode ser realizada por um especialista se os pacientes não apresentarem resposta clínica após vários dias de tratamento clássico.

Ecocardiografia é indicada em pacientes cuja história ou exame físico sugere serosite/pericardite.

TC abdominal é indicada em pacientes com dor abdominal intensa, naqueles que não apresentam resposta clínica ao tratamento ou nos casos de abdome agudo.

Radiografia da articulação é indicada em pacientes com comprometimento significativo de uma única articulação (dor intensa, incapacidade de ambulação, amplitude de movimentos limitada) ou naqueles com dor articular que não apresentam resposta clínica após 2 dias de tratamento.

Ressonância nuclear magnética (RNM) da articulação é indicada em pacientes com radiografias negativas, naqueles com apresentações atípicas ou com comprometimento de tecidos moles sem resposta clínica ao tratamento.

Resposta à colchicina

Única entre as outras síndromes hereditárias de febre periódica, a resposta clínica à tentativa de uso de colchicina quase sempre é diagnóstica de FFM.[\[62\]](#) [\[63\]](#)

Teste genético

O teste genético pode ser útil para confirmar o diagnóstico de casos atípicos ou entre ataques para dar suporte ao diagnóstico, mas é mais útil em países em que a FFM é incomum.[\[51\]](#) As 4 mutações mais comuns (M680I, M694V, V726A e M694I) estão presentes em mais de dois terços dos casos.[\[10\]](#) [\[46\]](#) Pacientes homozigotos para a mutação M694V têm uma doença mais grave em idade precoce, têm ataques mais frequentes, artrite e eritema erisipelóide; são mais propensos a desenvolver amiloidose e síndrome nefrítica e têm menor probabilidade de apresentar resposta clínica à colchicina.

Há controvérsia quanto ao papel da substituição de aminoácidos em E148Q, na qual a glutamina (Q) substitui o ácido glutâmico (E). Inicialmente, essa variação na sequência foi descrita como uma mutação causadora de doença com baixa penetrância e sintomas leves.[\[11\]](#) [\[20\]](#) [\[21\]](#) Contudo, em estudos mais recentes, alguns pesquisadores descobriram que a frequência de E148Q em pacientes e controles é semelhante e, por isso, sugeriram que se trata apenas de um polimorfismo benigno. O debate continua, especialmente depois que estudos subsequentes com tamanho amostral grande não conseguiram comprovar a ideia de que E148Q é uma mutação e não um polimorfismo, e que a variante E148Q é extremamente frequente em algumas populações asiáticas (até 30%).[\[64\]](#) Sabe-se atualmente que a variante E148Q é comum, embora de significância patogênica desconhecida, e como única variante do MEFV não oferece suporte ao diagnóstico de FFM.[\[51\]](#)

Tradicionalmente, o teste genético era muito fatigante. Contudo, muitos laboratórios agora oferecem testes genéticos mais eficientes. Alguns ensaios comercialmente disponíveis, como o "FMF StripAssay", fornecem resultados mais rápidos com alta sensibilidade para a maioria das mutações mais frequentes.

Para obter testes genéticos, os médicos devem entrar em contato com seu fornecedor local de exames laboratoriais (ou laboratórios de pesquisa locais em centros universitários).

Fatores de risco

Fortes

ascendência mediterrânea

- A prevalência da febre familiar do Mediterrâneo (FFM) é de 0.1% em pessoas de origem mediterrânea.[10] Também há relatos em populações de melungeons (mistura tri-racial de pessoas de origem europeia, da África Subsaariana, indígena norte-americana e mediterrânea que vivem principalmente na região dos Apalaches) nos EUA. A prevalência gênica parece ser a mais alta em armênios, 1 em 7 indivíduos, é de 1 em 5 a 1 em 16 em judeus sefarditas e de apenas 1 em 135 em judeus asquenazes.[44] A taxa geral de portadores dos 4 alelos mais comuns de FFM é de 1:3.5 em judeus iraquianos, 1:4.7 em judeus marroquinos, 1:4.5 em judeus asquenazes e 1:4.3 em árabes.[18]

idade <20 anos

- Os primeiros ataques geralmente ocorrem antes dos 20 anos de idade (90% dos casos). Em populações pediátricas, 20% ocorrem antes dos 2 anos de idade e 86% antes dos 10 anos de idade.[14]

história familiar positiva

- A FFM é uma doença genética de herança mendeliana recessiva comum em pessoas de origem mediterrânea. Em alguns casos, a FFM pode aparecer esporadicamente e continuar a afetar várias gerações. Isso se deve às altas taxas de portadores em determinadas populações, o que causa herança pseudodominante. Episódios de febre, polissierose, erupções cutâneas e artrite geralmente ocorrem antes dos 4 anos de idade, mas são inespecíficos. O diagnóstico geralmente é feito retrospectivamente com base nos ataques febris recorrentes e na história familiar positiva.[5] A genotipagem de mutações do gene da febre do Mediterrâneo em 1250 linhagens de famílias armênias com FFM mostrou que a herança é autossômica recessiva em 91.5% e pseudodominante em 8.5% de todas as famílias.[46] Herança dominante verdadeira também foi descrita em algumas famílias.[29] [30] [31]

mutação genética

- O gene responsável pela febre do Mediterrâneo foi identificado por clonagem posicional e mapeado no cromossomo 16p13.3 e >80% de suas mutações foram identificadas até o momento.[16] [17] Pacientes homozigotos para a mutação M694V apresentam uma doença grave precoce, febre mais alta, esplenomegalia e eritema do tipo erisipela, monoartrite aguda, síndrome miálgica refratária e têm maior probabilidade de evoluir para amiloidose renal.[19] [47] [48] [49] [50] [51]
- Em um contexto clínico de FFM, a presença de 2 mutações em alelos diferentes (homozigosidade ou heterozigosidade composta) confirma o diagnóstico.[52] Quando apenas 1 mutação está presente, o diagnóstico não é confirmado; no entanto, ele não deve ser descartado se o quadro clínico for típico, porque existem algumas mutações raras ou desconhecidas. [The registry of hereditary auto-inflammatory disorders mutations] Os mesmos heterozigotos "verdadeiros" podem exibir um quadro clínico completo de FFM. Também é provável que alguns pacientes heterozigotos, como em muitas doenças recessivas, apresentem sinais clínicos atenuados. Manifestações incompletas são mais comuns em pacientes heterozigotos, e a heterozigosidade pode ser um fator de risco para várias outras doenças inflamatórias (por exemplo, doença de Crohn, doença de Behçet ou esclerose múltipla).[53] [54] [55] A herança de outras mutações gênicas que afetam a pirina e a inflamação também pode causar sintomas.

país de origem: Armênia, Turquia ou bacia do Mediterrâneo

- Em um amplo estudo que incluiu 35 centros em 14 países (2482 casos de FFM incluindo 260 com amiloidose renal), o país de recrutamento, e não o genótipo da febre do Mediterrâneo, foi o fator de risco principal para amiloidose renal com um aumento de 3 vezes no risco, sugerindo a importância dos fatores ambientais na patogênese da FFM.[56]
- Um outro estudo de registro internacional, multicêntrico constatou que os pacientes do Mediterrâneo Oriental apresentam um fenótipo de doença mais leve depois de migrarem para a Europa, também refletindo o efeito do meio envolvente na expressão da doença.[39]

Fracos**sexo masculino**

- Engloba 60% dos casos. A razão de homens/mulheres entre os que apresentam amiloidose com complicação renal é de 2:1.[6] [45]

estresse psicológico

- Reconhecida por pacientes e médicos como um fator desencadeante para ataques de FFM.[38]

doença viral

- Reconhecida por pacientes e médicos como um fator desencadeante para ataques de FFM.[38]

esforço físico

- Reconhecida por pacientes e médicos como um fator desencadeante para ataques de FFM.[38]

exaustão extrema

- Reconhecida por pacientes e médicos como um fator desencadeante para ataques de FFM.[38]

uso de simpatomiméticos vasoconstritores

- O metaraminol e outros medicamentos com mecanismos de ação semelhantes podem desencadear ataques de FFM.[38]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Ascendência mediterrânea, idade <20 anos, sexo masculino, história familiar positiva, país de residência, presença de estresse psicológico, doença viral, desidratação, exaustão extrema e o uso de simpatomiméticos vasoconstritores (por exemplo, metaraminol) podem ajudar a confirmar o diagnóstico.

febre periódica (comum)

- Temperatura >38 °C (100 °F), que geralmente dura de 12 a 72 horas, mas não mais que 1 semana.
- Em crianças muito novas, a doença pode começar com febre isolada, mas evolui para sintomas típicos com o decorrer do tempo.[60]

dor abdominal (comum)

- A maioria dos pacientes (95%) se lembra de ter tido pelo menos um episódio. Geralmente precede a febre e dura mais tempo. Varia de leve a intensa (peritonite) e de localizada a generalizada com rigidez e dor à descompressão brusca. Alguns desses pacientes fizeram cirurgia abdominal mais de uma vez para pseudoabdome agudo.[5] [65]

hábito intestinal alterado (comum)

- Os pacientes geralmente têm constipação, mas alguns, especialmente crianças, podem ter diarreia.

edema/dor aguda na articulação (comum)

- Os ataques geralmente afetam uma grande articulação por vez nos membros inferiores, mas outras articulações (por exemplo, ombro) também podem ser afetadas. Os ataques costumam durar de 2 a 3 dias. Derrame desenvolve-se em 75% das ocorrências. Em geral não há nenhuma sequela permanente, apesar das múltiplas recorrências.[67]

resposta à colchicina (comum)

- Única entre as outras síndromes de febre periódica hereditária.[62] Pode ser usada como um teste diagnóstico.
- O teste diagnóstico com colchicina é considerado positivo quando os sintomas desaparecem com o tratamento com colchicina e reaparecem depois de sua supressão.

lesões cutâneas do tipo erisipela (incomum)

- A manifestação cutânea mais característica. Ocorre em 7% a 40% dos casos.[70]
- Sensíveis, eritematosas, elevadas, bem demarcadas. A área sensível tem de 10 a 15 cm de diâmetro. Geralmente abaixo do joelho, muitas vezes localizada no tornozelo, e desaparece em 24 a 72 horas com a resolução do ataque.

Outros fatores de diagnóstico

dor torácica pleurítica (comum)

- Pleurisia está presente em 30% a 40% dos pacientes. Geralmente, é unilateral.[5]
- Também pode ser um indicador de pericardite, que está presente em 0.5% a 1% dos pacientes.

mialgia aguda (comum)

- Ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes. Geralmente dura apenas 2 dias.[66] Aparece especialmente durante ou após o esforço físico.

hepatoesplenomegalia (comum)

- Ocorre em 15% a 20% dos pacientes com elevação transitória das enzimas hepáticas. Nenhuma relação clara entre a febre familiar do Mediterrâneo (FFM) e doença hepática, mas alguns sugerem cirrose criptogênica.[68] [69]

história de apendicectomia (comum)

- Realizada antes da vida adulta em vários pacientes em virtude da gravidade da dor abdominal localizada em um quadrante específico em alguns casos.

cicatrizes abdominais (comum)

- A mimetização difusa de um abdome agudo ocorre em vários pacientes com a FFM. Alguns deles passaram por vários procedimentos cirúrgicos abdominais exploratórios.

dor articular crônica (incomum)

- Presente em 5% dos pacientes.
- Afeta principalmente o quadril ou joelho. Raramente poliarticular. Em alguns casos provoca artroplastia da articulação.[67]

atrato pleural (incomum)

- Pode ser um indicador de pericardite, que está presente em 0.5% a 1% dos pacientes.

mialgia/fibromialgia crônica (incomum)

- Ocorre em raros casos.[67]

cefaleia (incomum)

- Há relatos de meningite asséptica.[71]

rigidez de nuca (incomum)

- Há relatos de meningite asséptica.[71]

fotofobia (incomum)

- Há relatos de meningite asséptica.[71]

dor escrotal aguda + edema (incomum)

- Ocorre como resultado de serosite da túnica vaginal. Pode ser confundida com torção testicular em meninos pré-puberais.[67]

distúrbios visuais (incomum)

- Há relatos de visão turva ou perda da visão completa ou parcial em virtude de neurite óptica.[72]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Principalmente neutrófilos elevados resultantes de inflamação aguda. Pode ocorrer trombocitose como uma reação de fase aguda. 	leucocitose ± trombocitose
Velocidade de hemossedimentação (VHS) <ul style="list-style-type: none"> • Reagente de fase aguda e pode permanecer elevada entre os ataques. Não é diagnóstica nem específica. 	elevado
proteína C-reativa <ul style="list-style-type: none"> • Reagente de fase aguda e pode permanecer elevada entre os ataques. Não é diagnóstica nem específica. 	elevado
fibrinogênio sérico <ul style="list-style-type: none"> • Reagente de fase aguda e pode permanecer elevada entre os ataques. Não é diagnóstica nem específica. 	elevado

Exame	Resultado
amiloide A sérica <ul style="list-style-type: none"> Reagente de fase aguda e pode permanecer elevada entre os ataques. Não é diagnóstica nem específica. 	elevado
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Se gravemente elevados podem sugerir hepatite viral aguda. Podem estar discretamente elevados durante os ataques de FFM. Devem voltar ao normal entre os ataques de FFM. 	raramente: elevação de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST)
análise da urina <ul style="list-style-type: none"> Proteinúria pode estar presente durante os ataques, o que deve motivar uma avaliação quanto à amiloidose renal, complicação potencialmente fatal. Hematúria pode ser sugestiva de uma possível infecção ou outro diagnóstico (por exemplo, vasculite). 	proteinúria; hematúria sugere infecção ou vasculite

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
lactato desidrogenase (LDH) <ul style="list-style-type: none"> Resultante da inflamação aguda. Não é diagnóstica nem específica. 	elevado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Ajuda a diferenciar outras causas de doenças febris. Não é diagnóstica nem específica. 	geralmente normais
radiografia da articulação <ul style="list-style-type: none"> Em casos raros pode mostrar artrite destrutiva crônica, tipicamente quando há comprometimento do quadril ou joelho. Pode ser sugestiva de outro diagnóstico. 	geralmente normais
tomografia computadorizada (TC) abdominal <ul style="list-style-type: none"> Esse achado indica serosite do revestimento serosal do abdome (peritonite). Útil para excluir outras causas de abdome agudo, mas deve-se manter um alto nível de suspeita ou o diagnóstico pode passar despercebido. 	pode mostrar fluido e/ou inflamação
tomografia computadorizada (TC) do tórax <ul style="list-style-type: none"> Esse achado indica serosite da pleura (pleurite). Não é diagnóstica nem específica, mas pode ser útil na sugestão do diagnóstico e/ou exclusão de diagnósticos diferenciais. 	pode mostrar derrame pleural
ecocardiografia <ul style="list-style-type: none"> Esse achado indica serosite do pericárdio (pericardite). Há comprovações ecocardiográficas que sugerem que 27% dos pacientes com duração da doença >16 anos apresentam evidências de doença pericárdica sem qualquer outro fator causador conhecido.^{[73] [74]} 	pode mostrar derrame pericárdico; ausência de anormalidades de contratilidade da parede do ventrículo esquerdo (VE)
ressonância nuclear magnética (RNM) da articulação <ul style="list-style-type: none"> Em casos raros pode mostrar artrite destrutiva crônica, tipicamente quando há comprometimento do quadril ou joelho. Pode ser sugestiva de outro diagnóstico. 	geralmente normais

Exame	Resultado
<p>teste genético</p> <ul style="list-style-type: none"> Nem todas as mutações são conhecidas. As 4 mutações mais comuns são M680I, M694V, V726A e M694I; elas estão presentes em mais de dois terços dos casos.[19] Há controvérsia quanto ao papel da substituição de aminoácidos em E148Q, na qual a glutamina (Q) substitui o ácido glutâmico (E). Inicialmente, essa variação na sequência foi descrita como uma mutação causadora de doença com baixa penetrância e sintomas leves.[11] [20] [21] Contudo, em estudos mais recentes, alguns pesquisadores descobriram que a frequência de E148Q em pacientes e controles é semelhante e, por isso, sugeriram que se trata apenas de um polimorfismo benigno. Sabe-se atualmente que a variante E148Q é comum, embora de significância patogênica desconhecida, e como única variante do MEFV não oferece suporte ao diagnóstico de FFM.[51] Em um contexto clínico de FFM, a presença de 2 mutações em alelos diferentes (homozigosidade ou heterozigosidade composta) confirma o diagnóstico.[52] Quando apenas 1 mutação está presente, o diagnóstico não é confirmado; no entanto, ele não deve ser descartado se o quadro clínico for típico, porque existem algumas mutações raras ou desconhecidas. [The registry of hereditary auto-inflammatory disorders mutations] [32] [33] [34] Os mesmos heterozigotos "verdadeiros" podem exibir um quadro clínico completo de FFM. Também é provável que alguns pacientes heterozigotos, como em muitas doenças recessivas, apresentem sinais clínicos atenuados. Embora não forneça uma solução final para cada paciente, o diagnóstico genético tornou-se uma ferramenta diagnóstica importante para a confirmação do diagnóstico de FFM e, conseqüentemente, para o fornecimento do tratamento apropriado, especialmente em crianças.[57] Ensaio comercialmente disponíveis incluem o "FMF StripAssay" (pode fornecer resultados mais rápidos com alta sensibilidade). Para obter testes genéticos, os médicos devem entrar em contato com seu fornecedor local de exames laboratoriais (ou laboratórios de pesquisa locais em centros universitários). 	<p>positivo para mutação</p>

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Sarcoidose aguda	<ul style="list-style-type: none"> Tosse; dispneia; fadiga crônica; sibilância; roncos; linfadenopatia; fotofobia; olhos vermelhos e doloridos; eritema nodoso. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma completo: anemia, leucopenia. Cálculo sérico: elevado. Nível da enzima conversora de angiotensina: elevado. Radiografia torácica: adenopatia hilar e/ou paratraqueal com infiltrados bilaterais predominantemente no lobo superior; derrames pleurais (raros) e calcificações em casca de ovo (muito raras) podem ser observados.
Artrite reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> Idade entre 50 e 55 anos; maior probabilidade em mulheres; artrite sistêmica ativa com >6 semanas de duração; afeta com mais frequência as articulações bilaterais metacarpofalângicas, interfalângianas proximais (IFP) e metatarsofalângicas; nódulos reumatoides. 	<ul style="list-style-type: none"> Fator reumatoide: positivo. Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico: positivo. Radiografia da articulação: padrão típico de erosões.
Vasculite	<ul style="list-style-type: none"> Membros superiores e claudicação da mandíbula; cefaleia e sensibilidade no couro cabeludo; hematúria; pulsos braquiais assimétricos; sopros; pé caído, punho caído; úlceras cutâneas; púrpura palpável. 	<ul style="list-style-type: none"> VHS: >100 mm/hora. Proteína C-reativa: elevada. Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA): positivo. Urinálise: hematúria, proteinúria, cilindros eritrocitários. biópsia do tecido afetado: necrose da parede vascular, necrose fibrinoide, cariorréxis e extravasamento de eritrócitos.
Espondiloartropatia soronegativa	<ul style="list-style-type: none"> Dorsalgia; irite; entesite. 	<ul style="list-style-type: none"> antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27): positivo Radiografias das articulações: erosões. Ultrassonografia: entesite. RNM: edema da medula óssea.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Apendicite aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser clinicamente indistinguível. • Anorexia; sensibilidade, defesa e dor à descompressão brusca no quadrante inferior direito. 	<ul style="list-style-type: none"> • TC e ultrassonografia abdominal: apêndice anormal (diâmetro >6 mm).
Abdome agudo	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser clinicamente indistinguível. • Rigidez involuntária, ruídos hidroaéreos reduzidos. 	<ul style="list-style-type: none"> • TC e radiografia abdominal: evidência de uma causa subjacente diferente.
Febre periódica, estomatite aftosa, faringite, adenite (PFAPA)	<ul style="list-style-type: none"> • A causa mais frequente de febre recorrente em crianças. • Os principais sintomas de PFAPA são os que formam o seu nome (em inglês): febre alta periódica com 3-6 dias de duração em intervalos de cerca de 3-5 semanas, além de úlceras aftosas, faringite e/ou adenite.[75] [76] • Afeta crianças com início da doença antes dos 6 anos de idade e apresenta remissão espontânea com a idade (geralmente antes da puberdade). • Entre os episódios, a criança parece saudável. • Pelo menos 6 meses de episódios. • O diagnóstico requer culturas faríngeas negativas recorrentes e exclusão de outras causas (por exemplo, vírus Epstein-Barr [EBV], citomegalovírus [CMV]). 	<ul style="list-style-type: none"> • Nenhum exame diferencial; a diferenciação depende do diagnóstico clínico preciso.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Deficiência de mevalonato-quinase (MKD), também chamada de síndrome de hiperimunoglobulinemia D (SHID)	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer etnicidade, mas principalmente holandesa e outra ascendência europeia. Autossômica recessiva. O início da doença geralmente é na primeira infância. Os ataques costumam durar de 3 a 7 dias e tornam-se menos frequentes e graves com a idade. Dor intensa com vômitos e constipação; artrite simétrica; linfadenopatia muito comum; esplenomegalia ocorre em quase metade das crianças; vasculite cutânea é comum; úlceras aftosas. 	<ul style="list-style-type: none"> Quantidade elevada de metabólitos do ácido mevalônico na urina durante o ataque. Como pacientes com MKD têm metabólitos de ácido mevalônico normais entre os episódios, o diagnóstico deve ser confirmado medindo-se a atividade enzimática e/ou analisando a mutação do ácido desoxirribonucleico (DNA).[57] [77] [78] A imunoglobulina D (IgD) sérica pode estar elevada. Entretanto, ela não é sensível nem específica e pode estar elevada em outras síndromes autoinflamatórias, outras doenças inflamatórias crônicas e em crianças com deficiência de mevalonato-quinase (quase a metade delas terá níveis normais de IgD sérica persistentemente).[79] [80]
Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS)	<ul style="list-style-type: none"> O termo TRAPS foi cunhado em 1999 com a descoberta de que os genes causadores da doença foram identificados no cromossomo 12.[81] É também conhecida como febre hiberniana familiar.[82] Qualquer etnicidade, mas principalmente do norte europeu. Autossômica dominante ou esporádica. Os ataques costumam durar dias ou semanas e incluem máculas migratórias, manchas, pápulas e placas; mialgia migratória; edema periorbital; pleurisia; conjuntivite; dor escrotal. Amiloidose ocorre em 10% dos casos. 	<ul style="list-style-type: none"> A análise genética específica mostra mutações no gene TNFRSF1A, que regula a proteína TNFRSF1A.[57] [77] [78] [79] [80]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID)/ síndrome neurológica, cutânea e articular crônica infantil (CINCA)	<ul style="list-style-type: none"> • Uma das criopirinopatias. • Qualquer etnia. Autossômica dominante. • Erupções do tipo urticária generalizadas e hidradenite écrina neutrofílica; retardo mental; artrite destrutiva; uveíte anterior, alterações do disco óptico e cegueira; surdez perceptiva. 	<ul style="list-style-type: none"> • A análise genética específica mostra mutações no gene CIAS1 que afetam a função da proteína criopirina.[80] [83] [84]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<p>Síndromes de febre periódica associada a criopirina (CAPS), incluindo: síndrome autoinflamatória familiar por frio; síndrome de Muckle-Wells (MWS); doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID)/ síndrome neurológica, cutânea e articular crônica infantil (CINCA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A CAPS é um distúrbio inflamatório autossômico dominante que engloba uma série de 3 fenótipos: síndrome autoinflamatória familiar por frio, MWS e NOMID (também chamada de CINCA). Essas criopirinopatias já foram consideradas doenças distintas, mas agora são usadas para descrever a gravidade da doença. • Qualquer etnia. Herança autossômica dominante ou esporádica. • Síndrome autoinflamatória familiar por frio: início na primeira infância e, às vezes, poucas horas após o nascimento. Frio ou resfriamento generalizado após sudorese pode desencadear um ataque. Urticária pruriginosa, erupção cutânea com ardência e artrite durante os ataques. Erupção cutânea começa nos membros e depois torna-se generalizada. Sudorese profusa durante os ataques. Conjuntivite e mialgias. Ataque <24 horas de duração. • MWS: características semelhantes à síndrome autoinflamatória familiar por frio mas ataques mais frequentes, de várias vezes por semana ou uma por mês e duração ligeiramente maior. Distingue-se da síndrome autoinflamatória familiar por frio pelo desenvolvimento de surdez perceptiva e amiloidose sistêmica (25%), que é rara na síndrome autoinflamatória familiar por frio. • NOMID/CINCA: erupções do tipo urticária generalizadas e hidradenite écrina neutrofílica; retardo mental; artrite destrutiva; uveíte anterior, alterações do disco óptico e cegueira; surdez perceptiva 	<ul style="list-style-type: none"> • A análise genética específica mostra mutações no gene NLRP3 (anteriormente chamado de CIAS1), que afetam a função da proteína criopirina.[57] [77] [78] [79] [80]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome da artrite piogênica com pioderma gangrenoso e acne (PAPA)	<ul style="list-style-type: none"> Autossômica dominante. Acne cística cicatricial; pioderma gangrenoso; artrite piogênica estéril não axial. 	<ul style="list-style-type: none"> A análise genética específica mostra mutações no CD2BP1, que regula a função da proteína 1 de ligação ao CD2.[57] [77] [78] [79] [80]

Critérios de diagnóstico

Critérios de diagnóstico para a doença da febre familiar do Mediterrâneo[58]

Critérios primários

Ataques típicos:

- Peritonite (generalizada)
- Pleurite (unilateral) ou pericardite
- Monoartrite (quadril, joelho, tornozelo).

Critérios secundários

1-3 ataques incompletos envolvendo 1 ou mais dos seguintes locais:

- Abdome
- Tórax
- Articulação
- Dor nos membros inferiores por esforço
- Resposta favorável à colchicina.

Critérios de suporte

- História na família de febre familiar do Mediterrâneo
- Origem étnica apropriada
- Idade <20 anos no início da doença
- Características dos ataques:
 - Graves, exigindo repouso no leito
 - Remissão espontânea
 - Intervalo assintomático
- Resposta inflamatória transitória, com 1 ou mais resultados de testes anormais para contagem de leucócitos, proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, amiloide A sérica e/ou fibrinogênio
- Proteinúria/hematúria episódica
- Laparotomia improdutiva ou remoção do apêndice "branco"
- Consanguinidade parental.

Os requisitos para o diagnóstico de febre familiar do Mediterrâneo são ≥ 1 critério primário, ou ≥ 2 critérios secundários, ou 1 critério secundário associado a ≥ 5 critérios de suporte, ou 1 critério secundário associado a ≥ 4 dos primeiros 5 critérios de suporte.

Ataques típicos são definidos como recorrentes (≥ 3 do mesmo tipo), febris (temperatura retal de 38 °C [100 °F] ou mais) e curtos (12 horas a 3 dias de duração).

Ataques incompletos são definidos como dolorosos e recorrentes, diferindo dos ataques típicos em 1 ou 2 características, conforme se segue:

- A temperatura é normal ou menor que 38 °C (100 °F)
- Os ataques são mais longos ou curtos que o especificado (mas duram no mínimo 6 horas e no máximo uma semana)
- Não foi registrado nenhum sinal de peritonite durante os ataques abdominais
- Os ataques abdominais são localizados
- A artrite ocorre em articulações diferentes das especificadas.

Os ataques não são considerados quando não se encaixam na definição de ataque típico ou incompleto.

Abordagem passo a passo do tratamento

A colchicina é o único tratamento estabelecido para pacientes diagnosticados com febre familiar do Mediterrâneo (FFM; demonstrado pela primeira vez em 1972) e pode evitar a amiloidose renal, uma complicação potencialmente fatal.[62] [63] É quase 95% eficaz (após a exclusão dos que poderiam ser intolerantes ou não aderir).[85] A colchicina é usada para tratar ataques agudos, suprimir ataques, evitar amiloidose e estabilizar a proteinúria em pacientes com nefropatia amiloide.[62] [86] Alguns pacientes também usam colchicina para tratar ataques agudos.

A colchicina geralmente não é usada para pacientes assintomáticos mesmo que sejam identificadas mutações da FFM. Os membros da família de um caso índice com reagentes de fase aguda elevados e portadores das mesmas mutações que o membro da família sintomático devem receber tratamento com colchicina, pois podem desenvolver todos os sintomas da FFM mais tarde e correm o risco de sofrer amiloidose secundária.

Ataques agudos

Ataques agudos são tratados com analgésicos ou AINEs para alívio dos sintomas.

Um aumento transitório da dose de colchicina deve ser desencorajado por sua eficácia irregular e um risco elevado de efeitos colaterais.[87] Quando são usadas doses aumentadas de colchicina para tratar um ataque de febre familiar do Mediterrâneo (FFM), é fundamental considerar o seguinte:

- Aumente as doses apenas durante o pródromo do ataque
- Nunca exceda a dose diária máxima
- Monitore os efeitos colaterais
- Volte à dose "normal" do paciente imediatamente após o ataque.

Mialgia refratária

Pacientes com mialgia persistente podem precisar de terapia adjuvante com prednisolona e/ou um AINE por 6 semanas, mas também podem apresentar resposta clínica à colchicina isolada.[50] [67] [88]

Profilaxia vitalícia

Os pacientes precisam de tratamento vitalício com colchicina diária. Inicialmente, a adesão pode ser pequena em virtude dos efeitos adversos incluindo diarreia, náuseas, cólicas abdominais e distensão abdominal. No entanto, a terapia de colchicina em longo prazo é altamente eficaz e segura com efeitos adversos leves e infrequentes. O uso intravenoso de colchicina é desencorajado em virtude do potencial de causar supressão grave da medula óssea e morte. Agentes biológicos adjuvantes foram usados com eficácia em pacientes que não apresentam uma boa resposta clínica ou têm baixa tolerância à colchicina.[89] [90] [91] Atualmente, as evidências de suporte para isso são limitadas e não há aprovação do uso de medicamentos biológicos para FFM. Entretanto, eles geralmente são usados dentro da dosagem e dos limites de segurança para outras indicações (por exemplo, síndrome periódica associada à criopirina, artrite reumatoide, doença de Crohn).

Estudos funcionais sugerem que a interleucina 1 (IL-1) está envolvida na reação inflamatória da FFM; por isso, inibidores da IL-1 são considerados uma boa abordagem na FFM resistente. Estudos confirmaram a boa resposta a inibidores da IL-1 em pacientes com FFM resistentes à colchicina.[90] [92] [93] Inibidores da IL-1 agora são usados primeiro para pacientes intolerantes e/ou resistentes à colchicina.[94] Mesmo

que um número crescente de medicamentos específicos para IL-1 estejam disponíveis atualmente, o tratamento deve começar com um medicamento de meia-vida curta (isto é, anakinra) para testar a eficácia. Medicamentos de meia-vida intermediária ou longa (isto é, rilonacepte, canakinumabe) devem ser considerados apenas se o medicamento de meia-vida curta mostrar eficácia.[95]

Antagonistas do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) também foram testados em pacientes intolerantes à colchicina com comprometimento articular, e mostraram ser uma boa opção terapêutica para a maioria deles. Antagonistas do TNF devem ser considerados em pacientes de FFM resistentes com comprometimento articular importante.[95] [96]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
ataque agudo		
	1a	analgésico ou anti-inflamatório não esteroideal (AINE) + colchicina

Em curso (resumo)		
febre familiar do Mediterrâneo (FFM) confirmada		
	1a	colchicina
■ resposta insatisfatória à colchicina	adjunto	agentes biológicos
■ mialgia refratária	adjunto	corticosteroide oral
	adjunto	anti-inflamatório não esteroideal (AINE)

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

ataque agudo

1a analgésico ou anti-inflamatório não esteroide (AINE) + colchicina

Opções primárias

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia

-ou-

» **ibuprofeno**: crianças: 10 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 30 mg/kg/dia; adultos: 300-400 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

-ou-

» **naproxeno**: crianças >2 anos de idade: 5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo 1000 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

--E--

» **colchicina**: crianças com 4-6 anos de idade: 0.3 a 1.8 mg/dia por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas; crianças com 6-12 anos de idade: 0.9 a 1.8 mg/dia por via oral administrado uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas; adultos: 1.2 a 2.4 mg/dia por via oral administrados uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas

Opções secundárias

» **oxicodona**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 5-15 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4-6 horas quando necessário para dor inicialmente, depois ajustar a dose cuidadosamente para obter o alívio da dor

-e-

» **colchicina**: crianças com 4-6 anos de idade: 0.3 a 1.8 mg/dia por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas; crianças com 6-12 anos de idade: 0.9 a 1.8 mg/dia por via oral administrado uma vez ao dia ou em 2

Agudo

doses fracionadas; adultos: 1.2 a 2.4 mg/dia por via oral administrados uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas

» Ataques agudos são tratados com analgésicos ou AINEs para alívio dos sintomas.

» Deve-se continuar o tratamento com colchicina, mas um aumento transitório da dose deve ser desencorajado por sua eficácia irregular e um risco elevado de efeitos colaterais.[87] Quando são usadas doses aumentadas de colchicina para tratar um ataque de febre familiar do Mediterrâneo (FFM), é fundamental considerar o seguinte: aumente as doses apenas durante o pródromo do ataque; nunca exceda a dose diária máxima; monitore os efeitos colaterais; volte à dose "normal" do paciente imediatamente após o ataque.

» Em ataques graves com manifestações de dor significativas, devem-se considerar analgésicos mais fortes (por exemplo, oxicodona).

Em curso

febre familiar do Mediterrâneo (FFM) confirmada

febre familiar do Mediterrâneo (FFM) confirmada

1a

colchicina

Opções primárias

» **colchicina**: crianças com 4-6 anos de idade: 0.3 a 1.8 mg/dia por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas; crianças com 6-12 anos de idade: 0.9 a 1.8 mg/dia por via oral administrado uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas; adultos: 1.2 a 2.4 mg/dia por via oral administrados uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas

» O único tratamento estabelecido para FFM. É eficaz em quase 95% dos casos.[85] Ela suprime ataques, evita amiloidose e estabiliza a proteinúria em pacientes com nefropatia amiloide.[86]

» Os pacientes precisam de tratamento diário vitalício. Inicialmente, a adesão pode ser baixa por causa dos efeitos adversos.[97] Se houver baixa tolerância (por exemplo, diarreia ou dor abdominal), recomenda-se que a dose diária seja dividida em duas doses, embora alguns pacientes considerem a dosagem uma vez ao dia se tolera melhor.[98]

Em curso

■ resposta insatisfatória à colchicina

adjunto

» A dose é ajustada com base na resposta, nos níveis de velocidade de hemossedimentação (VHS), amiloide A sérica, proteína C-reativa e fibrinogênio.[95] [99] [100]

agentes biológicos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **anakinra**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **rilonacepte**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **canaquinumabe**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **etanercepte**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **infliximabe**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Se não houver dúvida quanto ao diagnóstico e a resposta for insatisfatória, ou se houver baixa tolerância à colchicina, agentes biológicos (por exemplo, antagonista do fator de necrose tumoral alfa [TNF-alfa] ou antagonista do receptor da interleucina 1 [IL-1]) podem ser adicionados ao esquema de tratamento.[101]

» Atualmente, não há aprovação para o uso desses medicamentos para FFM. Entretanto, eles geralmente são usados dentro da dosagem e dos limites de segurança para outras indicações (por exemplo, síndrome periódica associada à criopirina, artrite reumatoide, doença de Crohn).

» Estudos funcionais sugerem que a IL-1 está envolvida na reação inflamatória da FFM; por

Em curso

isso, os inibidores da IL-1 são considerados uma boa abordagem na FFM resistente. Estudos confirmaram a boa resposta a inibidores da IL-1 em pacientes com FFM resistentes à colchicina.[90] [92] [93] Inibidores da IL-1 agora são usados primeiro para pacientes intolerantes e/ou resistentes à colchicina.[94] Mesmo que um número crescente de medicamentos específicos para IL-1 estejam disponíveis atualmente, o tratamento deve começar com um medicamento de meia-vida curta (isto é, anakinra) para testar a eficácia. Medicamentos de meia-vida intermediária ou longa (isto é, rilonacepte, canakinumabe) devem ser considerados apenas se o medicamento de meia-vida curta mostrar eficácia.[95]

» Antagonistas do TNF-alfa (por exemplo, etanercepte, infliximabe) podem ser prescritos para pacientes com comprometimento articular importante ou podem ser uma tentativa de segunda linha.

■ mialgia refratária

adjunto

corticosteroide oral

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: crianças e adultos: 1 mg/kg/dia por via oral

» Pode ser necessário por até 6 semanas.

adjunto

anti-inflamatório não esteroideal (AINE)

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ibuprofeno**: crianças: 10 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 30 mg/kg/dia; adultos: 300-400 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

OU

» **naproxeno**: crianças >2 anos de idade: 5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo 1000 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

» Pode ser necessário por até 6 semanas.

Novidades

Prazosina

Evidências sugerem que a prazosina pode causar resolução completa dos sintomas e remissão de surtos por mais de 1 ano. A hipótese é de que a supressão da resposta da catecolamina influencie os sintomas clínicos.^[102]

Azatioprina

Usada em combinação com colchicina. Pode produzir bons resultados em pacientes diagnosticados com miopatia induzida por colchicina.^[103]

Recomendações

Monitoramento

Segurança do tratamento

- Apesar da segurança do uso em longo prazo e da boa tolerabilidade geral, a colchicina pode ser muito tóxica.[87] Os pacientes devem ser monitorados quanto aos efeitos colaterais, incluindo toxicidades gastrointestinais, supressão da medula óssea (geralmente desenvolve-se na primeira semana de exposição), insuficiência renal aguda, miopatia, neuropatia, convulsão, falência múltipla de órgãos e morte. Hemograma completo, testes de função hepática e função renal devem ser verificados com no máximo 2 semanas de terapia (preferivelmente na primeira semana).[118]
- Os médicos devem estar cientes das possíveis interações medicamentosas importantes da colchicina com inibidores da glicoproteína-P ou CYP3A4, que podem limitar a segurança e a tolerância à colchicina, especialmente em pacientes tratados com altas doses. É extremamente importante evitar a toxicidade por administração concomitante de inibidores de CYP3A4 ou glicoproteína-P, porque a prescrição concomitante desses medicamentos pode causar complicações graves (inclusive morte).[119] [120]

Atividade da doença

- Pacientes sob tratamento com colchicina devem ficar quase assintomáticos, e a posologia da colchicina deve ser ajustada de acordo com a atividade da doença a se julgar pelos sintomas e marcadores inflamatórios. A posologia ideal de colchicina deve reduzir a frequência de ataques e normalizar os níveis de velocidade de hemossedimentação (VHS), amiloide A sérica, proteína C-reativa e fibrinogênio durante os períodos sem ataque.
- Para avaliar corretamente o estado da doença de um paciente, os sintomas e sinais clínicos devem ser autorrelatados em um diário e levados ao médico responsável a cada consulta de acompanhamento.
- Marcadores inflamatórios (reagentes de fase aguda) e proteinúria devem ser monitorados pelo menos uma vez por ano nas consultas de acompanhamento.

Gravidade da doença

- O ataque de FFM frequente e grave pode resultar em complicações graves como desenvolvimento de amiloidose secundária, atraso no crescimento e puberdade, artrite crônica, anemia e comprometimento da qualidade de vida. Uma medida amplamente aceita, que classificasse racionalmente a expressão da doença de acordo com a sua gravidade, seria útil no manejo desta doença ao longo da vida. Um grupo internacional de especialistas desenvolveu e validou um escore de gravidade internacional tanto em crianças quanto em adultos com FFM. Os autores esperam que ele proporcione uma ferramenta robusta para definir objetivamente a gravidade da doença em ensaios clínicos, pesquisas futuras e decisões terapêuticas no manejo de pacientes com FFM.[121]

Instruções ao paciente

Os pacientes e seus pais devem entender a importância da adesão rigorosa à terapia vitalícia com colchicina.

Para avaliar corretamente o estado da doença de um paciente, os sintomas e sinais clínicos devem ser autorrelatados em um diário e levados ao médico responsável a cada consulta de acompanhamento.

Os pacientes e seus pais devem entender o risco das interações medicamentosas, para que possam relatar o tratamento a médicos prescritores.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
amiloidose	longo prazo	média
<p>Nefropatia amiloide era a causa de morte por febre familiar do Mediterrâneo (FFM) antes da era da colchicina. Na ausência de tratamento apropriado, a amiloidose continua sendo a principal complicação da FFM. A amiloidose geralmente ocorre em pacientes com ataques inflamatórios graves e precoces (fenótipo I da FFM).[106] Na verdade, a amiloidose por amiloide A está intimamente ligada à duração e à intensidade do estado inflamatório refletido pelo nível de amiloide A sérica (AAS). Entretanto, a amiloidose pode até ocorrer em pacientes sem nenhum ataque inflamatório grave clínico reconhecido (fenótipo II da FFM).[9] O fenótipo II, sem dúvida, é raro e provavelmente resulta, pelo menos em parte, da existência de inflamação sanguínea entre os ataques: constatou-se que a AAS sérica é elevada entre os ataques clínicos, o que sugere a presença de inflamação infraclínica. A prevalência de amiloidose varia de acordo com os grupos étnicos. Isso sugere que fatores genéticos e/ou ambientais participam da ocorrência de amiloidose durante a FFM.</p> <p>Vários estudos de correlação demonstraram a associação preferencial entre amiloidose e a mutação M694V no estado homozigótico.[45] [49]</p> <p>Genes modificadores, entre os quais os genes codificadores de AAS, influenciam a ocorrência de amiloidose. Dois genes (AAS1 e AAS2) codificam essa proteína, e diversas variantes polimórficas foram descritas. Em pacientes com FFM, o genótipo AAS1.1 homozigótico está associado a um risco elevado de amiloidose, quando comparado a outros genótipos no locus AAS1.1.</p> <p>Sexo masculino é outro fator contribuinte para o risco de ocorrência de amiloidose.[15] Embora se saiba que hormônios esteroides modulam os níveis circulantes de proteínas de fase aguda, a influência do sexo no estado inflamatório de pacientes com FFM não foi estudado.</p> <p>Outros fatores genéticos que poderiam explicar todo o espectro da amiloidose associada à FFM precisam ainda ser decifrados. Fatores ambientais provavelmente também influenciam. O país do paciente foi estabelecido como um fator de risco para amiloidose, mas a natureza dessa relação ainda é indeterminada.[56]</p> <p>A proteína AAS é um marcador altamente sensível mas inespecífico para amiloide associada à FFM e fica elevada durante os ataques. A biópsia tecidual, especialmente dos rins, é considerada o teste definitivo para o diagnóstico. Antes do desenvolvimento de insuficiência renal, os casos com amiloidose ainda apresentam resposta clínica à colchicina, e os novos tratamentos também parecem promissores. Em estágios avançados, alguns pacientes necessitarão de transplante de rim.</p>		
artrite refratária	longo prazo	baixa
<p>Ocorre em 5% dos pacientes, geralmente depois de ataques repetidos. Tipicamente em uma das grandes articulações dos membros inferiores e oligo ou poliartrite em outras articulações. Embora a regra seja a recuperação completa, pode haver o desenvolvimento de uma lesão crônica debilitante e repetida nas articulações, causando inclusive a artroplastia da articulação. Relatos de casos sugerem o benefício de agentes biológicos (por exemplo, antagonistas do fator de necrose tumoral alfa [TNF-alfa]).[67] [96]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
espondiloartropatia	longo prazo	baixa
Ocorre em 10% dos pacientes com artrite crônica. É HLA B27 negativo. Uma ou duas articulações sacroilíacas são afetadas com entesite recorrente, dorsalgia ou dor cervical inflamatória e alterações radiográficas espinhais mínimas.[107]		
infertilidade nos homens	longo prazo	baixa
Fertilidade reduzida foi relatada tanto em homens quanto em mulheres. Em homens, amiloidose testicular é o mecanismo proposto. A probabilidade de desenvolver infertilidade é reduzida com o tratamento com colchicina. Não há desfechos negativos pelo tratamento com colchicina sobre fertilidade, gravidez, bebês de mulheres com FFM ou amamentados por mulheres com FFM.[101] [105] [108] [109]		
infertilidade em mulheres	longo prazo	baixa
Fertilidade reduzida foi relatada tanto em homens quanto em mulheres. Em mulheres, episódios repetidos de peritonite e adesão intra-abdominal são os principais fatores. A probabilidade de desenvolver infertilidade é reduzida com o tratamento com colchicina. Não há desfechos negativos pelo tratamento com colchicina sobre fertilidade, gravidez, bebês de mulheres com FFM ou amamentados por mulheres com FFM.[101] [108] [110]		
retardo do crescimento pômbero-estatural	longo prazo	baixa
Pode ocorrer retardo no crescimento em crianças com FFM. Entretanto, a probabilidade é pequena, especialmente havendo tratamento com colchicina. Crianças sob colchicina para FFM tiveram um gráfico normal de crescimento e desenvolvimento diferentemente daquelas que não foram diagnosticadas e tratadas.		
apendicectomias e procedimentos cirúrgicos abdominais exploratórios antes do diagnóstico correto	variável	alta
Altos em pacientes não diagnosticados. Geralmente ocorrem em pacientes não diagnosticados, como resultado da gravidade da peritonite.		
síndrome da mialgia febril refratária	variável	baixa
Dor muscular intensa e sensibilidade que dura semanas e apresenta resposta clínica apenas a corticosteroides em altas doses, ocorre em <5% dos pacientes.[50] [88]		
vasculite	variável	baixa
Púrpura de Henoch-Schönlein ocorre em cerca de 5% dos pacientes. Poliarterite nodosa (PAN) ocorre inclusive em crianças muito pequenas, mas é muito rara. A mutação genética M694V parece estar presente em casos de PAN, mas foram encontradas outras mutações em outros relatos de casos.[111] [112]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Doença de Behçet	variável	baixa
<p>É uma doença multigênica com fatores ambientais. Alguns pacientes que têm a doença de Behçet com mutações gênicas da FFM nunca desenvolverão FFM, mas podem desenvolver amiloidose. Alguns desenvolverão FFM depois do diagnóstico da doença de Behçet.[113] [114] [115] [116]</p> <p>A doença de Behçet também pode ser complicada pela amiloidose, o que significa que pacientes homozigotos para uma mutação da febre do Mediterrâneo podem se beneficiar da profilaxia com colchicina para evitar amiloidose.</p>		
hepatite aguda e hiperbilirrubinemia	variável	baixa
Foram relatadas e apresentaram resposta clínica ao tratamento com colchicina.[14] [117]		
cirrose hepática criptogênica	variável	baixa
Foi relatada.[69]		

Prognóstico

A febre familiar do Mediterrâneo (FFM) não tratada pode causar amiloidose secundária (potencialmente fatal), supressão do crescimento, aborto espontâneo e infertilidade. A colchicina demonstrou reduzir esses riscos, além de prevenir surtos.[42] [99] [100] [104] [105] Para pacientes com mialgia refratária ou artrite que não apresentam resposta clínica à colchicina, podem-se usar alguns tratamentos biológicos, porém são necessárias mais evidências clínicas para que esses tratamentos se tornem opções de primeira linha para tais complicações potencialmente dolorosas e destrutivas.[95] No futuro, será possível identificar aqueles que talvez respondam a terapias biológicas específicas com base em marcadores específicos ou testes genéticos.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever

Publicado por: Pediatric Rheumatology International Trials Organisation **Última publicação em:** 2015

Diretrizes de tratamento

Europa

EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever

Publicado por: European League Against Rheumatism **Última publicação em:** 2016

Recursos online

1. [The registry of hereditary auto-inflammatory disorders mutations](#) (*external link*)

Artigos principais

- Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Apr;43(4):410-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998 Feb 28;351(9103):659-64. [Resumo](#)
- Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(1):31-7. [Resumo](#)
- Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):635-41. [Resumo](#)
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997 Oct;40(10):1879-85. [Resumo](#)
- Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec;43(3):387-91. [Resumo](#)
- Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007 Feb;119(2):e474-83. [Resumo](#)
- Zemer D, Pras M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1986 Apr 17;314(16):1001-5. [Resumo](#)
- Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, et al. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2226-37. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Gastroenterology*. 1949 Feb;12(2):234-47. [Resumo](#)
2. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Apr;43(4):410-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Zaks N, Shinar Y, Padeh S, et al. Analysis of the three most common MEFV mutations in 412 patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J*. 2003 Aug;5(8):585-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Tunca M, Akar S, Onen F, et al; Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jan;84(1):1-11. [Resumo](#)
5. Sohar E, Gafni J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967 Aug;43(2):227-53. [Resumo](#)

6. Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr*. 1997 Aug;156(8):619-23. [Resumo](#)
7. Blum A, Gafni J, Sohar E, et al. Amyloidosis as the sole manifestation of familial Mediterranean fever (FMF): further evidence of its genetic nature. *Ann Intern Med*. 1962 Nov;57:795-9. [Resumo](#)
8. Balci B, Tinaztepe K, Yilmaz E, et al. MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Nov;17(11):1921-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Melikoğlu M, Ozdoğan H, Korkmaz C, et al. A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2000 Nov;59(11):910-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998 Feb 28;351(9103):659-64. [Resumo](#)
11. Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M, et al. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet*. 2002 Feb;10(2):145-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Tunca M, Ozdogan H. Molecular and genetic characteristics of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005 Feb;4(1):77-80. [Resumo](#)
13. Tchernitchko D, Moutereau S, Legendre M, et al. MEFV analysis is of particularly weak diagnostic value for recurrent fevers in Western European Caucasian patients. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3603-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Majeed HA, Rawashdeh M, el-Shanti H, et al. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *QJM*. 1999 Jun;92(6):309-18. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Gershoni-Baruch R, Brik R, Lidar M, et al. Male sex coupled with articular manifestations cause a 4-fold increase in susceptibility to amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V-MEFV mutation. *J Rheumatol*. 2003 Feb;30(2):308-12. [Resumo](#)
16. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997 Aug 22;90(4):797-807. [Resumo](#)
17. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997 Sep;17(1):25-31. [Resumo](#)
18. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, et al. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet*. 2001 Aug;9(8):634-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Brik R, Litmanovich D, Berkowitz D, et al. Incidence of familial Mediterranean fever (FMF) mutations among children of Mediterranean extraction with functional abdominal pain. *J Pediatr*. 2001 May;138(5):759-62. [Resumo](#)

20. Aganna E, Hawkins PN, Ozen S, et al. Allelic variants in genes associated with hereditary periodic fever syndromes as susceptibility factors for reactive systemic AA amyloidosis. *Genes Immun*. 2004 Jun;5(4):289-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Akar N, Akar E, Yalçinkaya F. E148Q of the MEFV gene causes amyloidosis in familial Mediterranean fever patients. *Pediatrics*. 2001 Jul;108(1):215. [Resumo](#)
22. Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E, et al. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2005 May;64(5):750-2. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Tchernitchko DO, Gérard-Blanluet M, Legendre M, et al. Intrafamilial segregation analysis of the p.E148Q MEFV allele in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep;65(9):1154-7. [Resumo](#)
24. Tchernitchko D, Legendre M, Cazeneuve C, et al. The E148Q MEFV allele is not implicated in the development of familial Mediterranean fever. *Hum Mutat*. 2003 Oct;22(4):339-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Marek-Yagel D, Bar-Joseph I, Pras E, et al. Is E148Q a benign polymorphism or a disease-causing mutation? *J Rheumatol*. 2009 Oct;36(10):2372. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Hershko AY, Ben-Chetrit E. The MEFV E148Q allele: a deleterious mutation or harmless variation? *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;24(5 Suppl 42):S51-2. [Resumo](#)
27. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, et al. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat*. 2000 Apr;15(4):385-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Kastner DL. Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. *Hosp Pract (Minneap)*. 1998 Apr 15;33(4):131-4, 139-40, 143-6 passim. [Resumo](#)
29. Booth DR, Gillmore JD, Lachmann HJ, et al. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. *QJM*. 2000 Apr;93(4):217-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Aldea A, Campistol JM, Arostegui JI, et al. A severe autosomal-dominant periodic inflammatory disorder with renal AA amyloidosis and colchicine resistance associated to the MEFV H478Y variant in a Spanish kindred: an unusual familial Mediterranean fever phenotype or another MEFV-associated periodic inflammatory disorder? *Am J Med Genet A*. 2004 Jan 1;124A(1):67-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Stoffels M, Szperl A, Simon A, et al. MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):455-61. [Resumo](#)
32. Kone-Paut I, Hentgen V, Guillaume-Czitrom S, et al. The clinical spectrum of 94 patients carrying a single mutated MEFV allele. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jul;48(7):840-2. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun;60(6):1862-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)

34. Moradian MM, Sarkisian T, Ajrapetyan H, et al. Genotype-phenotype studies in a large cohort of Armenian patients with familial Mediterranean fever suggest clinical disease with heterozygous MEFV mutations. *J Hum Genet.* 2010 Jun;55(6):389-93. [Resumo](#)
35. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. *Autoimmun Rev.* 2012 Nov;12(1):31-7. [Resumo](#)
36. Touitou I. Inheritance of autoinflammatory diseases: shifting paradigms and nomenclature. *J Med Genet.* 2013 Jun;50(6):349-59. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Federici S, Calcagno G, Finetti M, et al. Clinical impact of MEFV mutations in children with periodic fever in a prevalent western European Caucasian population. *Ann Rheum Dis.* 2012 Dec;71(12):1961-5. [Resumo](#)
38. Karadag O, Tufan A, Yazisiz V, et al. The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2013 Apr;33(4):893-7. [Resumo](#)
39. Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, et al. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis.* 2014 Apr;73(4):662-7. [Resumo](#)
40. Papin S, Cuenin S, Agostini L, et al. The SPRY domain of Pypin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing. *Cell Death Differ.* 2007 Aug;14(8):1457-66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol.* 2009 Sep;146(5):467-78. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Simon A, van der Meer JW. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007 Jan;292(1):R86-98. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Xu H, Yang J, Gao W, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the pypin inflammasome. *Nature.* 2014 Sep 11;513(7517):237-41. [Resumo](#)
44. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med.* 2001 Dec 13;345(24):1748-57. [Resumo](#)
45. Ben-Zvi I, Danilesko I, Yahalom G, et al. Risk factors for amyloidosis and impact of kidney transplantation on the course of familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J.* 2012 Apr;14(4):221-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Sarkisian T, Ajrapetyan H, Shahsuvaryan G. Molecular study of FMF patients in Armenia. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005 Feb;4(1):113-6. [Resumo](#)
47. Kone Paut I, Dubuc M, Sportouch J, et al. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Nov;39(11):1275-9. [Resumo](#)

48. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet.* 1998 Jan;6(1):95-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Grateau G. The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000 Jan;12(1):61-4. [Resumo](#)
50. Sidi G, Shinar Y, Livneh A, et al. Protracted febrile myalgia of familial Mediterranean fever: mutation analysis and clinical correlations. *Scand J Rheumatol.* 2000;29(3):174-6. [Resumo](#)
51. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2015 Apr;74(4):635-41. [Resumo](#)
52. Grateau G, Pêcheux C, Cazeneuve C, et al. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *QJM.* 2000 Apr;93(4):223-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Ozen S, Bakaloglu A, Yilmaz E, et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *J Rheumatol.* 2003 Sep;30(9):2014-8. [Resumo](#)
54. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Jun;45(6):746-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Ozen S. Changing concepts in familial Mediterranean fever: is it possible to have an autosomal-recessive disease with only one mutation? *Arthritis Rheum.* 2009 Jun;60(6):1575-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Tuitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2007 May;56(5):1706-12. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Simon A, van der Meer JW, Vesely R, et al. Approach to genetic analysis in the diagnosis of hereditary autoinflammatory syndromes. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Mar;45(3):269-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1879-85. [Resumo](#)
59. Demirkaya E, Saglam C, Turker T, et al. Performance of different diagnostic criteria for familial Mediterranean fever in children with periodic fevers: results from a multicenter international registry. *J Rheumatol.* 2016 Jan;43(1):154-60. [Resumo](#)
60. Padeh S, Livneh A, Pras E, et al. Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. *J Rheumatol.* 2010 Apr;37(4):865-9. [Resumo](#)
61. Berkun Y, Padeh S, Reichman B, et al. A single testing of serum amyloid a levels as a tool for diagnosis and treatment dilemmas in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2007 Dec;37(3):182-8. [Resumo](#)

62. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972 Dec 21;287(25):1302. [Resumo](#)
63. Demirkaya E, Erer B, Ozen S, et al. Efficacy and safety of treatments in familial Mediterranean fever: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2016 Mar;36(3):325-31. [Resumo](#)
64. Sugiura T, Kawaguchi Y, Fujikawa S, et al. Familial Mediterranean fever in three Japanese patients, and a comparison of the frequency of MEFV gene mutations in Japanese and Mediterranean populations. *Mod Rheumatol*. 2008;18(1):57-9. [Resumo](#)
65. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000 Sep;14(3):477-98. [Resumo](#)
66. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, et al. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1416-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1996 Dec;26(3):612-27. [Resumo](#)
68. Rimar D, Rosner I, Rozenbaum M, et al. Familial Mediterranean fever: an association with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Rheumatol*. 2011 Jul;30(7):987-91. [Resumo](#)
69. Tweezer-Zaks N, Doron-Libner A, Weiss P, et al. Familial Mediterranean fever and cryptogenic cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Nov;86(6):355-62. [Resumo](#)
70. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, et al. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*. 2000 May;42(5 Pt 1):791-5. [Resumo](#)
71. Feld O, Yahalom G, Livneh A. Neurologic and other systemic manifestations in FMF: published and own experience. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012 Feb;26(1):119-33. [Resumo](#)
72. Lossos A, Eliashiv S, Ben-Chetrit E, et al. Optic neuritis associated with familial Mediterranean fever. *J Clin Neuroophthalmol*. 1993 Jun;13(2):141-3. [Resumo](#)
73. Dabestani A, Noble LM, Child JS, et al. Pericardial disease in familial Mediterranean fever: an echocardiographic study. *Chest*. 1982 May;81(5):592-5. [Resumo](#)
74. Kees S, Langevitz P, Zemer D, et al. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM*. 1997 Oct;90(10):643-7. [Resumo](#)
75. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010 Feb;99(2):178-84. [Resumo](#)
76. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, et al. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999 Jul;135(1):15-21. [Resumo](#)

77. Gattorno M, Sormani MP, D'Ossualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1823-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Chitkara P, Stojanov S, Kastner DL. The hereditary autoinflammatory syndromes. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Apr;26(4):353-4. [Resumo](#)
79. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Jul;16(3):443-69. [Resumo](#)
80. Farasat S, Aksentijevich I, Toro J. Autoinflammatory diseases: clinical and genetic advances. *Arch Dermatol*. 2008 Mar;144(3):392-402. [Resumo](#)
81. Masson C, Simon V, Hoppe E, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): definition, semiology, prognosis, pathogenesis, treatment, and place relative to other periodic joint diseases. *Joint Bone Spine*. 2004 Jul;71(4):284-90. [Resumo](#)
82. Williamson LM, Hull D, Mehta R, et al. Familial Hibernian fever. *Q J Med*. 1982;51(204):469-80. [Resumo](#)
83. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol*. 2006 Jan;18(1):108-17. [Resumo](#)
84. Kastner D. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:74-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
85. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Feb;33(4):273-82. [Resumo](#)
86. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, et al. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum*. 1994 Dec;37(12):1804-11. [Resumo](#)
87. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum*. 2009 Jun;38(6):411-9. [Resumo](#)
88. Majeed HA, Al-Qudah AK, Qubain H, et al. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2000 Oct;30(2):138-43. [Resumo](#)
89. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, et al. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Oct;41(2):265-71. [Resumo](#)
90. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012 Oct 16;157(8):533-41. [Resumo](#)
91. Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, et al. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *J Rheumatol*. 2011 Mar;38(3):516-8. [Resumo](#)

92. Gül A, Ozdogan H, Erer B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther*. 2015 Sep 4;17:243. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. van der Hilst JCh, Moutschen M, Messiaen PE, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics*. 2016 Apr 4;10:75-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):678-85. [Resumo](#)
95. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec;43(3):387-91. [Resumo](#)
96. Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. *J Clin Rheumatol*. 2011 Oct;17(7):358-62. [Resumo](#)
97. Ben-Chetrit E, Aamar S. About colchicine compliance, resistance and virulence. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Mar-Apr;27(2 Suppl 53):S1-3. [Resumo](#)
98. Polat A, Acikel C, Sozeri B, et al. Comparison of the efficacy of once- and twice-daily colchicine dosage in pediatric patients with familial Mediterranean fever - a randomized controlled noninferiority trial. *Arthritis Res Ther*. 2016 Apr 7;18:85. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years. *Semin Arthritis Rheum*. 1991 Feb;20(4):241-6. [Resumo](#)
100. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007 Feb;119(2):e474-83. [Resumo](#)
101. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):644-51. [Resumo](#)
102. Kataoka H, Kumagai H, Hanai H. Treating familial Mediterranean fever with prazosin hydrochloride. *Ann Intern Med*. 1998 Sep 1;129(5):424. [Resumo](#)
103. Sayarlioglu M, Sayarlioglu H, Ozen S, et al. Colchicine-induced myopathy in a teenager with familial Mediterranean fever. *Ann Pharmacother*. 2003 Dec;37(12):1821-4. [Resumo](#)
104. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, et al. Colchicine therapy for familial mediterranean fever: a double-blind trial. *N Engl J Med*. 1974 Oct 31;291(18):934-7. [Resumo](#)
105. Ben-Chetrit E, Berkun Y, Ben-Chetrit E, et al. The outcome of pregnancy in the wives of men with familial mediterranean fever treated with colchicine. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Oct;34(2):549-52. [Resumo](#)

106. Zemer D, Pras M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1986 Apr 17;314(16):1001-5. [Resumo](#)
107. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, et al. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1997 Oct;27(2):67-72. [Resumo](#)
108. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2003 Oct;62(10):916-9. [Resumo](#)
109. Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1996 Jul;39(7):1213-7. [Resumo](#)
110. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, et al. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Feb;62(2):143-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2011 Oct;31(10):1263-74. [Resumo](#)
112. Ozçakar ZB, Yalçınkaya F. Vascular comorbidities in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2011 Oct;31(10):1275-81. [Resumo](#)
113. Espinosa G, Arostegui JI, Plaza S, et al. Behçet's disease and hereditary periodic fever syndromes: casual association or causal relationship? *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Jul-Aug;23(4 Suppl 38):S64-6. [Resumo](#)
114. Imirzalioglu N, Dursun A, Tastan B, et al. MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(1):56-8. [Resumo](#)
115. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, et al. Behçet's disease in familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2000 Apr;29(5):286-95. [Resumo](#)
116. Livneh A, Aksentijevich I, Langevitz P, et al. A single mutated MEFV allele in Israeli patients suffering from familial Mediterranean fever and Behçet's disease (FMF-BD). *Eur J Hum Genet*. 2001 Mar;9(3):191-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Korkmaz C, Kaşifoğlu T. Changes in the liver function tests during the attacks of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2007 Feb;27(4):395-8. [Resumo](#)
118. Erer B, Demirkaya E, Ozen S, et al. What is the best acute phase reactant for familial Mediterranean fever follow-up and its role in the prediction of complications? A systematic review. *Rheumatol Int*. 2016 Apr;36(4):483-7. [Resumo](#)
119. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, et al. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2226-37. [Texto completo](#) [Resumo](#)

120. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. Clin Toxicol (Phila). 2010 Jun;48(5):407-14. [Resumo](#)
121. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, et al. Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). Ann Rheum Dis. 2016 Jun;75(6):1051-6. [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Erkan Demirkaya, MD, MSc

Professor of Paediatrics

Schulich School of Medicine & Dentistry, Department of Paediatrics, Division of Paediatric Rheumatology, University of Western Ontario, London, ON, Canada

DIVULGAÇÕES: ED is an author of a number of references cited in this monograph.

// Reconhecimentos:

Dr Erkan Demirkaya would like to gratefully acknowledge Dr Véronique Hentgen and Dr Ghaith Mitri, the previous contributors to this monograph. VH has been reimbursed by Novartis Pharmaceuticals (the manufacturer of canakinumab) for attending several conferences, has received consulting fees from Novartis Pharmaceuticals, and is an author of a number of references cited in this monograph. GM declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

M. Eric Gershwin, MD

Distinguished Professor of Medicine

The Jack and Donald Chia Professor of Medicine, Chief, Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology, Genome and Biomedical Sciences Facility, University of California at Davis, Davis, CA

DIVULGAÇÕES: MEG declares that he has no competing interests.

Isabelle Touitou, MD, PhD

Medical Unit for Autoinflammatory Diseases

Genetic Laboratory, Arnaud de Villeneuve Hospital, Montpellier, France

DIVULGAÇÕES: IT declares that she has no competing interests.