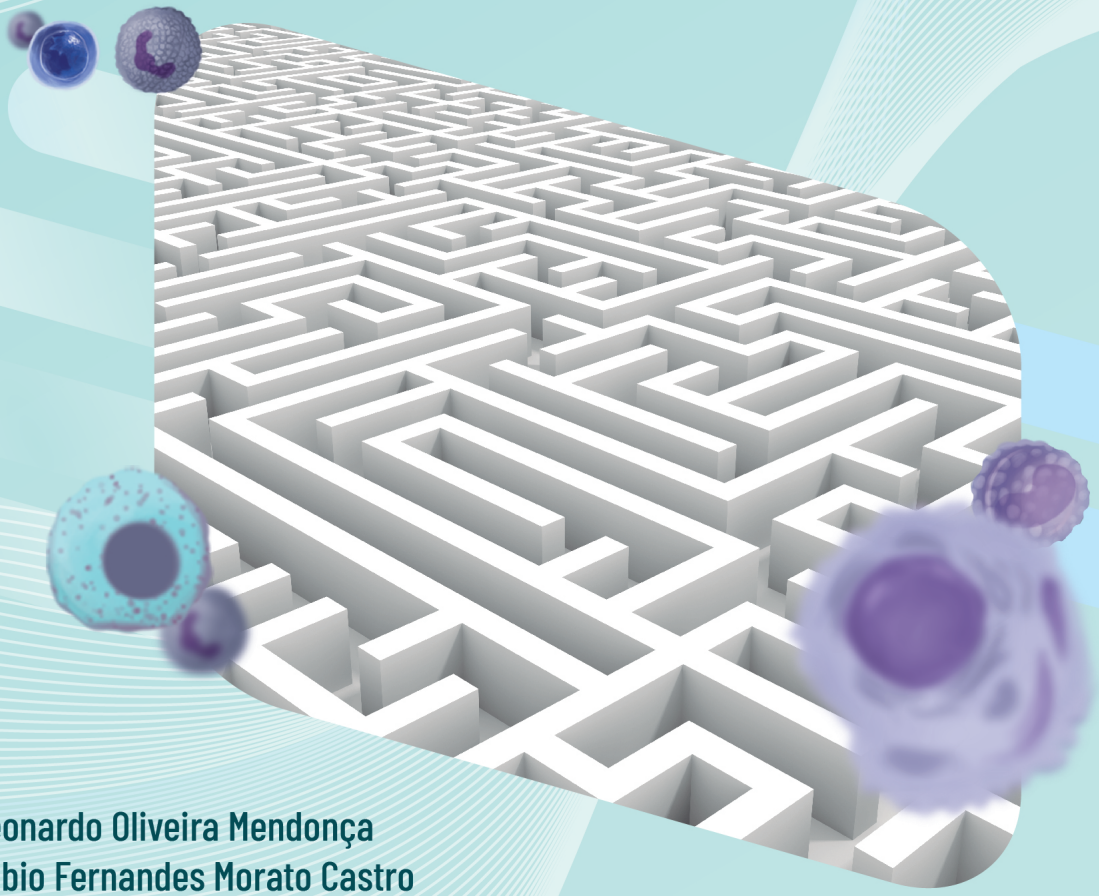
Doenças Autoinflamatórias

Uma abordagem Sistêmica



Leonardo Oliveira Mendonça
Fábio Fernandes Morato Castro
Jorge Kalil

Hospital das Clínicas Fmusp
MEDICINA USP
Atheneu

Doenças Autoinflamatórias

Uma Abordagem Sistêmica



www.atheneu.com.br

(21) 99165-6768 Facebook.com/editoraatheneu Twitter.com/editoraatheneu Youtube.com/atheneueditora

Doenças Autoinflamatórias

Uma Abordagem Sistêmica

Leonardo Oliveira Mendonça
Fábio Fernandes Morato Castro
Jorge Kalil

Hospital das Clínicas Fmusp
MEDICINA USP
Atheneu
Rio de Janeiro • São Paulo
2024

EDITORA ATHENEU

São Paulo — *Rua Maria Paula, 123 – 13° andar*
Conjuntos 133 e 134
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — *Rua Bambina, 74*
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: FK Estudio
PRODUÇÃO EDITORIAL: Villa d'Artes

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

D672

Doenças autoinflamatórias : uma abordagem sistêmica / editores Leonardo Oliveira Mendonça, Fábio Fernandes Morato Castro, Jorge Kalil. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2024.
23 cm.

Inclui bibliografia e índice.
ISBN 978-65-5586-807-4

1. Sistema imunológico. 2. Doenças imunológicas. I. Mendonça, Leonardo Oliveira. II. Castro, Fábio Fernandes Morato. III. Kalil, Jorge.

CDD: 616.978
24-88700 CDU: 616-021.3

Meri Gleice Rodrigues de Souza - Bibliotecária - CRB-7/6439
07/03/2024 11/03/2024

Mendonça LO, Castro FFM, Kalil J.
Doenças Autoinflamatórias – Uma Abordagem Sistêmica

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2024.

Editores

Leonardo Oliveira Mendonça

Professor de Imunologia Clínica e Alergia da Universidade de Santo Amaro (UNISA). Coordenador do Centro de Doenças Raras e da Imunidade (DASA) do Hospital 9 de Julho. Médico do Ambulatório de Doenças Autoinflamatórias e Imunodesregulatórias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Fábio Fernandes Morato Castro

Professor Associado Livre-Docente da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Supervisor do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Jorge Kalil

Professor Titular e Diretor do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Membro da Academia Nacional de Medicina (ANM) e da Academia Brasileira de Ciências (ABC).

Colaboradores

Adriana Ribas Andrade

Gastroenterologista e Endoscopista pela Universidade de São Paulo (USP). Doutora em Ciências em Gastroenterologia pela USP. Professora do Curso de Medicina da Universidade do Estado da Bahia (UNEB).

Alanna Batalha Pereira

Médica Pediatra do Hospital Infantil Menino Jesus. Especialização (em curso) em Alergia e Imunologia Clínica pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Alex Prado

Imunologista e Alergista pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Médico Preceptor da disciplina de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Especialista em Clínica Médica pelo HCFMUSP. Formado pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Médico da equipe de Doenças Raras e da Imunidade do Hospital 9 de Julho.

Ana Clara Ribeiro

Médica formada pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Residência em Clínica Médica e Reumatologia pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE).

Ana Luiza Garcia Cunha

Pediatra Reumatologista do Hospital Infantil João Paulo II (HIJPII), da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), do Hospital Infantil São Camilo, Unimed, Belo Horizonte (MG) e da Clínica Pulsus. Coordenadora Médica do Ambulatório de Especialidades Pediátricas e Serviço de Referência em Doenças Raras do HIJPII. Presidente do Departamento Científico de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Mineira de Pediatria (SMP) 2019-2020 e 2021-2022. Membro do Departamento Científico de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Brasileira

de Pediatria (SBP), triênio 2016-2018. Mestrado em Pediatria com ênfase em Reumatologia Pediátrica pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Residência Médica em Reumatologia Pediátrica pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo da (EPM/Unifesp). Residência Médica em Pediatria pelo HIJPII. Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Ana Paula Beltran Moschione Castro

Mestre e Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr/HCFMUSP). Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia da Associação Médica Brasileira (ASBAI/AMB).

André Luiz Oliveira Feodrippe

Médico especialista em Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Residente em Imunologia Clínica e Alergia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Anete Sevciovic Grumach

Livre-Docente e responsável pela Disciplina de Imunologia Clínica do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Mestrado e Doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Pós-Doutorado pela Universidade de Heidelberg (Alemanha).

Bruna Gehlen

Especialista pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Preceptora da Graduação da disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) no ano de 2021.

Camila Hobi Moreira

Coordenadora do ambulatório de Epilepsia do Hospital do Servidor Publico Estadual (IAMSPE). Especialista em Epilepsia e Eletroencefalograma pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (HCFMUSP). Membro Titular da Academia Brasileira da Neurologia (ABN). Neurologista formada pelo HCFMUSP. Médica formada pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

Cristina Maria Kokron

Médica especialista em Imunologia Clínica e Alergia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestrado e Doutorado na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Médica Assistente do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Co-coordenadora do Ambulatório de Imunodeficiências do HCFMUSP.

Daniel Machado Baptista

Gastroenterologista Clínico pela Universidade de São Paulo (USP). Coordenador do Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital 9 de Julho (CDII), em São Paulo.

Daniela Gerent Petry Piotto

Pediatra e Reumatologista Pediátrica. Professora Afiliada do Setor de Reumatologia do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

Danielli Christinni Bichuetti Silva Diniz

Doutora em Ciência da Saúde da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Mestrado em Ciências da Saúde pela Unifesp. Alergista e Imunologista pela Unifesp e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Pediatra pela Unifesp e Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

Danilo Gois Gonçalves

Médico. Residência em Alergia e Imunologia Clínica pela Universidade de São Paulo (USP). Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Residência em Clínica Médica pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Graduado pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). Pós-Graduando do Programa de Alergia e Imunopatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Dewton de Moraes Vasconcelos

Médico Graduado pela Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA). Especialista em Alergia e Imunologia pelo Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira (HSPE/FMO) e pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestre em Alergia e Imunopatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutor em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP). Livre-Docente em Dermatologia Translacional pela FMUSP.

Ekaterini Goudouris

Professora do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Médica do Serviço de Alergia e Imunologia do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG). Responsável pelo Ambulatório de Imunodeficiências do IPPMG.

Eliana Toledo

Médica Alergista e Imunologista pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da FAMERP. Coordenadora do Serviço de Alergia e Imunologia Clínica da FAMERP.

Elisabete Castelon Konkiewitz

Graduada em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Doutora em Neurologia pela Universidade Técnica de Munique, Alemanha. Especialista em Psiquiatria pela Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP). Especialista em Neurologia pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN). Professora Associada da Faculdade de Ciências da Saúde na Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD). Participa do Programa de Pós-Graduação na UFGD.

Francine Albino Zanetti

Graduada em Medicina pela Universidade de Mogi das Cruzes (UMG). Pediatra pela Fundação Leonor de Barros Camargo, do Hospital Augusto de Oliveira Camargo (HAOC). Especialização em Imunologia e Alergia adulto e infantil no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Gracia Aparecida Martinez

Doutorado em Hematologia pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICESP/HCFMUSP).

Grazielly de Fátima Pereira

Especialista pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Preceptora em 2020 da Residência Médica de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Residência Médica em Imunologia Clínica e Alergia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Assistente na Unidade de Emergência Referenciada da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Gustavo Kendy Camargo Koga

Médico Endocrinologista pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP). Pós-Graduando (Doutorado) da Disciplina de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

Henrikki Gomes Antila

Residência Médica em Imunologia Clínica e Alergia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).

Izelda Maria Carvalho Costa

Professora Associada de Dermatologia da Universidade de Brasília (UnB). Coordenadora do Ambulatório de Dermatopediatria do Hospital Universitário de Brasília (HUB). Editora-Chefe dos Anais Brasileiros de Dermatologia (ABD) (2009-2015). Autora do livro Cirurgia Dermatológica - 3ª edição, da Editora Atheneu.

Jaqueline Cubo Brandão

Residência médica em Pediatria pela Santa Casa da Misericórdia de Santos (SCMS). Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Especialização em Imunologia

Clínica e Alergia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Especialista em Imunologia Clínica e Alergia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Membro da equipe de Doenças Raras e da Imunidade do Hospital 9 de Julho.

Julia Oliveira Vieira Basili

Especializanda em Imunologia Clínica e Alergia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Pediatra pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Médica pelo Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA).

Juliana Folloni Fernandes

Formação em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP). Residência em Pediatria e Onco-hematologia Pediátrica pela USP. Especialização em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas pela Universidade de Paris V e Paris VII. Médica Coordenadora da Unidade de Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas do Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI). Médica da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE).

Luciana Martins de Carvalho

Docente Colaboradora da Divisão de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria do Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP/USP). Doutorado em Pediatria pela Universidade de São Paulo (USP). Pediatra com habilitação em Reumatologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

Marcelo Silber

Pediatra e Neonatologista do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Diretor (Membro do Board) da Associação Interamericana de Otorrinolaringologia Pediátrica (IAPO). Pediatria Membro do Departamento de Medicina Legal da Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP).

Márcia Carolline dos Santos Sousa

Médica pela Universidade de Brasília e Dermatologista pelo Hospital Universitário de Brasília (HUB).

Maria Andreina Cabrera Dominguez

Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

Maria Teresa Terreri

Professora Associada do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Chefe do Setor de Reumatologia Pediátrica da Unifesp.

Maria Vitoria Pádua de Quintero

Médica Reumatologista. Atua em Reumatologia Pediátrica. Responsável pelo Serviço de Reumatologia Pediátrica da Santa Casa de Belo Horizonte. Preceptora da Residência Médica de Reumatologia e da Residência Médica de Pediatria da Santa Casa de Belo Horizonte.

Mariana Fernandes Mousinho

Graduação em Medicina pelo Centro Universitário Uninovafapi. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU/UFPI). Residente de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Mariele Morandin Lopes

Residência Médica em Alergia e Imunologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Preceptora da Graduação na Disciplina de Alergia e Imunologia da FMUSP, 2018. Pós-Graduanda da disciplina de Alergia e Imunologia da FMUSP.

Marise Lazaretti Castro

Livre-Docente. Professora Adjunta da Disciplina de Endocrinologia. Chefe do Setor de Doenças Osteometabólicas da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

Mayra de Barros Dorna

Médica Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr/HCFMUSP). Mestre em Ciências pelo Departamento de Pediatria da FMUSP.

Mayra Ianhez

Médica Dermatologista. Professora da Universidade Federal de Goiás (UFG) e Hospital de Doenças Tropicais de Goiás (HDT/GO). Mestre e Doutora pela Universidade Federal de São Paulo (Unisfesp).

Melissa Mariti Fraga

Reumatologista Pediátrica. Doutoranda em Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Médica Assistente do Setor de Reumatologia Pediátrica da Unifesp. Responsável pelo Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas (HIDV).

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

Médica Supervisora do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Doutorado em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Nafice Costa Araújo

Preceptora de Ensino em Reumatologia no Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (HSPE-IAMSPE). Preceptora de Ensino em Reumatologia na Universidade Cidade de São Paulo (UNICID). Mestre em Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Vice-Presidente da Sociedade Paulista de Reumatologia (SPR).

Patrícia Pontes Aires

Especialista em Pediatria e Reumatologia Pediátrica. Doutoranda na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Paula Lazaretti Morato Castro

Médica Graduada pela Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ). Residência em Clínica Médica pela FMJ. Atualmente em Especialização em Imunologia Clínica e Alergia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Priscilla Rios Cordeiro Macedo

Graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Especialista em Alergia e Imunologia pelo Instituto da Criança do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr/HCFMUSP). Especialista em Pediatria pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP). Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

Ricardo Katsuya Toma

Mestre e Doutor em Ciências Aplicadas à Saúde. Assistente Doutor e Coordenador da Gastroenterologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr/HCFMUSP). Gastroenterologista Pediátrico do Centro de Especialidades Pediátricas do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE).

Ricardo Krieger Azzolini

Residência Médica em Clínica Médica e Reumatologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Membro da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). Mestre pela Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA). Doutorando pela FMUSP.

Rina Dalva Neubarth Giorgi

Reumatologista pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) e pela Associação Médica Brasileira (AMB). Mestre em Reumatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretora do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (HSPE-IAMSPE).

Roberta Shcolnik Szor

Hematologista do Grupo DASA/Hospital 9 de Julho. Hematologista pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Especialista em Hematologia e Transplante de Medula Óssea pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular.

Sandro Félix Perazzio

Mestre e Doutor em Reumatologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo da (EPM/Unifesp). Pós-Doutorado em Imunologia pela Universidade de Washington. Professor afiliado da Disciplina de Reumatologia na EPM/Unifesp. Assistente-Doutor do Setor de Imunologia do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Assessor Médico em Imunologia e Reumatologia do Grupo Fleury.

Sarah Aguiar Nunes

Graduada pela Universidade São Francisco (USF). Residência de Clínica Médica no Conjunto Hospitalar do Mandaqui. Especializada em Alergia e Imunologia Clínica.

Tania Maria Sih

Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Secretária-Geral da Associação Interamericana de Otorrinolaringologia Pediátrica (IAPO). Diretora da Sociedade Internacional de Otite Média (ISOM).

Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi

Professora Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Responsável pelo Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital Universitário Professor Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia (Hupes-UFBA). Pediatra e Reumatologista Pediátrica pelo Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr/HCFMUSP).

Virgínia Paes Leme Ferriani

Professora Titular de Pediatria do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (DPP-FMRP-USP). Chefe da Divisão de Reumatologia Pediátrica do DPP-FMRP-USP.

Verso e Prosa

Verso

E tudo começa por causa da fé.

Acredita-se no rio,
nas pedras preciosas,
na sorte, no futuro,
no brilhante pronto.

Escrever um livro é coisa de artesão,
artista, garimpeiro.

Com ferramentas simples, rudimentares,
fustiga as águas do rio.

Água limpa, transparente, fria
porque corre sobre pedras.
Pedras milenares.

Os pés mergulhados n'água revelam o
prazer do viver
ou do escrever,
do ensinar, do aprender,
sem atenção ao tempo.

Agora é ter paciência.
A busca persistente.
Não se pode encher a bateia.
Não se encontram diamantes
com muita sede, muita ânsia.

Bateia, peneira, bateia, peneira.
Tempo, paciência,
persistência, resiliência.
Fazer, refazer,
procurar,
insistentemente.

Linda pedra, a natureza formou.
Cá está.

Tão bela, tão única, tão valiosa.
Lapidar é tarefa de artesão.
O buril na mão do artista,
inclinação correta,
movimento preciso,
delicado,
giros milimétricos
na busca da perfeição.

Diamante lapidado,
já polido.
Eis o seu brilhante.

Leonardo Mendonça é garimpeiro,
lapidário, artista, paciente, persistente.
Produz brilhantes raros,
nos fala de doenças raras,
assim como este livro que nos apresenta.

Prosa

E tudo começa por causa da fé.

Acredita-se no rio, nas pedras preciosas, na sorte, no futuro, no brilhante pronto.

Escrever um livro é coisa de artesão, artista, garimpeiro.

Com ferramentas simples, rudimentares, fustiga as águas do rio.

Água limpa, transparente, fria porque corre sobre pedras.

Pedras milenares. Os pés mergulhados n'água revelam o prazer do viver ou do escrever, do ensinar, do aprender, sem atenção ao tempo.

Agora é ter paciência. A busca persistente. Não se pode encher a bateia. Não se encontram diamantes com muita sede, muita ânsia.

Bateia, peneira, bateia, peneira. Tempo, paciência, persistência, resiliência. Fazer, refazer, procurar, insistentemente.

Linda pedra, a natureza formou. Cá está. Tão bela, tão única, tão valiosa.

Lapidar é tarefa de artesão. O buril na mão do artista, inclinação correta, movimento preciso, delicado, giros milimétricos na busca da perfeição.

Diamante lapidado, já polido. Eis o seu brilhante.

Leonardo Mendonça é garimpeiro, lapidário, artista, paciente, persistente. Produz brilhantes raros, fala-nos de doenças raras, assim como este livro que nos apresenta.

Vitória Quintero
Reumatologista, Belo Horizonte

Prefazione

Le malattie autoinfiammatore sono un nuovo e affascinante capitolo nel libro medicina. Le prime pagine di questo capitolo sono state scritte nel 1997, quando 2 diversi consorzi internazionali hanno identificato in modo indipendente e parallelo l'associazione del gene MEFV con una malattia nota da diversi decenni, la febbre familiare mediterranea. Questa data ha rappresentato davvero una svolta, in quanto per la prima volta veniva riconosciuta una causa genetica a malattie infiammatorie che condividono diverse manifestazioni cliniche in comune con diverse malattie reumatiche. Negli anni successivi, studi di linkage hanno permesso di identificare altri geni associati ad altre forme note di febbre periodica su base familiare, come la come la Hibernian fever, oggi sindrome TRAPS, e la sindrome di Muckle-Wells. Il termine di malattie autoinfiammatorie veniva coniata nel 1999 da Daniel Kastner, per sottolineare il prevalente coinvolgimento dell'immunità innata in questa malattie e differenziarle dalle classiche malattie autoimmuni.

La scoperta dei geni associati alle malattie autoinfiammatorie ha determinato una rivoluzione per la comprensione dei meccanismi patogenetici che controllano l'attivazione e la regolazione della risposta infiammatoria. Si pensi solo all'identificazione del gene NLRP3 e alla scoperta dell'inflammasoma nella attivazione e secrezione dell'interleuchina-1, e le implicazioni legate a tantissime malattie multifattoriali associate a processi infiammatorie, come la gotta, il diabete, l'aterosclerosi, l'infarto del miocardio, le neoplasie polmonari.

Oggi più correttamente parliamo di malattie autoinfiammatorie sistemiche, definendole come un gruppo ampio ed eterogeneo di disturbi del sistema immunitario innato, la cui clinica ed eziologia genetica sono da tempo investigate per scoprire nuovi meccanismi patogenetici, valutare possibili bersagli farmacologici e sviluppare trattamenti terapeutici più efficaci.

La complessità emergente dei diversi fenotipi clinici all'interno dello spettro autoinfiammatorio, che va dalle febbri periodiche isolate al coinvolgimento sistemico di organi e tessuti, fino a sfociare nell'immuno-disregolazione, non è completamente spiegata dai molti geni identificati fino ad oggi. Per questo motivo, il tasso di pazienti non diagnosticati è ancora notevolmente alto.

Allo stato attuale, sono state descritte circa 60 diverse malattie autoinfiammatorie a livello molecolare e genetico. La grande varietà delle condizioni autoinfiammatorie note, oltre che le tante malattie ancora da definire, ed i relativi geni causativi da identificare, richiedono

particolare attenzione sia alle metodologie diagnostiche che alle innovazioni tecnologiche avvenute in ambito sequenziamento del DNA, e che hanno rivoluzionato il campo della genetica umana, incluso quello delle malattie autoinfiammatorie/immunologiche.

Fino a dieci anni fa, il "gold standard" per gli studi genetici è stato il metodo Sanger di sequenziamento del DNA. Attualmente, gli studi basati sui metodi di sequenziamento di nuova generazione (NGS) sono i metodi standard nella maggior parte dei laboratori genetici in tutto il mondo. Gli approcci basati sul nuovo approccio di sequenziamento hanno infatti sostituito le precedenti strategie per la scoperta di nuovi geni e il rilevamento di mutazioni in geni già noti responsabili di malattie autoinfiammatorie monogeniche. In particolare:

- I pannelli genetici basati su NGS, che consentono il sequenziamento parallelo di frammenti di un dato bersaglio di DNA, sono adatti per un primo approccio alla diagnostica dei molti disordini autoinfiammatori geneticamente diversi ma fenotipicamente sovrapposti, sebbene il tasso di successo sia ancora basso.
- Il sequenziamento dell'intero esoma (WES) e il sequenziamento dell'intero genoma (WGS), insieme all'ibridazione genomica comparativa di array (aCGH), e all'analisi dei trascritti per lo studio dell'espressione genica, rappresentano mezzi efficaci per identificare nuovi geni e nuovi meccanismi patogenetici nelle malattie autoinfiammatorie.
- Nell'ultimo decennio, mutazioni post-zigotiche e mosaicismo genico, sia somatico che germinale, sono state descritte in un numero crescente di pazienti con diverse malattie autoinfiammatorie monogeniche, principalmente come risultato dell'uso di metodi basati su NGS ad alta copertura durante lo screening genetico di routine

Tutto questo ha determinato un fioritura di nuovi geni e nuove malattie finora ignote, a cui si sono potuti associare fenotipi e combinazioni di sintomi altrimenti inspiegabili e sempre nuovi meccanismi patogenetici e possibili target terapeutici, come ad esempio il nuovo campo delle Interferonopatie.

L'Istituto Giannina Gaslini nel corso degli ultimi 20 anni ha contribuito allo sviluppo delle conoscenze nel campo delle malattie autoinfiammatorie, con l'introduzione dello screening genetico diffuso a tutto il territorio nazionale, l'istituzione del registro internazionale Eurofever e lo studio dell'eziopatogenesi di diverse malattie. Durante questo entusiasmante percorso abbiamo avuto il piacere di ospitare il dr. Leonardo Oliveira Mendonca per quasi 1 anno nel nostro Istituto. In questo periodo Leonardo è stato capace di di approfondire le sue conoscenze cliniche e tecnologiche e di apprezzare la fondamentale necessità e bellezza della collaborazione nell'ambito delle malattie rare. Speriamo anche abbia amato la nostra città e la nostra terra, pesto incluso.

Siamo grati a Leonardo per la sua intelligenza, il suo entusiasmo, la sua generosità. E' grazie alla passione di giovani come lui che la nostra disciplina continuerà sicuramente a crescere nei prossimi anni. Il libro che vi apprestate a leggere è pieno di questo entusiasmo e riflette la volontà di tutti coloro che lavorano nel campo delle malattie autoinfiammatorie di migliorare continuamente la qualità di vita dei nostri pazienti. Di questo ringraziamo veramente di cuore il nostro giovane e brillante collega, e speriamo che molti altri seguano le sue orme.

***Isabella Ceccherini,* PhD**
e *Marco Gattorno*, MD
Istituto Giannina Gaslini
Genoa – Italy

Prefácio

As doenças autoinflamatórias são um novo capítulo fascinante no livro médico. As primeiras páginas foram escritas em 1997, quando dois diferentes consórcios internacionais, de forma independente e paralela, identificaram a associação do gene MEFV com uma doença conhecida há várias décadas: a febre familiar do Mediterrâneo. Essa data representou realmente um divisor de águas, pois, pela primeira vez, foi reconhecida uma causa genética para doenças inflamatórias que compartilham várias manifestações clínicas com diversas doenças reumáticas. Nos anos seguintes, os estudos de ligação permitiram identificar outros genes associados a outras formas conhecidas de febre periódica familiar, como a febre hiberniana, agora síndrome TRAPS, e a síndrome de Muckle-Wells. O termo "doenças autoinflamatórias" foi cunhado em 1999, por Daniel Kastner, para enfatizar o envolvimento prevalente da imunidade inata nessas doenças e diferenciá-las das doenças autoimunes clássicas.

A descoberta de genes associados a doenças autoinflamatórias levou a uma revolução na compreensão dos mecanismos patogênicos que controlam a ativação e a regulação da resposta inflamatória. Basta pensar na identificação do gene NLRP3 e na descoberta do inflamassoma na ativação e secreção de interleucina-1 e nas implicações relacionadas a muitas doenças multifatoriais associadas a processos inflamatórios como gota, diabetes, aterosclerose, infarto do miocárdio e neoplasias pulmonares.

Hoje falamos mais corretamente de doenças autoinflamatórias sistêmicas, definindo-as como um grande e heterogêneo grupo de desordens do sistema imune inato, cuja clínica e etiologia genética há muito vêm sendo investigadas para descobrir novos mecanismos patogênicos, avaliar possíveis alvos de fármacos e desenvolver terapêuticas mais eficazes.

A complexidade emergente de diferentes fenótipos clínicos dentro do espectro autoinflamatório, variando de febres periódicas isoladas a envolvimento sistêmico de órgãos e tecidos e, finalmente, imunodesregulação, não é totalmente explicada pelos muitos genes identificados até o momento. Por essa razão, a taxa de pacientes não diagnosticados ainda é notavelmente alta.

Atualmente, cerca de 60 diferentes doenças autoinflamatórias em níveis molecular e genético foram descritas. A grande variedade de condições autoinflamatórias conhecidas, bem como as muitas doenças ainda a serem definidas e os genes causadores relativos a serem identificados, requer atenção particular tanto nas metodologias diagnósticas como nas inovações tecnológicas que ocorreram no campo do sequenciamento de DNA e que

revolucionaram o campo da genética humana, incluindo o das doenças autoinflamatórias/imunológicas.

Até uma década atrás, o "padrão-ouro" para estudos genéticos era o método Sanger de sequenciamento de DNA. Atualmente, estudos com base em métodos de sequenciamento de próxima geração (NGS) são o padrão na maioria dos laboratórios de genética em todo o mundo. De fato, interpretações com base na nova abordagem de sequenciamento substituíram estratégias anteriores para a descoberta de novos genes e a detecção de mutações em genes já conhecidos responsáveis por doenças autoinflamatórias monogênicas. Em particular:

- Os painéis de genes com base em NGS, que permitem o sequenciamento paralelo de fragmentos de um determinado alvo de DNA, são adequados a uma primeira abordagem para o diagnóstico de muitos distúrbios autoinflamatórios geneticamente diversos, mas fenotipicamente sobrepostos, embora a taxa de sucesso ainda seja baixa.
- O sequenciamento completo do exoma (WES) e o sequenciamento completo do genoma (WGS), juntamente com a hibridização genômica comparativa (aCGH) e a análise de transcrição para o estudo da expressão gênica, são meios eficazes para identificar novos genes e novos mecanismos patogenéticos em doenças autoinflamatórias.
- Na última década, mutações pós-zigóticas e mosaicismo gênico, tanto somático como germinativo, foram descritos em um número crescente de pacientes com várias doenças autoinflamatórias monogênicas, principalmente como resultado do uso de métodos com base em NGS de alta cobertura durante a triagem genética de rotina.

Tudo isso promoveu o florescimento de genes e de doenças até então desconhecidas, aos quais tem sido possível associar fenótipos e combinações de sintomas inexplicáveis e sempre novos mecanismos patogenéticos e possíveis alvos terapêuticos, como, por exemplo, o novo campo das interferonopatias .

Nos últimos 20 anos, o Instituto Giannina Gaslini contribuiu para o desenvolvimento do conhecimento na área das doenças autoinflamatórias, com a introdução do rastreio genético espalhado por todo o Brasil, a criação do registro internacional da Eurofever e o estudo da etiopatogenia de várias doenças. Durante essa emocionante jornada, tivemos o prazer de receber o Dr. Leonardo Oliveira Mendonça por quase 1 ano em nosso Instituto. No curso desse período, ele pôde aprofundar seus conhecimentos clínicos e tecnológicos e apreciar a necessidade fundamental e a beleza da colaboração no campo das doenças raras. Esperamos também que ele tenha amado nossa cidade e nossa terra, inclusive o pesto.

Somos gratos ao Dr. Leonardo por sua inteligência, seu entusiasmo, sua generosidade. É graças à paixão de jovens como ele que nossa disciplina certamente continuará crescendo nos próximos anos. O livro que você está prestes a ler está repleto desse entusiasmo e reflete o desejo de todos os que trabalham na área de doenças autoinflamatórias de melhorar continuamente a qualidade de vida de nossos pacientes. Por isso, agradecemos sinceramente ao nosso jovem e brilhante colega e esperamos que muitos outros sigam seus passos.

***Isabella Ceccherini*, PhD**
e *Marco Gattorno*, MD
Instituto Giannina Gaslini
Gênova, Itália

Apresentação

Pelo crescimento exponencial do conhecimento humano e graças às técnicas modernas utilizadas para o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos e do genoma, a cada dia que passa novas doenças são identificadas e classificadas dentro do amplo espectro das síndromes autoinflamatórias, assunto moderno, complexo e instigante.

Na concepção deste livro, tivemos como meta primordial abordar o tema de forma abrangente, mas sem perder a didática e a objetividade na difusão do conhecimento. Para isso, contamos com o apoio de ***experts*** brasileiros em suas diferentes áreas de atuação científica. Como parceiro na editoração do livro, tive a honra e o prazer de contar com o Professor Jorge Kalil, Titular da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), que, além de médico e professor, se destaca como cientista nacional e internacional e é, com certeza, um dos grandes responsáveis pelo desenvolvimento da área de Alergia e Imunologia no Brasil. Também tive como parceiro na editoração do livro e autor de diversos capítulos o doutor Leonardo Oliveira Mendonça, especialista em Imunologia Clínica e Alergia, cuja carreira se direcionou principalmente para o estudo das síndromes autoinflamatórias e imunodesregulatórias. Hoje ele é o Coordenador do Setor de Imunologia Clínica e Alergia e Centro de Doenças Raras e da Imunidade no Hospital 9 de Julho, em São Paulo, tem Especialização pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Instituto Giannina Gaslini, em Gênova, Itália. Conheci Leonardo Mendonça, o Leo, ainda muito jovem, quando Residente do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Na ocasião, ele já demonstrava sua enorme energia, inteligência e curiosidade médica. Com tudo isso, teve uma carreira meteórica e, hoje, é, sem dúvida, um dos principais especialistas nesse tema no Brasil e no mundo.

Decidimos subdividir o conteúdo científico do livro, didaticamente, em quatro partes: (1) Inflamassomopatias; (2) Proteossomopatias; (3) Relopatias, Imunoactinopatias e Proteino-Actinopatias; (4) Particularidades nas Doenças Autoinflamatórias. A dificuldade encontrada no desenvolvimento do conteúdo foi exatamente a grande ebulição desse tema tão de vanguarda.

Para finalizar, não posso deixar de agradecer ao Leonardo, por sua coordenação científica, e a todos os excelentes autores envolvidos, pois sem eles este trabalho jamais seria possível. Enfim, espero que o resultado seja muito agradável e proveitoso para todos – estudantes, residentes, clínicos, pediatras e especialistas médicos ou não médicos. Também não posso deixar de ressaltar o desejo de que, de alguma forma, este trabalho ajude a aprimorar o diagnóstico e o tratamento de nossos pacientes.

Fábio Fernandes Morato Castro
Professor associado livre-docente da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e Supervisor do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Sumário

Seção 1

Inflamassomopatias

Capítulo 1 | **Síndrome Febril Periódica com Aftas Orais, Linfonodomegalia e Amigdalite (PFAPA)** 3
Tania Maria Sih • Sarah Aguiar Nunes • Marcelo Silber

Capítulo 2 | **Síndromes Periódicas Associadas às Criopirinas (CAPS)** 15
Eliana Toledo • Anete Sevciovic Grumach • Ekaterini Goudouris

Capítulo 3 | **Síndrome Autoinflamatória Associada ao Receptor de TNF-alfa (TRAPS)** 23
Ana Luiza Garcia Cunha • Danielli Christinni Bichuetti Silva Diniz
Mariana Fernandes Mousinho • Leonardo Oliveira Mendonça

Capítulo 4 | **Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF)** 33
André Luiz Oliveira Feodrippe • Alanna Batalha Pereira • Leonardo Oliveira Mendonça

Capítulo 5 | **Deficiência de Mevalonato Quinase (Síndrome de Hiper IgD)** 41
Alex Prado • Leonardo Oliveira Mendonça

Capítulo 6 | **Síndrome Associada à Artrite Piogênica, Pioderma Gangrenoso, Acne (PAPA) e outras doenças relacionadas** 47
Luciana Martins de Carvalho • Virgínia Paes Leme Ferriani

Capítulo 7 | **Síndromes Associadas ao Gene NOD2 (Síndrome de Blau e Sarcoidose de Início Precoce)** 57
Danilo Gois Gonçalves • Mariana Fernandes Mousinho • Leonardo Oliveira Mendonça

Capítulo 8 | Síndrome Associada a Mutações no Gene NLRP1 (NAIAD) 63
Jaqueline Cubo Brandão • Francine Albino Zanetti • Leonardo Oliveira Mendonça

Capítulo 9 | Síndromes Associadas ao Gene NLRC4 69
Leonardo Oliveira Mendonça

Seção 2
Proteossomopatias

Capítulo 10 | Síndrome CANDLE 75
Bruna Gehlen • Dewton de Moraes Vasconcelos • Leonardo Oliveira Mendonça

Capítulo 11 | Síndrome Nakajo-Nishimura ou Síndrome Autoinflamatória Japonesa com Lipodistrofia (JASL) 83
Melissa Mariti Fraga • Priscilla Rios Cordeiro Macedo

Capítulo 12 | Síndrome SAVI 93
Maria Teresa Terreri • Daniela Gerent Petry Piotto

Capítulo 13 | Síndrome COPA 101
Julia Oliveira Vieira Basili • Leonardo Oliveira Mendonça • Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi

Capítulo 14 | Síndrome de Aicardi Goutieres (AGS) 111
Ekaterini Goudouris • Maria Vitoria Pádua de Quintero

Seção 3
Relopatias, Imunoactinopatias e Proteino-Actinopatias

Capítulo 15 | Behçet-Símile e Formas Monogênicas 119
Patrícia Pontes Aires • Sandro Félix Perazzio

Capítulo 16 | Síndrome de Majeed 125
Henrikki Gomes Antila • Ana Clara Ribeiro

Capítulo 17 | Síndrome DITRA 131
Mayra Ianhez • Grazielly de Fátima Pereira

Capítulo 18 | **Síndrome Associada ao CARD-14 (CAMPS)** 137
Jaqueline Cubo Brandão • Izelda Maria Carvalho Costa • Márcia Carolline dos Santos Sousa

Capítulo 19 | **Síndrome de Schnitzler** 145
Mariele Morandin Lopes • Ricardo Krieger Azzolini

Capítulo 20 | **Osteomielite Crônica não Bacteriana** 153
Rina Dalva Neubarth Giorgi • Nafice Costa Araújo • Ana Clara Ribeiro

Capítulo 21 | **Doenças Inflamatórias Intestinais de Início Muito Precoce** 163
Ricardo Katsuya Toma • Daniel Machado Baptista • Adriana Ribas Andrade

Capítulo 22 | **Síndrome SIFD (Anemia Sideroblástica, Deficiência de Célula B, Febres Periódicas e Atraso de Neurodesenvolvimento)** 173
Izelda Maria Carvalho Costa • Alex Prado • Márcia Carolline dos Santos Sousa

Capítulo 23 | **Síndromes com Imunodeficiência** 181
Cristina Maria Kokron • Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

Capítulo 24 | **Doenças Associadas a CTLA-4 e LRBA (CHAI e LATAIE)** 185
Maria Andreina Cabrera Dominguez • Leonardo Oliveira Mendonça

Seção 4

Particularidades nas Doenças Autoinflamatórias

Capítulo 25 | **Amiloidose AA** 193
Roberta Shcolnik Szor • Gracia Aparecida Martinez

Capítulo 26 | **Síndrome de Ativação Macrofágica** 199
Ana Paula Beltran Moschione Castro • Juliana Folloni Fernandes • Mayra de Barros Dorna

Capítulo 27 | **Dor Crônica nas Doenças Autoinflamatórias** 207
Elisabete Castelon Konkiewitz • Camila Hobi Moreira

Capítulo 28 | **O Papel Imunológico da Vitamina D** 215
Paula Lazaretti Morato Castro • Gustavo Kendy Camargo Koga • Marise Lazaretti Castro

Índice Remissivo 231