

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de
Pediatria no contexto do 17º Congresso
Nacional de Pediatria, para seu uso pessoal,
tal como submetido pelo autor

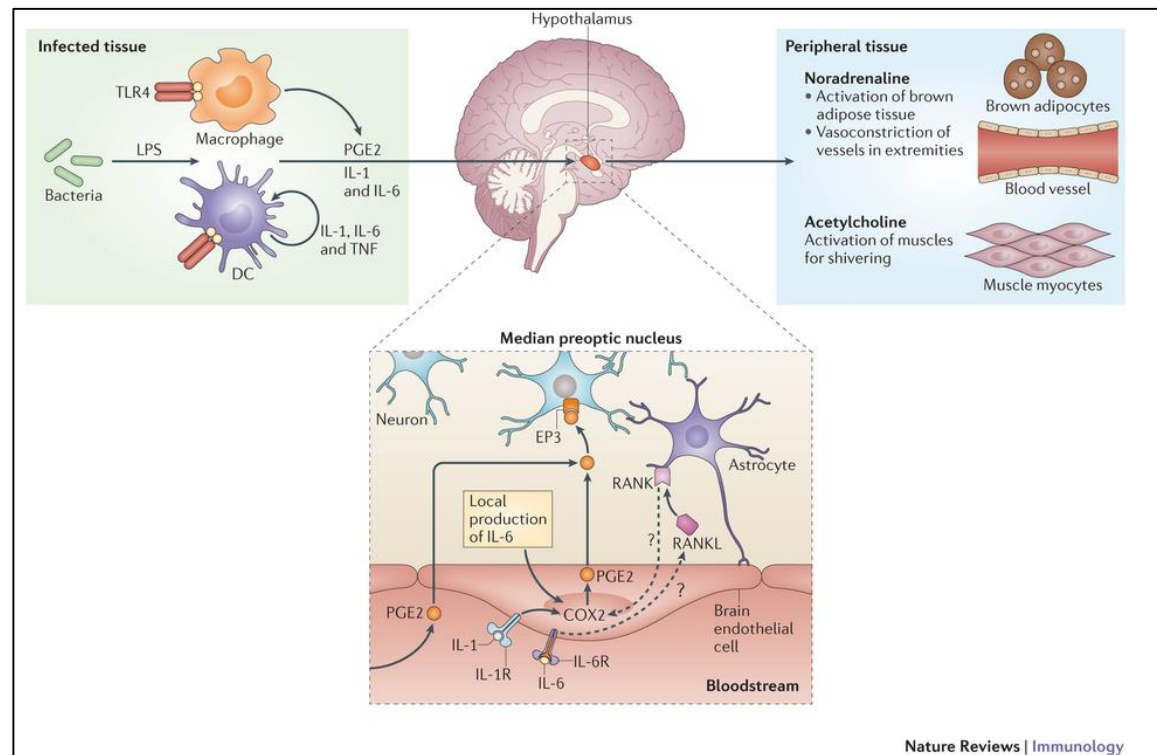
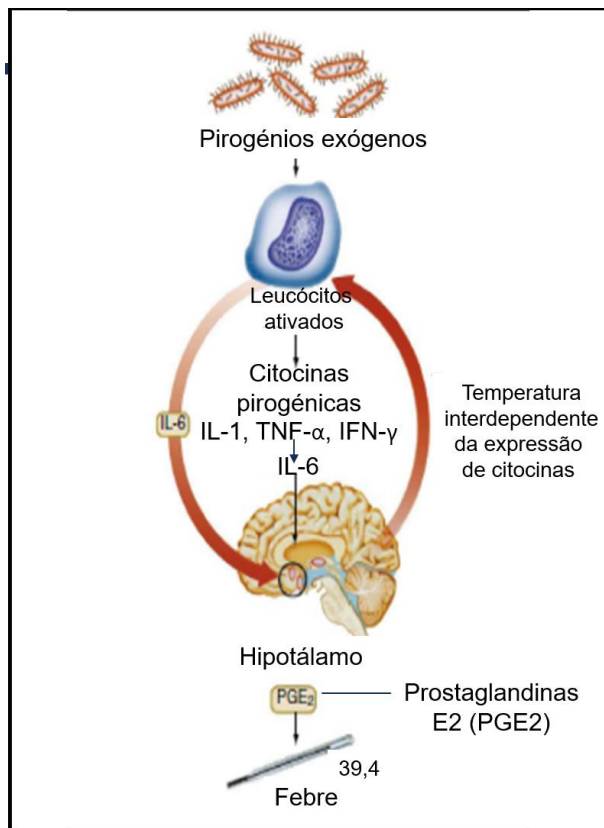
© 2016 pelo autor

Síndrome Febril Indeterminado: Causas Reumatológicas

Paula Estanqueiro

Unidade Reumatologia Pediátrica
Hospital Pediátrico, CHUC – Coimbra

- A febre é uma reação fisiológica complexa que reflete um **mecanismo adaptativo** dos organismos aos pirogénios endógenos e exógenos, e promove as respostas protetoras do hospedeiro.



A REACÇÃO DE FASE AGUDA (RFA)

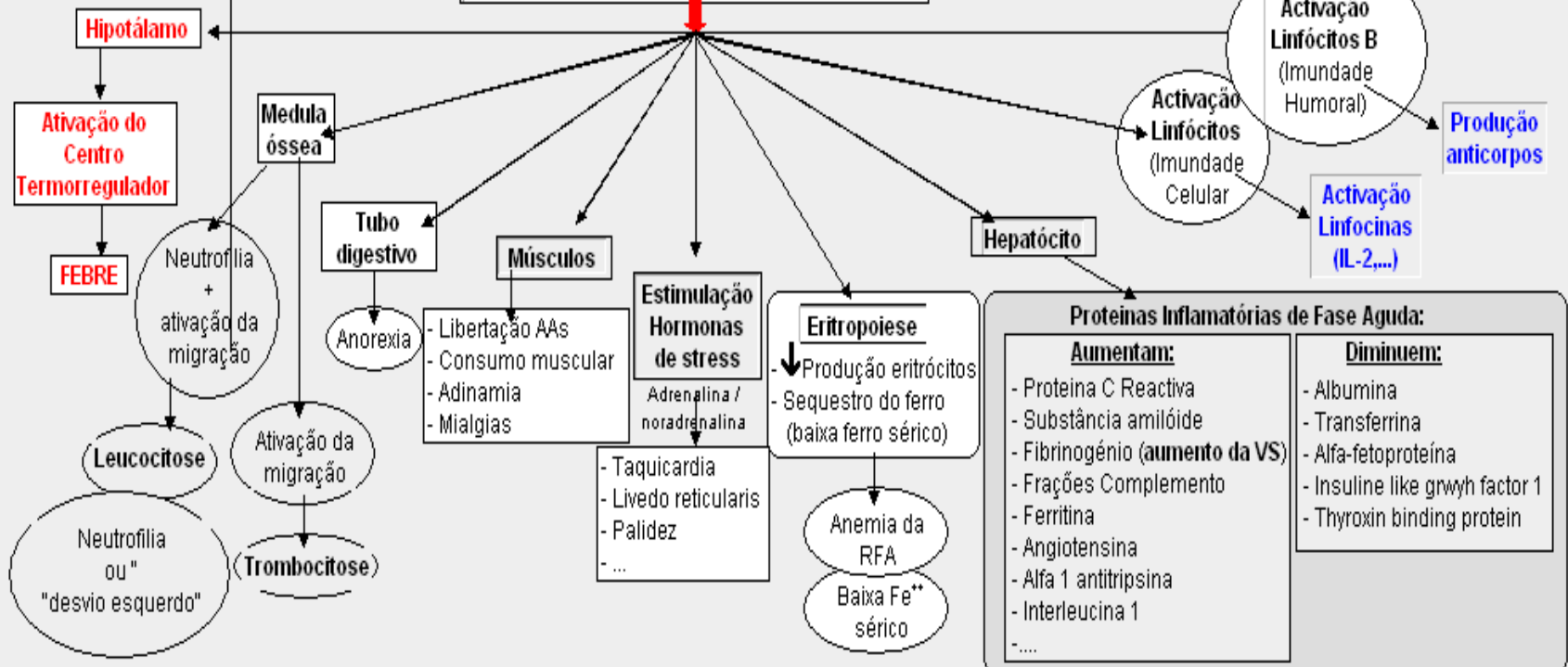
Infeção por Vírus, Bactérias, Parasitas, Fungos
Toxinas (bactérias, outras toxinas),
Imunocomplexos Circulantes, Processos Autoinflamatórios,
Inflamação várias, Traumatismos, Cirurgias

(tudo o que desencadeia destruição celular)

Ativação da Imunidade Inata (Leucócitos, Fagócitos,...)

Pirógenos Endógenos (mediadores celulares)
(IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ)

Citocinas
pirogénicas
+
Mecanismos
Imunes
Neurológicos
Endócrinos



- A causa mais frequente de febre na criança é a **infecção**, a maioria das vezes de etiologia vírica e duração autolimitada.
- Quando a febre é **prolongada** ou **recorrente**, o diagnóstico diferencial abrange:
 - **infecções ocultas ou raras**
 - **doenças inflamatórias e autoimunes**
 - **neoplasias.**

O que é o **síndrome febril indeterminado?**



O que é a **febre prolongada?**

- O termo ***febre de origem desconhecida*** ou ***síndrome febril indeterminado*** tem tido diversas definições na literatura, com uma duração da febre **entre 5 e 21 dias**.
- *Petersdorf e Beeson* propuseram o termo ***febre de origem desconhecida*** em 1961, à doença febril com:
 - temperaturas persistentes ou recorrentes $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ durante **≥ 3 semanas**
 - que permanece inexplicada após 1 semana de avaliação em internamento.

- *Lorin e Feigin* definiram **febre de origem desconhecida** como uma doença febril com pelo menos **8 dias** de duração, na qual o diagnóstico não é claro após uma avaliação inicial quer em ambulatório ou em meio hospitalar.
- A maioria dos síndromes febris indeterminados são causados por **doenças comuns** com **manifestações atípicas**, e não por doenças raras.

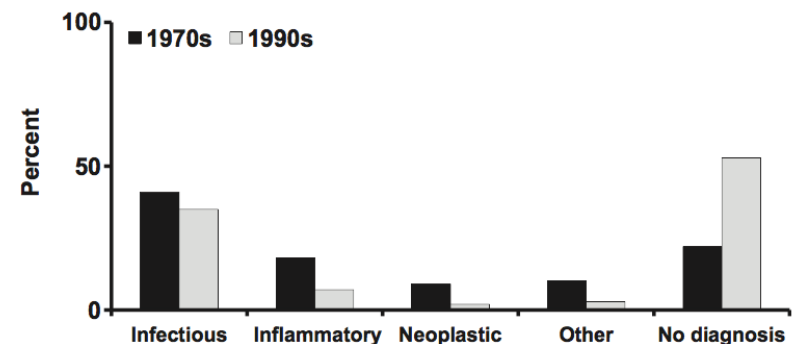
- A definição de febre também tem variado, mas a maioria dos estudos recentes uma temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ou $38,5^{\circ}\text{C}$.

Table 1 Defining fever of unknown origin in children.

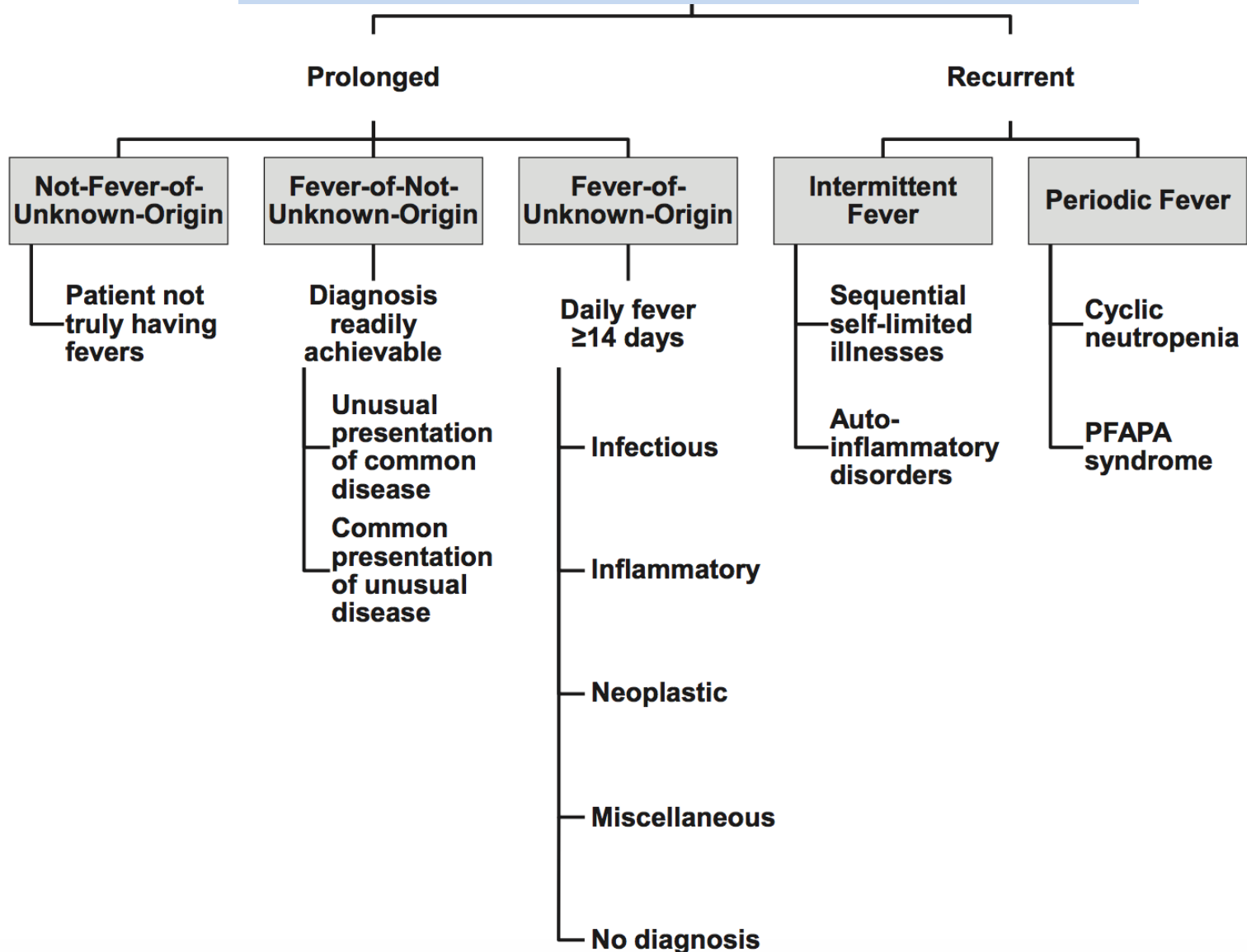
Reference (year)	Temperature ($\geq$)		Method	Frequency	Duration
	$^{\circ}\text{F}$	$^{\circ}\text{C}$			
McClung (1972)	102.1	38.9	Rectal	Multiple occasions	Outpatients: 3 weeks Inpatients: 1 week
Pizzo (1975)	101.4	38.6	Rectal	≥ 5 occasions	2 weeks
Lohr (1977)	101.1	38.4	Not specified	Multiple occasions	Outpatients: 3 weeks Inpatients: 1 week
Steele (1991)	100.5	38.1	Oral or rectal	≥ 2 occasions per week	3 weeks ^a
Jacobs (1998)	100.5	38.1	Core temperature	≥ 1 occasion every day	≥ 14 days

^a Normal urinalysis and chest X-ray required.

- **Febre prolongada:** doença febril em que a duração da febre é **maior do que o esperado para o diagnóstico clínico** (ex, >10 dias para uma infecção vírica do trato respiratório superior; >3 semanas para uma mononucleose).
- Cerca de metade das crianças com febre prolongada terão uma doença autolimitada; a outra metade terão uma etiologia infecciosa, inflamatória ou neoplásica.



Síndrome febril indeterminado



Síndrome febril indeterminado – causas comuns

Bacterial		Oncologic
Abscess	Osteomyelitis	Leukemia
<i>Bartonella</i>	Pyelonephritis	Lymphoma
Brucellosis	Rat-bite fever	Langerhans cell histiocytosis
Endocarditis	Salmonellosis	Neuroblastoma
Leptospirosis	Tuberculosis	Hemophagocytic lymphohistiocytosis
Mastoiditis	Tularemia	
<i>Mycoplasma</i>	Nontuberculous mycobacteria	
Viral		
Adenovirus	Hepatitis viruses	Behçet
Arbovirus	Herpes simplex virus	Inflam
Cytomegalovirus	Picornavirus	Hyperth
Enterovirus	Human immunodeficiency virus	Granulo
Epstein-Barr virus		Juvenile
		Kawasa
Other Infectious		
Blastomycosis	Malaria	Diabete
<i>Cryptosporidium</i>	Psittacosis	Drug fe
Ehrlichiosis	Q fever	Factitio
Histoplasmosis	Toxoplasmosis	Familia
Leishmaniasis	Visceral larva migrans	Periodi
Lymphogranuloma venereum	Rocky Mountain spotted fever	

Causas reumatológicas

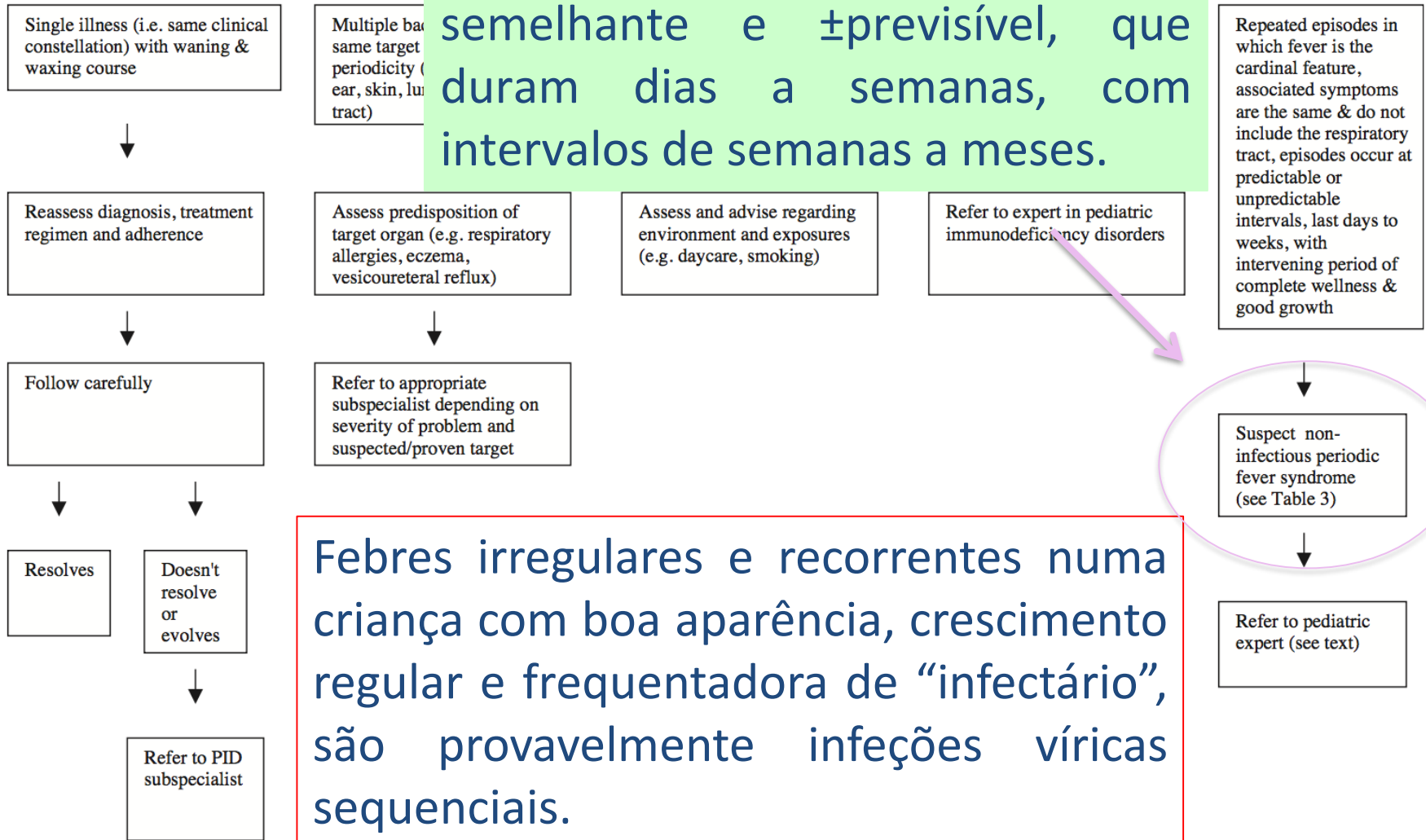
- Artrite idiopática juvenil
- Lúpus eritematoso sistémico
- Dermatomiosite juvenil
- Doença de Kawasaki
- Doença de Behçet
- Poliarterite nodosa
- Granulomatose eosinofílica com poliangeíte
- Sarcoidose

- **Febre recorrente:** uma doença febril na qual a febre e outros sinais e sintomas diminuem e aumentam (por vezes em relação com a descontinuação da antibioterapia).

Ou

- Infecções febris repetidas não relacionadas do mesmo sistema orgânico (ex, vias respiratórias, trato urinário).
- Doenças múltiplas que ocorrem em intervalos irregulares, envolvendo diferentes sistemas orgânicos nos quais a febre é um componente variável.

Episódios recorrentes de febre (achado cardinal) e outros sintomas associados, de forma semelhante e $\pm$ previsível, que duram dias a semanas, com intervalos de semanas a meses.



- As **doenças autoinflamatórias monogénicas** devem ser consideradas nas crianças com **febre recorrente** e **aumento dos reagentes de fase aguda** inexplicados por infeções,

associados a sintomas episódicos em **vários sistemas**, particularmente na pele, musculoesquelético, gastrointestinal, olhos, tórax, e SNC.

- Uma história familiar com surdez de início precoce, insuficiência renal ou **amiloidose** devem aumentar a suspeição destas doenças.

Síndromes Autoinflamatórias

Síndromes Febris Monogénicos

- Febre Mediterrânica Familiar (FMF)
- Síndrome Periódico Associado ao Receptor TNF
- Síndromes Periódicos Associados à Criopirina (CAPS)
- Deficiência Mevalonato Quinase/S. HiperIgD
- Síndrome Periódico associado NALP12

Síndromes Febris Poligénicos/Idiopáticos

- AIJ-Sistémica/Doença de Still
- Periodic Fever Aphthous Stomatitis Pharyngitis and Adenitis (PFAPA)

Doenças Granulomatosas:

- Síndrome Blau/Sarcoidose de Início Precoce
- Doença de Chron

Piogénicos

- Osteomielite Crónica Não Bacteriana (CNO/SAPHO,
- Deficiência Receptor Antagonista IL1 (DIRA)
- S Majeed
- Síndrome Artrite Piogénica Pioderma Gangrenosum e Acne (PAPA)

Associados ao imunoproteossoma

- Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome (CANDLE)
- Nakajo-Nishimura Syndrome (NNS)
- Joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome (JMPS)

Síndromes com exantema cutâneo pustular sem envolvimento de órgão

- CARD14-mediated pustular psoriasis (CAMPS)
- IL-36 receptor antagonist deficiency (DITRA)

Síndromes Vasculíticas

- Deficiência ADA2

Síndromes com Hemofagocitose

- Autoinflammation with infantile enterocolitis-AIEC

Síndromes com imunodeficiência e/ou imunodesregulação

- Autoinflammation and PLCG2-Associated Antibody Deficiency, and Immune Dysregulation (PLAID)
- PLCG2-Associated Antibody Deficiency, and Immune Dysregulation (APLAID)
- HOIL 1 Deficiency
- Sideroblastic anemia with B-cell immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay (SIFD)

Interferonopatias

- STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)
- Síndrome Aicardi- Gutierrez

...(PASH, PAPASH, AH20...)

- A abordagem diagnóstica numa criança com febre prolongada ou recorrente, requer uma entrevista extensiva, repetitiva, com atenção aos detalhes da história e pormenores do exame objetivo.

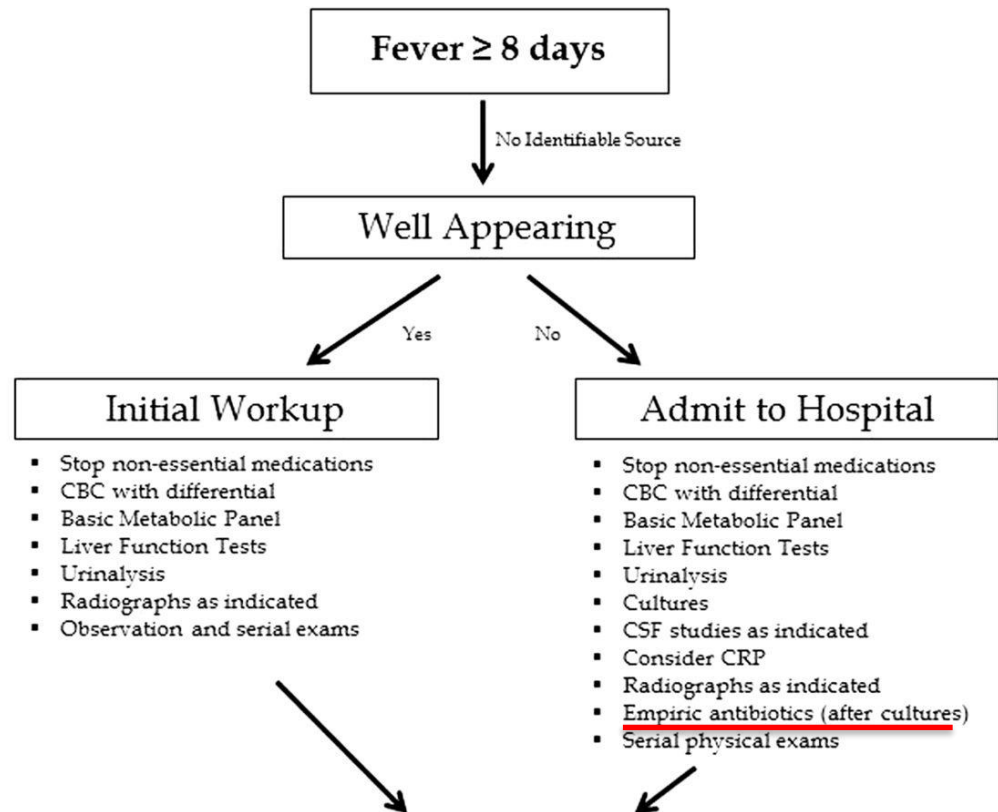
- Duração e padrão da febre
- Sinais e sintomas acompanhantes – exantemas, aftas, artrite, adenopatias, visceromegalias, dor óssea
- Exposições ambientais
- História familiar

- A abordagem diagnóstica numa criança com febre prolongada ou recorrente, requer uma entrevista extensiva, repetitiva, com atenção aos detalhes da história e pormenores do exame objetivo.
- Avaliação do crescimento
 - Exame geral – incluir mucosas, pulsos arteriais, sopros
 - Exame de órgão
 - Não esquecer exame musculoesquelético

- Os diagnósticos considerados são **suportados ou excluídos** com a ajuda de exames laboratoriais e/ou imagiológicos.
- Os exames laboratoriais **raramente estabelecem um diagnóstico não esperado.**
- Podem confirmar um diagnóstico, ou estabelecer a “saúde” de sistemas orgânicos major.

*Hemograma, contagem diferencial, esfregaço
*VS, pCr
*TGO, TGP, LDH e ácido úrico
*Hemocultura e urocultura
*Radiografia tórax

Serologias
Ecografia cardíaca
Ecografia abdominal



O uso empírico de antibióticos pode atrasar o diagnóstico de causas infecciosas como endocardite, osteomielite ou abscessos.

Fever $\geq$ 8 days

No Identifiable Source

Well Appearing

Yes

No

Initial Workup

- Stop non-essential medications
- CBC with differential
- Basic Metabolic Panel
- Liver Function Tests
- Urinalysis
- Radiographs as indicated
- Observation and serial exams

Admit to Hospital

- Stop non-essential medications
- CBC with differential
- Basic Metabolic Panel
- Liver Function Tests
- Urinalysis
- Cultures
- CSF studies as indicated
- Consider CRP
- Radiographs as indicated
- Empiric antibiotics (after cultures)
- Serial physical exams

Source Identified or
Fever Resolution

Treat Source

Yes

No

*Hemograma, contagem diferencial, esfregaço

*VS, pCr

*TGO, TGP, LDH e ácido úrico

*Hemocultura e urocultura

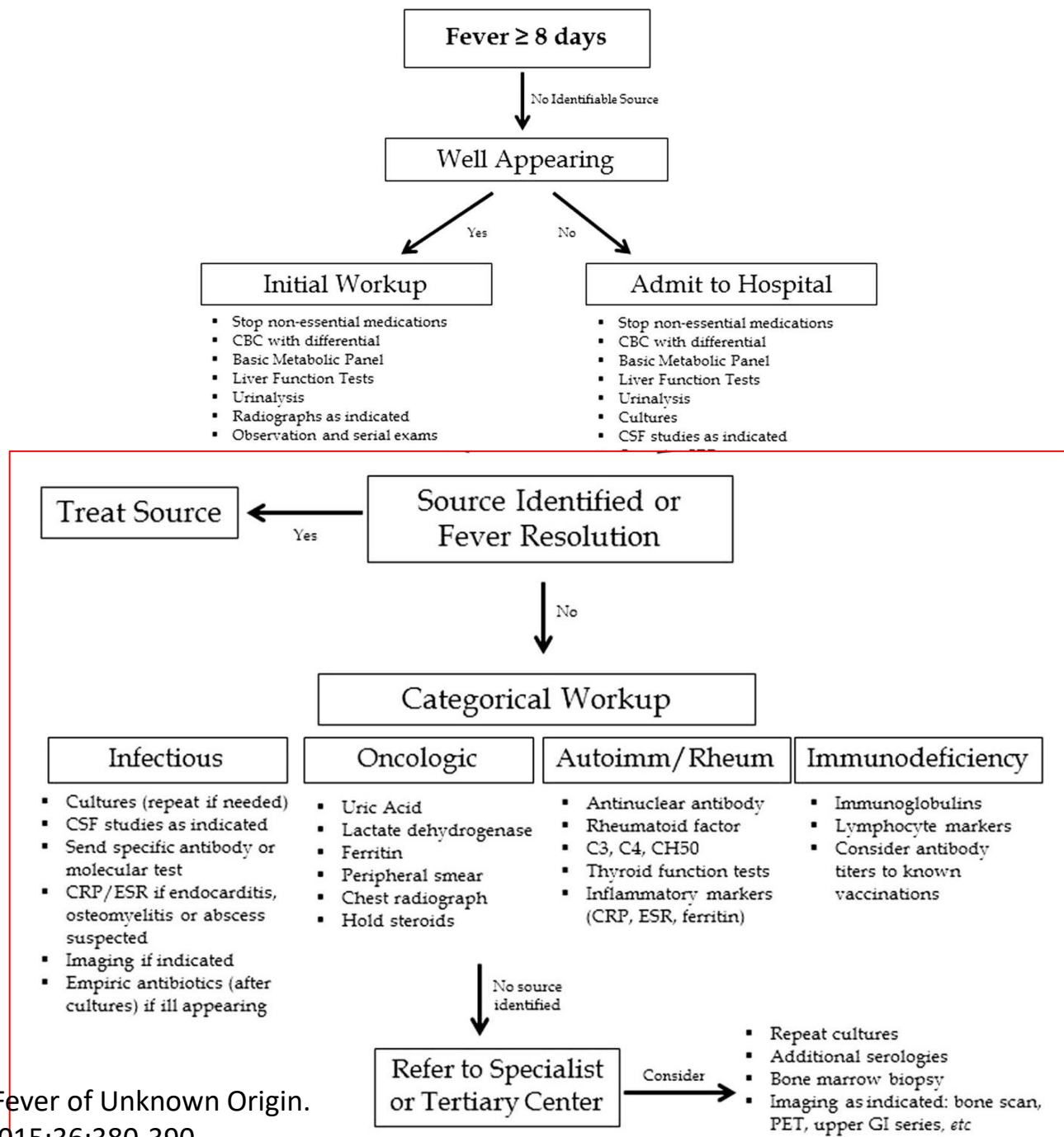
*Radiografia tórax

Serologias

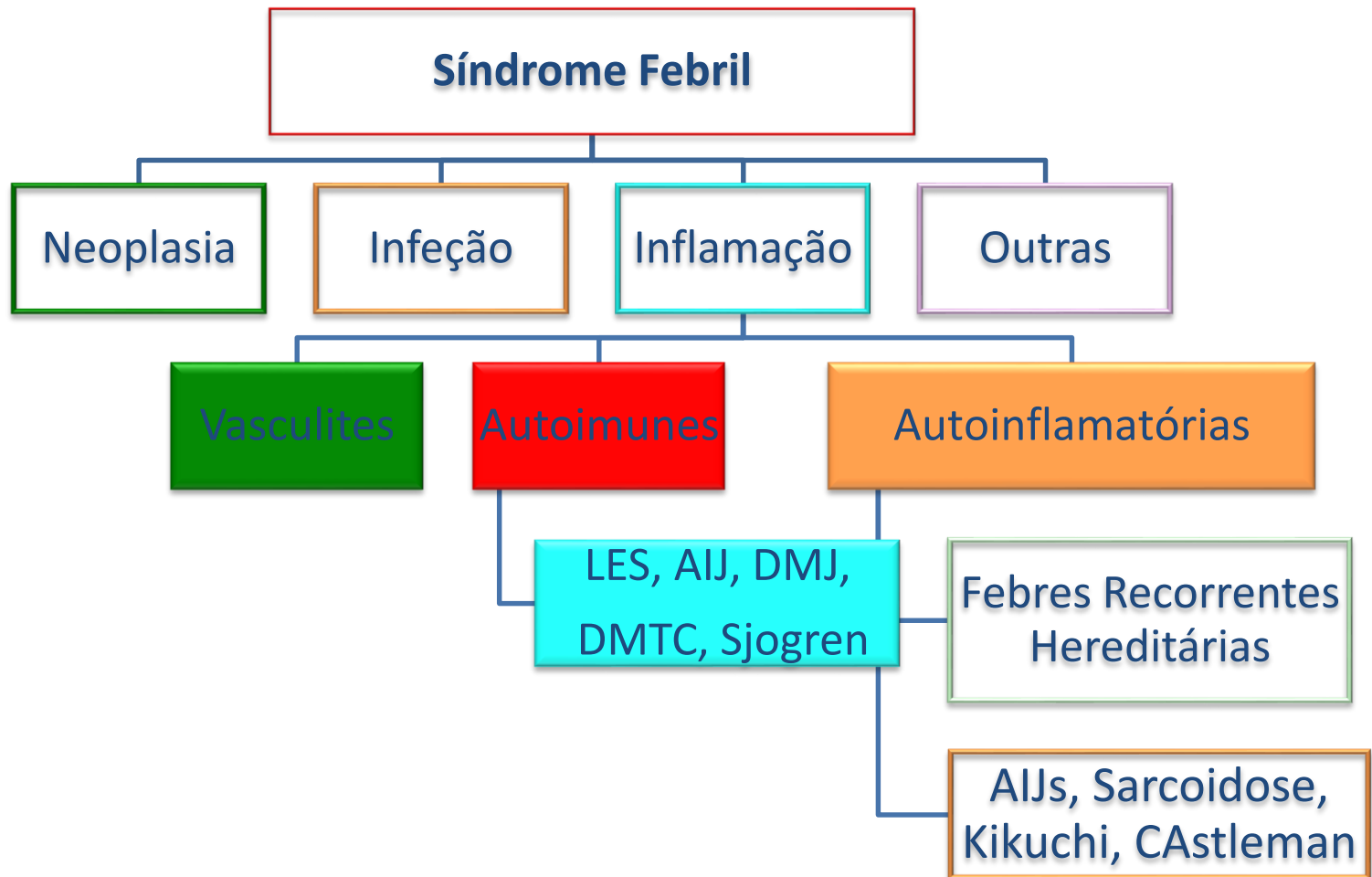
Ecografia cardíaca

Ecografia abdominal

- Reavaliação da história
- Confirmação dos sintomas
- Novos sinais e sintomas
- Exame físico seriado

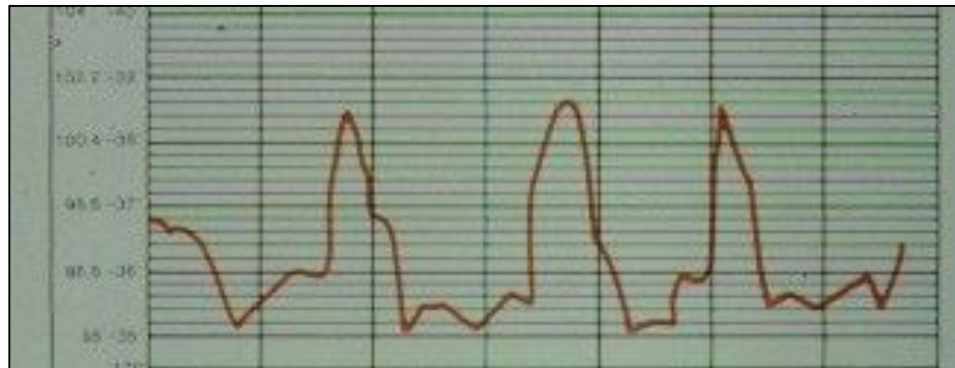


Test	Diagnosis	Reason for suspicion
Infectious diseases		
Tuberculin skin test, IGRA	Tuberculosis	Exposure to active case, homeless shelter, travel, immigration
<i>Histoplasma</i> serology	Histoplasmosis	Residence in Ohio Valley, bird exposures
EBV serology	EBV infection	Fatigue, lymphadenopathy, cytopenias, elevated transaminases
<i>Bartonella</i> serology	Cat scratch disease	Exposure to kittens, chronic granulomatous papule
<i>Brucella</i> serology	Brucellosis	Consumption of unpasteurized milk products
<i>Toxoplasma</i> serology	Toxoplasmosis	Exposure to cats, consumption of poorly cooked meat
<i>Francisella</i> serology	Tularemia	Tick bite with eschar, rabbit hunting
HIV Ab/Ag or PCR	HIV infection	Sexually active, mononucleosis-like illness, cytopenias
Stool culture for <i>Salmonella</i>	Typhoid fever	Travel to developing country, hepatosplenomegaly, rose spots
Autoimmune/autoinflammatory		
Antinuclear Ab, RF, C3, C4, slit lamp exam	Various rheumatologic diseases	Rash, arthritis, cytopenias, renal dysfunction, acute phase reaction
ASO, anti-DNAse-B Ab	Rheumatic fever	Migratory polyarthritis, erythema marginatum, heart murmur
Malignancy		
Flow cytometry, LDH, UA, bone marrow aspirate	Leukemia/lymphoma, various malignancies	Fatigue, bruising, bleeding, lymphadenopathy, weight loss, cytopenias
Catecholamine screen, mIBG scan	Neuroblastoma	Opsoclonus—myoclonus, diarrhea
CT, PET	Solid tumors/lymphoma	Localizing symptoms
Miscellaneous		
Thyroid function profile	Hyperthyroidism	Nervousness, irritability, tachycardia, tremors
Sinus CT	Sinusitis	Headache, congestion
Echocardiogram	Endocarditis	Fatigue, murmur, splenomegaly, hematuria, thrombocytopenia
Endoscopy	IBD	Loose stools, weight loss, acute phase reaction, anemia
Abdominal U/S or CT	Abdominal abscess	Abdominal discomfort
Bone scan	Osteomyelitis	Musculoskeletal complaints



- A febre é relativamente comum nas doenças reumáticas devido à presença dos mediadores inflamatórios que funcionam como pirogénios endógenos.
- Entre as doenças reumáticas, classicamente os melhores exemplos de febre prolongada são **a forma sistémica da artrite idiopática juvenil** (*doença de Still*) e o **lúpus eritematoso sistémico juvenil**.

Artrite Idiopática Juvenil Sistémica



ILAR classification of JIA subtypes

Oligoarticular	1–4 joints affected in the first 6 months of the disease Subdivided into persistent
----------------	--

Artrite idiopática juvenil, forma sistémica (AIJs):

Artrite com ou precedida de **febre** > 2 semanas, diária pelo menos 3 dias consecutivos, acompanhada de pelo menos 1:

- **rash** eritematoso evanescente
- **linfadenopatia** generalizada
- **hepatomegalia** e/ou **esplenomegalia**
- **serosite.**

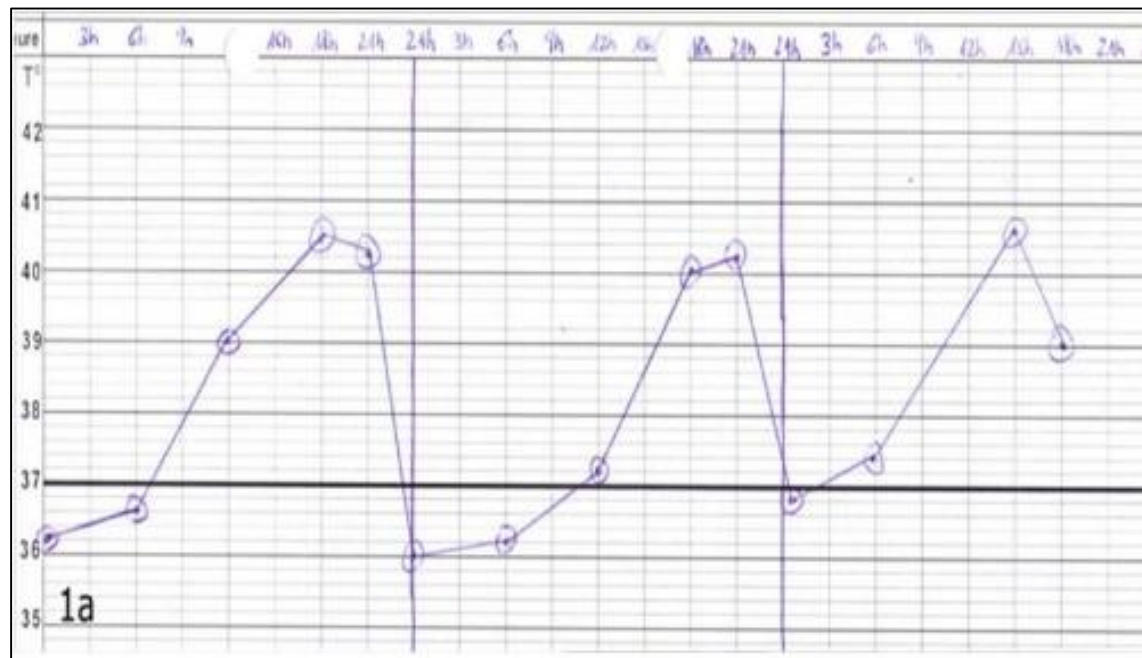
Systemic arthritis	disease in 1st degree relative Arthritis with or preceded by daily fever
--------------------	---

A AIJs é o modelo de doença reumática febril.

Other undifferentiated arthritis	hepatomegaly or splenomegaly or both, serositis.
----------------------------------	--

- Existe uma grande variabilidade na gravidade dos sintomas, desde **febre e rash** com 2-3 semanas seguido por artrite ligeira, até ao aparecimento simultâneo de todos os sintomas.
- Sintomas acompanhantes:
 - **Cefaleias** (por vezes com meningismo)
 - **Artralgias, mialgias**
 - **Dor abdominal** da serosite, que pode simular um abdómen agudo
 - **Dispneia ou dor torácica** em decúbito que indica pericardite, e também toracalgia aguda de pleurite.

- A febre tipicamente é quotidiana, com 1-2 picos/dia, >39°C, vespertina, com duração >2 semanas.



- No pico febril é frequente a criança ter mau estado geral e ficar irritada, mas recupera na apirexia.

- O exantema é maculopapular, rosado, evanescente, e desaparece na defervescência.
- Localiza-se no tronco e membros, mas pode ser generalizado e migratório.
- Em 5-10% dos casos é pruriginoso.



A artrite pode ser precedida pela febre e outras manifestações sistêmicas dias ou meses.

Febre

Exantema evanescente

Adenomegalias

Oligoartrite

Tumefação e flexo do joelho esquerdo



- O envolvimento pode ser oligo ou poliarticular.
- Os punhos, joelhos e tornozelos são as articulações mais frequentemente envolvidas.
- Pode também haver artrite cervical, das temporomandibulares (muitas vezes assintomática), e das coxofemorais (pode ser bilateral e destrutiva).
- Em 1/3 a 1/2 dos doentes ocorre artrite crónica progressiva, com envolvimento poliarticular na maioria dos casos.

♂, 5,5 A

- SFP - 65 dias febre
- Anemia doenças crônicas
- Leucocitose > 20.000
- VS 112
- Artralgias
- Artrite punho direito

Posteriormente → pericardite recorrente

- A serosite mais frequente é a pericardite. Pode manifestar-se com taquicardia, dispneia ou atrito.

- A pleurite assintomática e o derrame pleural podem associar-se ou manifestar-se independentemente da pericardite.

A peritonite é uma manifestação rara.



- Febre D13 + 2 episódios de exantema transitório
- Rigidez nuca com LCR normal
- Peritonite

- A AIJs é primariamente uma doença autoinflamatória que envolve a ativação do sistema imune inato.
- O diagnóstico é clínico...

...mas, pode ser difícil de diagnosticar devido à falta de biomarcadores específicos, apresentação variável, e sobreposição de sintomas com outras doenças.

Várias doenças podem simular a AIJs...

A associação de

- **artrite +**
 - **padrão clássico de febre +**
 - **rash evanescente**
- sugerem o diagnóstico.

Condition	Differentiating features from sJIA
Infections	Positive cultures/serologic tests, continuous fever and rash
Leukemia	Nonquotidian fevers, bone and night pain, constantly systemically unwell, purpura, elevated uric acid and lactate dehydrogenase levels
Neuroblastoma	Nonquotidian fevers, constantly systemically unwell
NOMID/CINCA	Fixed rash, undulating fevers, neurologic complications, bone abnormalities
Kawasaki disease	Fixed rash, mucocutaneous symptoms, coronary artery dilatation and aneurysms
Other primary vasculitis	Undulating fevers, fixed and painful rashes or purpura, systemically ill constantly, renal involvement
SLE	Constant fevers, positive ANA and specific autoantibodies, low complement levels, low CRP, cytopenias, other organs involved

NOMID neonatal onset multisystem inflammatory disease, *CINCA* chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome, *SLE* systemic lupus erythematosus

- Não existem testes específicos para a AIJs, mas há padrões laboratoriais sugestivos: **elevação da pCr, VS, neutrofilia, trombocitose e anemia.**
- Níveis de **ferritina** estão frequentemente elevados, especialmente elevados no síndrome de ativação macrofágico.
- **Não há autoanticorpos ou fator reumatóide.**

Síndrome de Ativação Macrofágica

- É uma doença rara e potencialmente fatal, associada às doenças reumáticas crónicas, em especial à AIJs.
- Inclui-se no grupo das **formas secundárias de linfohistiocitose hemofagocítica**, cujas outras causas podem ser as doenças linfoproliferativas e infeções.
- Há ativação e proliferação dos linfócitos T e macrófagos que fagocitam os eritrócitos, leucócitos e plaquetas, com hipersecreção maciça de citocinas pró-inflamatórias.

- As manifestações clínicas e laboratoriais mais importantes são:
 - febre
 - esplenomegália
 - hemorragias
 - disfunção hepática, hipoalbuminemia
 - citopenias, hipofibrinogênemia
 - hipertrigliceridemia
 - hiperferritinemia.

D6

D10

D14

Febre

Poliartrite migratória → artrite tibiotársica esq

Sopro I/VI

Exantema evanescente

Hb **9,9** g/dl

Leuc **20400**/mm³ (N 80%)

Plaq 322000/mm³

ESP sem blastos

pCr 5,8 mg/dl

VS **86** mm/h

Hemocultura neg

Urocultura neg

Rad tórax normal

Mantoux neg

Eco abdominal normal

Ecocardiograma normal

D10

D14

D19

D24

Febre

Artrite tibiotársica esq

Exantema evanescente

AIJs → AINEs

Hb 10,1 g/dl

Leuc 24500/mm³

Plaq 386000/mm³

pCr **6,2** mg/dl

VS **103** mm/h

Síndrome de Ativação Macrofágica



D24

Febre, exantema fixo generalizado
Agravamento do estado geral, sonolência, vômitos
Esplenomegalia

Hb 8,9 g/dl

Leuc 13200/mm³

Plq 220000/mm³

pCr 9,2 mg/dl

VS 68 mm/h

Na 134 mmol/l

U 32 mg/dl, cr 0,5 mg/dl

PrT 68 g/l, alb 36 g/l

Brb 15 mmol/l

TGO 1803 UI/L, TGP 841 UI/L

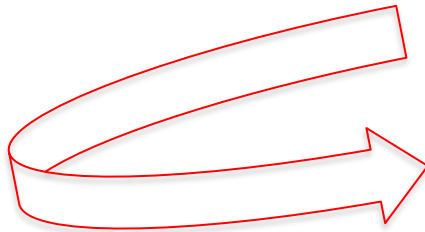
LDH 3825 UI/L

CPK 43 UI/L

D26

Febre
Exantema fixo generalizado
Esplenomegalia

Convulsão TCG → coma



TC c/e normal
EEG - encefalopatia grau IV

D26



Hb **7,6** g/dl

Leuc **4600**/mm³

Plq **47000**/mm³

VS 35 mm/h

TP incoagulável

aPTT 104 (28)

Fibrinogénio 85 mg/dl

Na 136 mmol/l

TGO **10138** UI/L

TGP **2900** UI/L

LDH **11066** UI/L

Amónia **292** umol/l

Brb total 67,9 mmol/l

TGs 3,5 mmol/l

Ferritina 3000 ng/ml

Medulograma: *“Hiperplasia eritroide com hipoplasia mielóide e ninhos de histiócitos com material fagocitado”.*

♀, 10 A

♂, 6 A

Lupus Eritematoso Sistémico



♀, 11 A

♂, 16 A

- O lúpus eritematoso sistémico (LES) é o protótipo da doença autoimune, com produção de autoanticorpos.
- 10-20% dos casos têm início em idade pediátrica.
- Em 1872, Kaposi descreveu o LES com febre e uma erupção cutânea erisipela-*like*.
- A febre é uma **manifestação de atividade** do LES, mas não esquecer que pode também indicar uma **infecção oculta** numa população altamente suscetível.

- O diagnóstico baseia-se na presença de um **envolvimento multissistémico** com alterações laboratoriais compatíveis.
- As manifestações sistémicas, quer no **diagnóstico** quer durante as **exacerbações** da doença, incluem frequentemente sintomas constitucionais como a **febre, anorexia, emagrecimento e astenia**.
- A febre geralmente é intermitente, acompanhando os “flares” da doença ou contínua de **baixa intensidade**, sendo raros os padrões com picos persistentes como na AIJs.



As erupções da pele e mucosas compreendem
4 dos critérios de classificação.

1997 ACR criteria

Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences
Discoid rash	Erythematous circular raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur
Photosensitivity	Exposure to ultraviolet light causes rash
Oral ulcers	Includes oral and nasopharyngeal ulcers, observed by physician
Arthritis	Nonerosive arthritis of two or more peripheral joints, with tenderness, swelling, or effusion
Serositis	Pleuritis or pericarditis documented by ECG or rub or evidence of effusion
Renal disorder	Proteinuria >0.5 g/d or 3+, or cellular casts
Neurologic disorder	Seizures or psychosis without other causes
Hematologic disorder	Hemolytic anemia or leukopenia (<4000/L) or lymphopenia (<1500/L) or thrombocytopenia(<100,000/L) in the absence of offending drugs
Immunologic disorder	Anti-dsDNA, anti-Sm, and/or anti-phospholipid
Antinuclear antibodies	An abnormal titer of ANA by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time in the absence of drugs known to induce ANAs

If 4 of these criteria, well documented, are present at any time in a patient's history, the diagnosis is likely to be SLE

SLICC[†] Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

Requirements: ≥ 4 criteria (at least 1 clinical and 1 laboratory criteria)
OR biopsy-proven lupus nephritis with positive ANA or Anti-DNA

Clinical Criteria

1. Acute Cutaneous Lupus*
2. Chronic Cutaneous Lupus*
3. Oral or nasal ulcers *
4. Non-scarring alopecia
5. Arthritis *
6. Serositis *
7. Renal *
8. Neurologic *
9. Hemolytic anemia
10. Leukopenia *
11. Thrombocytopenia ($<100,000/\text{mm}^3$)

Immunologic Criteria

1. ANA
2. Anti-DNA
3. Anti-Sm
4. Antiphospholipid Ab *
5. Low complement (C3, C4, CH50)
6. Direct Coombs' test (do not count in the presence of hemolytic anemia)

SLICC 2012 - (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*)

Quando suspeitar de LES?

- Nas **adolescentes**, com **sintomas constitucionais** inespecíficos como **astenia**, **febre**, **mialgias**, **artralgias**.
- Achados constitucionais associados a leucopenia, particularmente **linfopenia**.
- **Trombocitopenia** idiopática, com achados constitucionais e ANAs positivos.
- Artralgias, exantema, febre, emagrecimento e **sedimento urinário ativo** na criança.
- **Doença multissistêmica** inexplicada.

- ♀, 6 anos
- **Febre, 4 semanas** de evolução, um pico diário vespertino, temp. máxima 39,3°C, sem má perfusão periférica, que cede aos antipiréticos.
- Anorexia e dor abdominal difusa, sem alterações trânsito intestinal.
- **Rash** papular eritematoso, não pruriginoso, nas **regiões malares, após passeio escolar** 3 semanas antes.

- AP: irrelevantes
- AF: mãe com lupus discóide

Hb	10
Leuc	5130 (L 1260)
Plq	337000
VS	95
PCR	0,5
TGO/TGP	154/95
DHL	806
Ck	43
Ureia/creat	N
SU	N

Radiografia tórax
 RA test negativo
 ANAs em curso
 R. Paul-Bunnet, Widal – neg

Admissão no HPC:

- Apirética. Estado geral conservado. TA 90/50 mmHg.
- Mucosas coradas e hidratadas.
- Eritema malar.
- Sem adenopatias.
- ACP - N.
- Abdómen hepatomegália 3cm, sem baço palpável.
- Rash macular eritematoso, fixo, na face interna das coxas.
- Discreta limitação dos cotovelos, sem derrame ou dor.

Rash
Fotossensibilidade

Febre 4 semanas
Anorexia
Mãe com lupus discoide

Hb	10,2
Leuc	3270 (L 1190)
Plq	318000
VS	96
PCR	0,1
TGO/TGP	200/112
DHL	806
Ck	43
Ureia/creat	N
SU	N
Coombs	positivo

- **Hipocomplementémia**
(C3 0,45, C4 0,06, CH50 10)
- **ANAs > 1:1280**, homogéneo
- **DsDNA positivo** (205)
- Hipergama policlonal
(IgG 34,4 g/L)

Dermatomiosite Juvenil



- A dermatomiosite juvenil (DMJ) é a miosite inflamatória idiopática mais frequente na criança.
- É uma vasculopatia sistêmica que envolve primariamente a pele e o músculo.
- Os sintomas constitucionais que incluem a fadiga, mal estar e febre, são comuns na fase precoce da doença.



**Exantema heliotrópico (violáceo)
sobre as pálpebras,
com ou sem edema periorbitário**





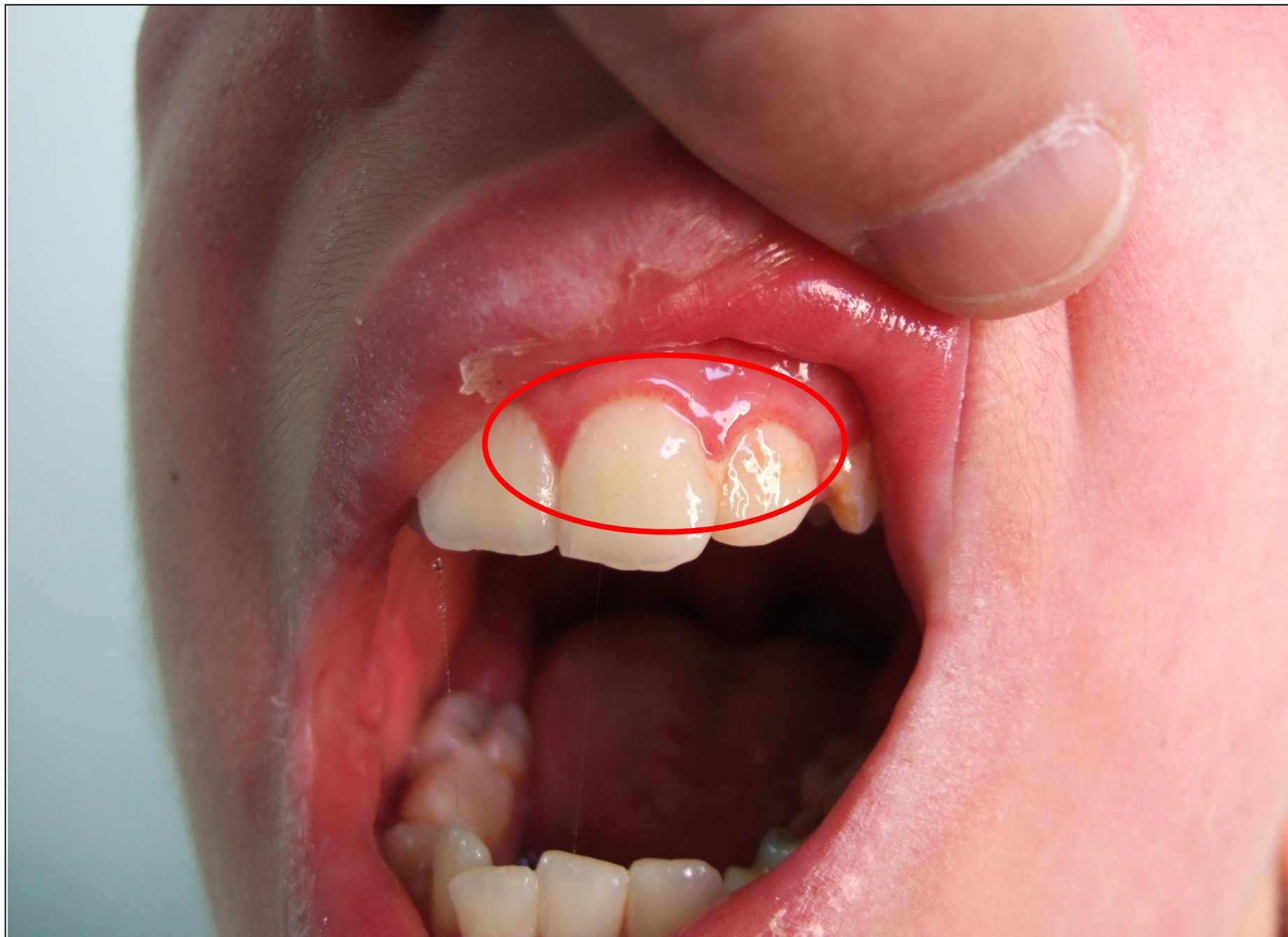
As pápulas de Gottron (pápulas eritematosas descamativas) sobre as articulações MCF e IFP.

Mas também nas superfícies extensoras
dos joelhos e cotovelos.

Rash nas superfícies extensoras





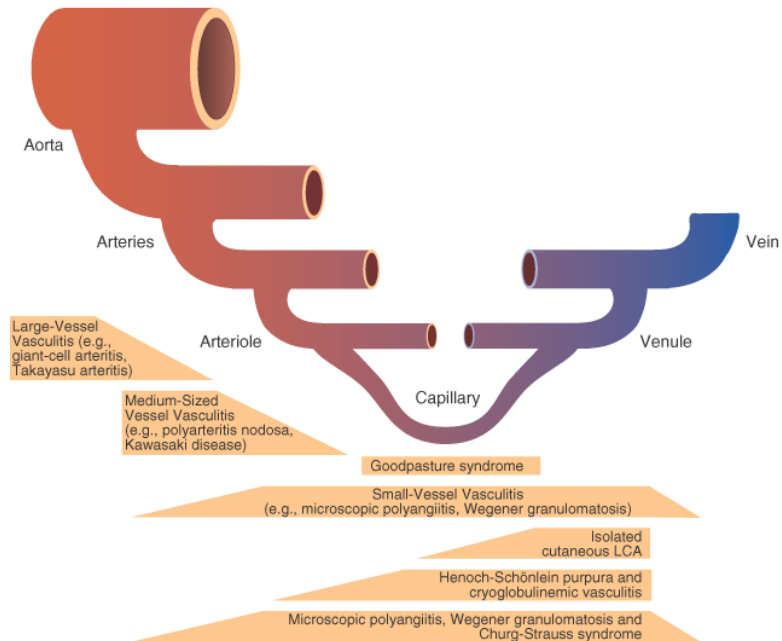


Diminuição força muscular proximal e simétrica



Gowers positivo

Vasculites Primárias



1. **Predominantemente Vasos Grandes**
 - Arterite de Takayasu
2. **Predominantemente Vasos Médios**
 - Doença de Kawasaki
 - Poliarterite nodosa criança (c-PAN)
 - Poliarterite cutânea
3. **Predominantemente Vasos Pequenos**
 - A) Granulomatosas
 - Granulomatose de Wegener
 - Churg-Strauss
 - B) Não-granulomatosas
 - Púrpura de Henoch-Schönlein
 - Poliangiite microscópica
 - Vasculite leucocitoclástica cutânea isolada
 - Vasculite urticariforme hipocomplementémica
4. **Outras**
 - Behçet
 - Secundária a infecções, neoplasias, fármacos
 - Secundária a conectivites
 - Vasculite SNC
 - Sínd Cogan
 - Não classificadas

São as vasculites de **grandes** e **médios** vasos que mais se associam com febre:

*Kawasaki

*Poliarterite nodosa

*Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss).

Arterite de Takayasu

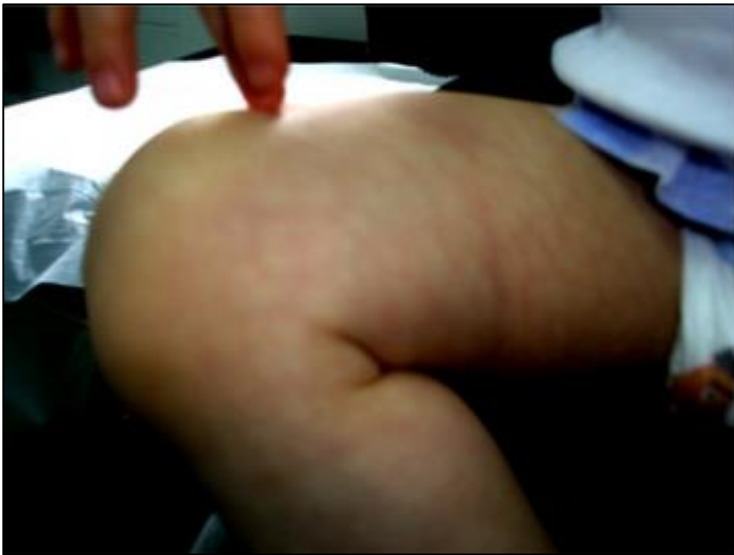
- Fase aguda ou precoce – **sintomas sistêmicos inespecíficos** (fadiga, perda peso, febre)
- Fase tardia ou fase “sem pulsos” – **sintomas isquêmicos** 2rios à oclusão arterial



Estenose art. renal Esq

Poliarterite nodosa

- A febre é muito frequente, associada manifestações cutâneas (púrpura, nódulos, livedo, úlceras), musculoesqueléticas, dor abdominal e cefaleias.



Doença Kawasaki

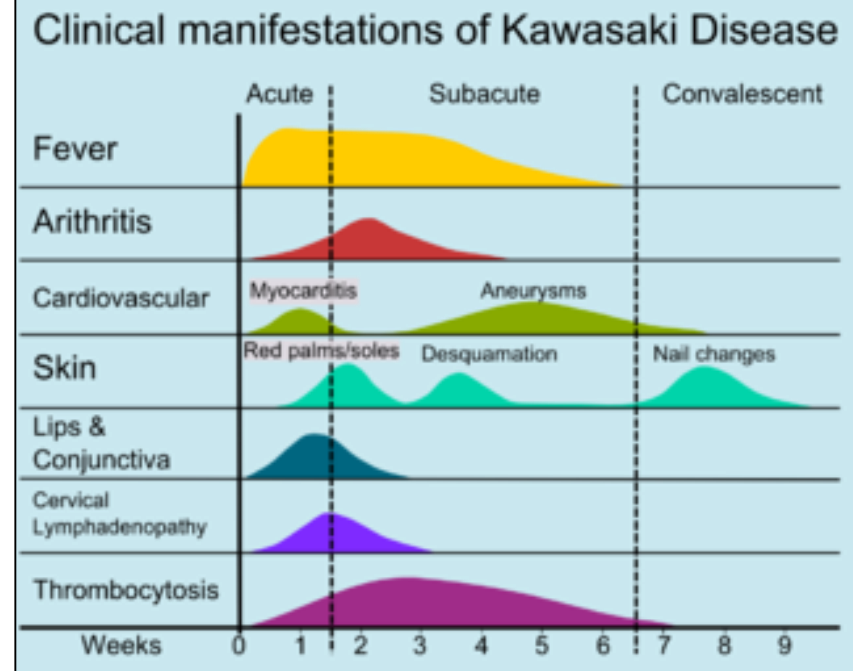
Hiperémia conjuntival bilateral sem exsudado ou queratite

Alterações da mucosa da orofaringe com queilite (lábios fissurados), glossite (“língua framboesa”) e enantema na restante mucosa

- A febre geralmente é elevada e não responde aos antibióticos e minimamente aos antipiréticos.

Table 2 Kawasaki disease: diagnostic criteria. KD may be diagnosed with fewer than 4 of these features if coronary artery abnormalities are detected

Criterion	Description
Fever	Duration of 5 days or more PLUS 4 of 5 of the following:
1. Conjunctivitis	Bilateral, bulbar, non-suppurative
2. Lymphadenopathy	Cervical, often >1.5 cm
3. Rash	Polymorphous, no vesicles or crusts
4. Changes in lips or oral mucosa	Red cracked lips; 'strawberry' tongue; or diffuse erythema of oropharynx
5. Changes of extremities	Initial stage: erythema and oedema of palms and soles Convalescent stage: peeling of skin from fingertips



Síndromes Autoinflamatórias

Feature	Inflammasomopathies					Protein folding disorder
	Intrinsic (Cryopyrin-associated)			Extrinsic		
	FCAS	MWS	NOMID	FMF	HIGDS	TRAPS
Synonyms	FCUS	—	CINCA	—	MKD Etiocholanolone fever	Hibernian fever
Gene defect	<i>NLRP3</i>	<i>NLRP3</i>	<i>NLRP3</i>	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>
Inheritance pattern	Autosomal dominant	Autosomal dominant	Sporadic	Autosomal recessive	Autosomal recessive	Autosomal dominant
Ethnicity	European	European	Any	Mediterranean	European	European
Age at onset	<1 year	<20 years	<1 year	<20 years	<1 year	<20 years
Frequency of attacks	Variable	Variable	Continuous	Variable	2–4 weeks	Variable
Duration of attacks	1–2 days	2–3 days	Continuous	1–3 days	3–7 days	>7 days
Clinical findings	Rash Conjunctivitis Headache Nausea	Rash Conjunctivitis Deafness	Rash Meningitis Arthropathy Deafness Adenopathy Hepatomegaly Splenomegaly	Serositis Splenomegaly Erysipeloid erythema	Rash Adenopathy Serositis Vomiting Diarrhea Arthralgia Headache	Rash Arthritis Conjunctivitis Splenomegaly
Amyloidosis	No	Yes	No	Yes	No	Yes
Treatment modalities	Anti-IL-1	Anti-IL-1	Anti-IL-1	Colchicine	Anti-IL-1 Anti-TNF	Anti-IL-1 Anti-TNF

Síndrome Periódico Associado ao Receptor TNF - TRAPS

- Crises com duração 1-4 semanas, intervalo variável
- Febre
- Dor abdominal (80%)
- Artrite e/ou mialgia migratória
- Rash 70% (fasceíte monocítica) – placas edematosas, lesões reticuladas ou serpiginosas
- Adenopatias, conjuntivite, edema periorbitário



Quando pensar em doença reumática no síndrome febril indeterminado?

- Síndrome febril prolongado, não explicado por infeções
- Síndromes febris recorrentes esteriotipados
- Manifestações muculoesqueléticas
- Manifestações cutaneomucosas
- Serosites
- Doença multissistémica
- Elevação dos reagentes de fase aguda
- Citopenias

Síndrome Febril Indeterminado: Causas Reumatológicas

Paula Estanqueiro

Unidade Reumatologia Pediátrica
Hospital Pediátrico, CHUC – Coimbra

Febre Reumática

Processo imune sistêmico que ocorre 2-3 semanas após uma infecção estreptocócica faríngea.

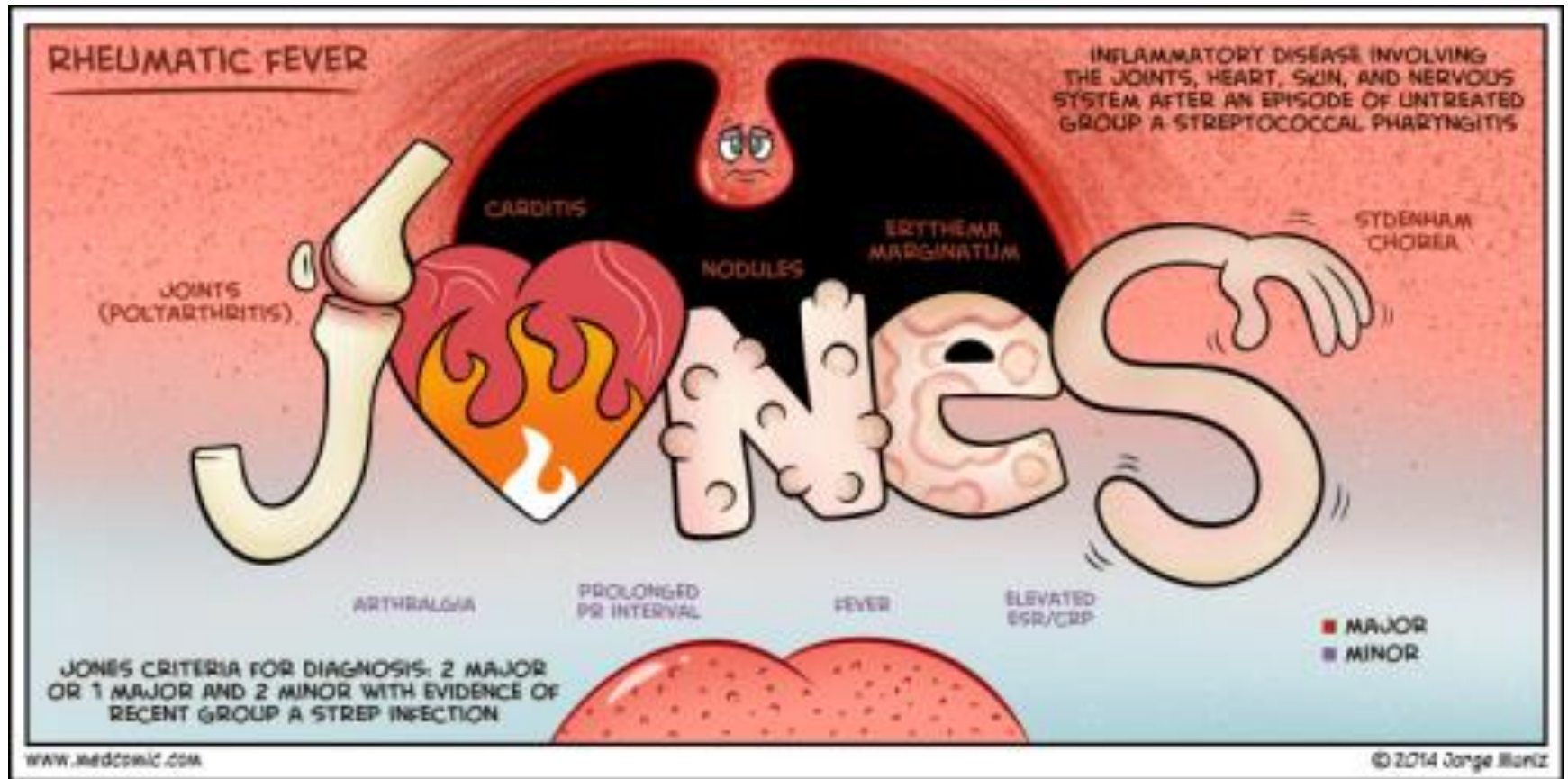


Tabela 1 - Critérios de Jones modificados para o diagnóstico de febre reumática (1992)

Critérios maiores		Critérios menores
Cardite	40-50%	Febre
Artrite	75%	Artralgia
Coreia de Sydenham	15%	Elevação dos reagentes de fase aguda (VHS, PCR)
Eritema marginado	<10%	Intervalo PR prolongado no ECG
Nódulos subcutâneos		

Evidência de infecção pelo estreptococo do grupo A por meio de cultura de orofaringe, teste rápido para EBGA e elevação dos títulos de anticorpos (ASLO); Adaptado de Dajani et al, Jones criteria 1992 Update – AHA²².

- Em estudos com populações de alto risco de febre reumática (ex, aborígenes australianos), a definição de febre $>38^{\circ}\text{C}$ aumentou a sensibilidade dos critérios de Jones
- com 75% dos indivíduos com febre reumática a cumprir este critério em comparação com os 25% do cutoff $> 39^{\circ}\text{C}$ usado na revisão de 1992.

Table 7. Revised Jones Criteria

2015, American Heart Association

A. For all patient populations with evidence of preceding GAS infection

Diagnosis: initial ARF

2 Major manifestations or 1 major plus 2 minor manifestations

Diagnosis: recurrent ARF

2 Major or 1 major and 2 minor or 3 minor

B. Major criteria

Low-risk populations*

Carditis†

- Clinical and/or subclinical

Arthritis

- Polyarthritis only

Chorea

Erythema marginatum

Subcutaneous nodules

Moderate- and high-risk populations

Carditis

- Clinical and/or subclinical

Arthritis

- Monoarthritis or polyarthritis
- Polyarthralgia‡

Chorea

Erythema marginatum

Subcutaneous nodules

C. Minor criteria

Low-risk populations*

Polyarthralgia

Fever ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)

ESR ≥ 60 mm in the first hour and/or CRP ≥ 3.0 mg/dL§

Prolonged PR interval, after accounting for age variability (unless carditis is a major criterion)

Moderate- and high-risk populations

Monoarthralgia

Fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

ESR ≥ 30 mm/h and/or CRP ≥ 3.0 mg/dL§

Prolonged PR interval, after accounting for age variability (unless carditis is a major criterion)

♂, 6 A

Febre reumática

Nódulos subcutâneos

♀, 11 anos

Eritema marginatum



- ♀, 7 anos
- Febre D15, intermitente (37,5º-38,2ºC)
- Precedida por rinofaringite (rinorreia espessa 3 dias antes)
- Poliartralgias migratórias: pé direito, anca, lombalgias, joelhos; dor com padrão inflamatório e despertar noturno
- Artrite do halux direito

- Astenia com 3 semanas de evolução
 - Sem alterações mucocutâneas
 - Sem perda de peso
 - AC sem sopro
-
- AP: adenoamigdalectomia
 - AF: pai com valvulopastia da válvula aórtica de cardite reumática

	D21
Hb	13,2
Leuc	6600 (N 4950, L 990)
Plq	315000
VS	30
PCR	0,5
TGO/TGP	28/87
Ureia/creat	N
SU	N
TASO	13
Anti-DNaseB	80

- EBV, CMV negativo
- Brucella neg

	D21	D32
Hb	13,2	12,9
Leuc	6600 (N 4950, L 990)	6430 (N 4630, L 1300)
Plq	315000	340000
VS	30	60
PCR	0,5	3,5
TGO/TGP	28/87	28/18
Ureia/creat	N	N
SU	N	-
TASO	13	1407
Anti-DNaseB	80	419

Aval. cardíaca normal

♀, 11A

AP: asma, sinusite e pólipos nasais

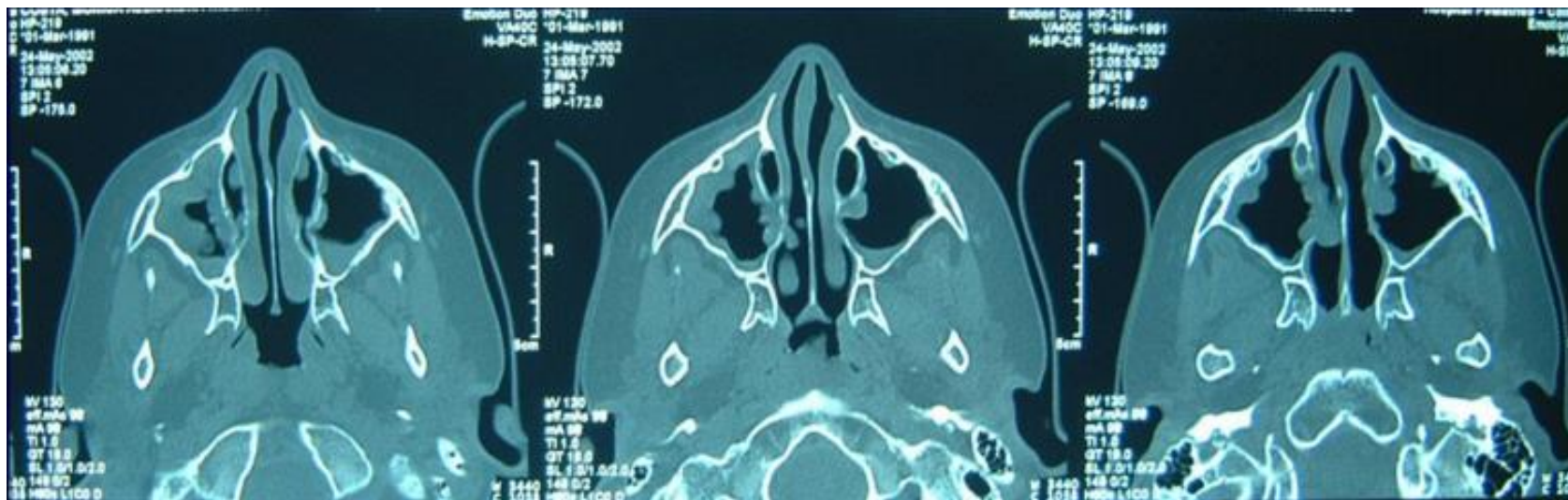
- Febre prolongada (47 dias)
- Anorexia + astenia + perda ponderal 13%
- Poliartrite punhos, joelhos e pés
- Alodiiia
- Atrofia muscular
- Exantema macular purpúrico

Vasculite Churg-Strauss

- Palidez cutânea + poliartrite punhos, joelhos e pés
- Exantema macular-purpúrico nas mãos, coxas, pernas e pés
- Alodinia → cadeira rodas
- Postura em rotação externa de ambos os pés + Incapacidade para extensão das pernas
- Atrofia dos músculos dos antebraços, pernas, eminência tenar e hipotenar

- **Hemograma:** Hb 10.8 g/dl / VGM 88,1fl / Leucócitos 11300ul (2150ul eosinófilos / 19%)
- **PCR** 26,0 mg/dl / **VS** 106 mm/h
- **Função hepática / renal / enzimas musculares / sumários de urina – N**
- **Igs / complemento C3 e C4 / serologias hepatite B e C – N**
- **Rx ossos longos e pés / Ecografia abdominal**
- **Ecocardiograma / Medulograma – N**
- **Rad. tórax – infiltrados perihilares**





- Espessamento difuso e irregular da mucosa dos seios maxilares
- Pólipos nasal, moito médio direito e seio maxilar
Apesar da biópsia não ter abrangido tecido lesado...

- Clínica (asma / sinusite e pólipos nasais, eosinofilia > 10%, mononeuropatia multiplex / infiltrados na radiografia torácica / rash vasculítico / poliartrite)
- p-ANCA com MPO (+)

Vasculite Churg-Strauss