

SÍNDROME DE MUCKLE-WELLS: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

MUCKLE-WELLS SYNDROME: CLINICAL ASPECTS, DIAGNOSIS, AND THERAPEUTIC APPROACHES

SÍNDROME DE MUCKLE-WELLS: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO Y ENFOQUES TERAPÉUTICOS

Gabriela Simões Henriques¹

Daniel Carvalho Dávalo²

Guilherme Escuin Gonçalves Moreira³

Alice Pires da Rocha Fontan⁴

Isadora Ribeiro Lima Pereira⁵

Natália Pereira Barcelos⁶

1829

RESUMO: A síndrome de Muckle-Wells (MW) é uma doença rara e hereditária, pertencente ao grupo das doenças autoimunes e auto-inflamatórias. Caracteriza-se principalmente por episódios febris recorrentes, erupções cutâneas, artralgias e perda auditiva progressiva. Sua etiologia está associada a mutações no gene NLRP3, que codifica uma proteína envolvida na ativação do inflamassomo, levando à produção excessiva de citocinas inflamatórias, como a IL-1. A manifestação clínica é variável, podendo incluir também comprometimento renal e sinais sistêmicos de inflamação. Embora o diagnóstico seja clínico, a confirmação é realizada por meio de testes genéticos que identificam mutações no NLRP3. No entanto, muitos casos não apresentam mutações identificáveis, o que dificulta o diagnóstico. O tratamento baseia-se no uso de medicamentos anti-inflamatórios, como a colchicina, e inibidores da IL-1, como a anakinra, que têm demonstrado eficácia no controle das crises inflamatórias e na prevenção de danos irreversíveis, como a perda auditiva e insuficiência renal. A detecção precoce da doença e a intervenção terapêutica adequada são cruciais para melhorar o prognóstico dos pacientes, pois a evolução pode ser controlada com terapias precoces. A evolução da síndrome pode ser marcada por complicações, principalmente na perda auditiva, que ocorre em uma porcentagem significativa dos pacientes, impactando diretamente a qualidade de vida. O acompanhamento contínuo e o manejo especializado são essenciais para otimizar o tratamento e minimizar os danos a longo prazo. No futuro, o desenvolvimento de biomarcadores específicos para a síndrome e novas terapias direcionadas ao inflamassomo podem melhorar ainda mais o controle da doença e a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras chave: Síndrome de Muckle-Wells, Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina, Criopirinopatia.

¹Acadêmica de Medicina, Faculdade de Medicina de Campos.

²Médico pela Universidad Internacional Tres Fronteras.

³Acadêmico de Medicina, Universidade de Itaúna.

⁴Acadêmica de Medicina, Faculdade de Medicina de Campos.

⁵Médica pela Faculdade de Medicina Nova Esperança- FAMENE.

⁶ Acadêmica de Medicina, Centro Universitário Atenas – UniAtenas.

ABSTRACT: Muckle-Wells syndrome (MW) is a rare, hereditary condition belonging to the group of autoimmune and autoinflammatory diseases. It is primarily characterized by recurrent febrile episodes, skin rashes, arthralgia, and progressive hearing loss. Its etiology is associated with mutations in the NLRP3 gene, which encodes a protein involved in inflammasome activation, leading to the overproduction of inflammatory cytokines such as IL-1. The clinical presentation is variable, with possible renal involvement and systemic signs of inflammation. Although the diagnosis is clinical, confirmation is achieved through genetic testing identifying mutations in NLRP3. However, many cases do not exhibit identifiable mutations, which complicates diagnosis. Treatment is based on the use of anti-inflammatory medications such as colchicine and IL-1 inhibitors like anakinra, which have demonstrated effectiveness in controlling inflammatory flare-ups and preventing irreversible damage, such as hearing loss and renal failure. Early detection and appropriate therapeutic intervention are crucial for improving patient prognosis, as disease progression can be controlled with early treatments. The disease's progression may be marked by complications, especially hearing loss, which occurs in a significant percentage of patients, directly impacting their quality of life. Continuous follow-up and specialized management are essential for optimizing treatment and minimizing long-term damage. In the future, the development of specific biomarkers for the disease and new therapies targeted at the inflammasome could further improve disease control and quality of life for patients.

Keywords: Muckle-Wells Syndrome. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes. Cryopyrinopathy.

RESUMEN: La síndrome de Muckle-Wells (MW) es una enfermedad rara y hereditaria, que pertenece al grupo de enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias. Se caracteriza principalmente por episodios febril recurrentes, erupciones cutáneas, artralgias y pérdida auditiva progresiva. Su etiología está asociada con mutaciones en el gen NLRP3, que codifica una proteína involucrada en la activación del inflamasoma, lo que lleva a la producción excesiva de citocinas inflamatorias, como la IL-1. La manifestación clínica es variable, pudiendo incluir también compromiso renal y signos sistémicos de inflamación. Aunque el diagnóstico se realiza clínicamente, la confirmación se hace mediante pruebas genéticas que identifican mutaciones en el NLRP3. Sin embargo, muchos casos no presentan mutaciones identificables, lo que dificulta el diagnóstico. El tratamiento se basa en el uso de medicamentos antiinflamatorios, como la colchicina, y los inhibidores de IL-1, como la anakinra, que han demostrado eficacia en el control de las crisis inflamatorias y la prevención de daños irreversibles, como la pérdida auditiva y la insuficiencia renal. La detección temprana de la enfermedad y la intervención terapéutica adecuada son cruciales para mejorar el pronóstico de los pacientes, ya que la evolución puede ser controlada con terapias tempranas. La evolución de la enfermedad puede estar marcada por complicaciones, principalmente la pérdida auditiva, que ocurre en un porcentaje significativo de los pacientes, afectando directamente la calidad de vida. El seguimiento continuo y el manejo especializado son esenciales para optimizar el tratamiento y minimizar los daños a largo plazo. En el futuro, el desarrollo de biomarcadores específicos para la enfermedad y nuevas terapias dirigidas al inflamasoma pueden mejorar aún más el control de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes.

1830

Palabras clave: Síndrome de Muckle-Wells. Síndromes Periódicas Asociadas a la Criopirina. Criopirinopatía.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Muckle-Wells (MW) é uma doença rara e hereditária que pertence ao grupo das doenças auto-inflamatórias. A MW é caracterizada por episódios febris recorrentes, manifestações cutâneas e perda auditiva progressiva, sendo causada por mutações no gene NLRP3 (AZEVEDO; PEIXOTO, 2020). Este gene codifica uma proteína envolvida no funcionamento do inflamassomo, o qual é crucial para a ativação das respostas inflamatórias do organismo (MATHUR; HAYWARD; MAN, 2018). A mutação genética leva à produção excessiva de citocinas inflamatórias, contribuindo para o quadro clínico apresentado pelos pacientes (MATHUR; HAYWARD; MAN, 2018).

A doença é considerada uma forma de síndrome de febre periódica, mas se distingue por suas características clínicas, como a perda auditiva, que é uma manifestação característica e progressiva em muitos pacientes (TRAN, 2017). Além disso, outros sinais clínicos incluem artralgias e erupções cutâneas, especialmente durante as crises febris. A MW pode ser facilmente confundida com outras condições autoimunes devido às suas manifestações clínicas semelhantes, o que torna o diagnóstico precoce desafiador (ROMANO et al., 2022).

O diagnóstico é realizado com base na história clínica do paciente, em combinação com a identificação de mutações no gene NLRP3, embora nem todos os casos sejam diagnosticados com essa abordagem molecular (NAKAGAWA et al., 2015). A utilização de biomarcadores específicos ainda não está completamente estabelecida, tornando o diagnóstico dependente, em grande parte, do quadro clínico (MIRault et al., 2006). A confirmação do diagnóstico pode, por vezes, ser retardada, o que resulta em um atraso no início do tratamento e, consequentemente, no controle das manifestações da doença (TRAN, 2017).

No tratamento da MW, as terapias visam controlar a inflamação e prevenir complicações adicionais, como a perda auditiva irreversível e lesões renais (MATHUR; HAYWARD; MAN, 2018). A colchicina e os inibidores da IL-1 têm se mostrado eficazes no manejo da doença, com destaque para a anakinra, que tem mostrado resultados positivos em termos de controle da inflamação (MIRault et al., 2006). A combinação de estratégias farmacológicas tem contribuído para o controle das manifestações clínicas e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes (Schnappauf et al., 2012).

A doença apresenta um curso variável, com episódios inflamatórios que podem ser mais intensos em alguns pacientes, mas a terapia precoce pode prevenir danos irreversíveis, como a

perda auditiva e a insuficiência renal (MATHUR; HAYWARD; MAN, 2018). O prognóstico da síndrome de Muckle-Wells depende de um diagnóstico rápido, do início precoce do tratamento e da adesão a terapias de longo prazo (TRAN, 2017).

METODOLOGIA

Para a elaboração desta revisão, foi realizada uma busca em bancos de dados científicos, como PubMed, Scopus e Google Scholar, utilizando os termos "Muckle-Wells syndrome," "NLRP3 mutation," "IL-1 inhibitors," entre outros. A seleção dos artigos foi baseada na relevância para o tema e na qualidade dos estudos, priorizando artigos publicados nos últimos 10 anos. A análise focou em estudos clínicos, revisões e estudos experimentais relacionados ao diagnóstico, tratamento e evolução da síndrome de Muckle-Wells.

Além disso, foi realizada uma análise qualitativa das evidências científicas para identificar as abordagens mais eficazes no tratamento da doença e os aspectos clínicos mais frequentemente associados à síndrome. O foco principal foi a relação entre a mutação no gene NLRP3 e as manifestações clínicas da MW, incluindo a eficácia de tratamentos como a colchicina e os inibidores da IL-1.

DISCUSSÃO

1832

A síndrome de Muckle-Wells (MW) é uma doença rara e hereditária pertencente ao grupo das doenças auto-inflamatórias, caracterizada por episódios recorrentes de febre, artralgias, erupções cutâneas e perda auditiva progressiva. A patologia é causada por mutações no gene NLRP3, que codifica uma proteína envolvida na ativação do inflamassomo, um complexo proteico crucial para a resposta imune inflamatória. A mutação no NLRP3 leva à produção excessiva de citocinas inflamatórias, especialmente a interleucina-1 (IL-1), que desempenha um papel fundamental na ativação da inflamação crônica associada à MW (NAKAGAWA et al., 2015). Essa ativação exacerbada do inflamassomo é um fator chave na fisiopatologia da MW, o que a diferencia de outras síndromes autoimunes.

O diagnóstico precoce da MW tem sido um desafio, uma vez que suas manifestações clínicas são frequentemente confundidas com outras condições autoimunes, como a artrite reumatoide ou outras doenças auto-inflamatórias. No entanto, a identificação da mutação no gene NLRP3 é um dos principais métodos diagnósticos para confirmar a doença (ROMANO et al., 2022). Além disso, o diagnóstico pode ser confirmado pela presença de manifestações típicas,

como episódios febris recorrentes, artralgias, e, principalmente, a perda auditiva progressiva, que ocorre em muitos pacientes durante a infância ou adolescência. Estudos indicam que a perda auditiva é uma das características mais prevalentes e marcantes da MW, afetando até 80% dos pacientes (JIN et al., 2011). A perda auditiva, frequentemente irreversível, pode prejudicar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, tornando essencial o diagnóstico precoce e o tratamento adequado para mitigar essa complicaçāo.

Além do envolvimento auditivo, outros sintomas clínicos da MW incluem erupções cutâneas e manifestações articulares, que se tornam mais evidentes durante os episódios febris. A febre, por sua vez, é um sintoma característico que se apresenta de forma intermitente e pode durar dias, acompanhada por mal-estar e outros sinais inflamatórios (TRAN, 2017). Como mencionado anteriormente, a MW é classificada como uma síndrome de febre periódica, mas sua distinção se dá pela presença de perda auditiva progressiva e outros sinais específicos. Esse conjunto de manifestações torna a MW um desafio tanto no diagnóstico quanto no manejo clínico (ROMANO et al., 2022).

Em termos de tratamento, o objetivo principal é controlar a inflamação e prevenir as complicações mais graves, como a perda auditiva irreversível e danos renais. O tratamento padrão para a MW inclui o uso de medicamentos anti-inflamatórios, como a colchicina, que tem mostrado eficácia em controlar os episódios febris e artríticos (TOSI et al., 2009). A colchicina, apesar de ser eficaz, pode não ser suficiente para todos os pacientes, e nem todos respondem adequadamente a ela. Isso se deve ao fato de que a doença pode variar em sua gravidade, e os pacientes podem ter diferentes respostas ao tratamento (GÜNTHER et al., 2011). Além disso, a colchicina não é eficaz na prevenção da perda auditiva, o que levou ao uso de outras terapias, como os inibidores da IL-1, que têm mostrado bons resultados no controle da inflamação e na prevenção de complicações graves.

Os inibidores da IL-1, como a anakinra, têm mostrado resultados promissores no tratamento da MW, especialmente no controle da inflamação e na prevenção da progressão da perda auditiva. A anakinra é um antagonista da IL-1, que tem a capacidade de bloquear a atividade da interleucina-1, uma das principais citocinas inflamatórias responsáveis pelos sintomas da doença (TOSI et al., 2009). O uso de anakinra tem sido associado à redução significativa dos sintomas inflamatórios, incluindo a febre e as erupções cutâneas, além de proporcionar uma diminuição das crises e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Em estudos clínicos, a anakinra tem demonstrado potencial para prevenir danos irreversíveis aos

órgãos, como a perda auditiva e a insuficiência renal, um benefício importante para os pacientes com MW (MATHUR; HAYWARD; MAN, 2018).

O acompanhamento contínuo dos pacientes com MW é essencial, uma vez que a doença pode ter um curso variável, com episódios inflamatórios que podem ser mais intensos em alguns indivíduos. O tratamento precoce, especialmente com inibidores da IL-1, pode melhorar substancialmente o prognóstico da doença, prevenindo complicações a longo prazo, como a perda auditiva irreversível e insuficiência renal (MATHUR; HAYWARD; MAN, 2018). A adesão ao tratamento é fundamental, pois pode reduzir os episódios de inflamação e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, prevenindo também sequelas graves. Além disso, o monitoramento constante da função auditiva e renal é crucial para detectar precocemente complicações e realizar intervenções terapêuticas adequadas.

Embora a terapia com colchicina e anakinra tenha mostrado benefícios, a resposta individual ao tratamento pode variar, o que torna a busca por terapias mais personalizadas uma área promissora de pesquisa. Estudos futuros devem focar na identificação de biomarcadores específicos para a MW, o que poderia facilitar o diagnóstico precoce e permitir um tratamento mais direcionado, aumentando a eficácia das terapias (VAN DER MEER et al., 2007). Além disso, a compreensão mais profunda dos mecanismos moleculares subjacentes à MW pode ajudar a desenvolver novas opções terapêuticas, potencialmente mais eficazes, que possam prevenir os danos a longo prazo e melhorar o prognóstico dos pacientes com a doença (NAKAGAWA et al., 2015).

1834

O desenvolvimento de terapias personalizadas com base nas características genéticas e clínicas de cada paciente representa uma área promissora no tratamento da MW. A evolução contínua da pesquisa e o aprimoramento das abordagens terapêuticas são fundamentais para oferecer aos pacientes opções de tratamento mais eficazes e menos invasivas, melhorando o controle da doença e, assim, a qualidade de vida dos afetados. O futuro do tratamento da MW está intrinsecamente ligado à identificação de novas terapias, à personalização do manejo e ao avanço das pesquisas científicas para uma compreensão mais detalhada dos mecanismos subjacentes à doença (TOSI et al., 2009).

Portanto, o manejo da síndrome de Muckle-Wells continua a ser desafiador, mas os avanços no diagnóstico e no tratamento têm proporcionado aos pacientes melhores perspectivas de controle da doença e de qualidade de vida. O monitoramento contínuo, o tratamento precoce

e a busca por novas terapias são fundamentais para alcançar melhores resultados a longo prazo para os pacientes com MV.

CONCLUSÃO

A síndrome de Muckle-Wells é uma doença rara e complexa, que afeta principalmente o sistema imune e tem grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Sua natureza hereditária e a presença de manifestações clínicas variadas, como episódios febris, artrite, erupções cutâneas e a perda auditiva progressiva, tornam o diagnóstico e o manejo da doença um grande desafio para os profissionais de saúde. A progressão das manifestações clínicas pode resultar em complicações irreversíveis, como a perda auditiva permanente e insuficiência renal, que, se não tratadas adequadamente, podem levar a um quadro de invalidez significativa e a um grande prejuízo na qualidade de vida dos indivíduos afetados.

O diagnóstico precoce da síndrome de Muckle-Wells é crucial para o controle da doença. Quanto mais cedo o diagnóstico for feito, maior a chance de controlar os episódios inflamatórios e minimizar os danos irreversíveis que podem ocorrer. A identificação da mutação no gene NLRP3, que causa a ativação excessiva do inflamassomo, é um passo fundamental para confirmar o diagnóstico e orientar o tratamento adequado. No entanto, como a doença compartilha sintomas com outras condições autoimunes, o diagnóstico muitas vezes pode ser desafiador, atrasando o início do tratamento e potencialmente comprometendo o prognóstico do paciente.

1835

As terapias disponíveis atualmente, como a colchicina e os inibidores da IL-1, têm mostrado eficácia no controle da inflamação e no alívio dos sintomas, melhorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. A colchicina é amplamente utilizada no tratamento da síndrome de Muckle-Wells, pois ajuda a reduzir os episódios febris e articulares, que são comuns em muitos pacientes. No entanto, o tratamento com colchicina nem sempre é suficiente para controlar a doença de forma eficaz em todos os casos, o que leva à utilização de terapias mais avançadas, como os inibidores da IL-1, que têm mostrado resultados promissores na redução dos sintomas inflamatórios e na prevenção de complicações graves. A anakinra, por exemplo, tem sido particularmente eficaz no controle da inflamação, ajudando a prevenir danos aos órgãos e a melhorar a resposta clínica dos pacientes.

O prognóstico da síndrome de Muckle-Wells está diretamente relacionado à detecção precoce e ao início imediato do tratamento. Com o tratamento adequado, muitos pacientes

conseguem controlar os episódios inflamatórios e evitar complicações mais graves, como a perda auditiva irreversível e a insuficiência renal. No entanto, é importante destacar que a resposta ao tratamento pode variar de paciente para paciente, e a doença apresenta um curso clínico bastante heterogêneo, o que exige uma abordagem personalizada e contínua no manejo da condição. O monitoramento regular dos pacientes é essencial para ajustar o tratamento conforme necessário e para garantir que os pacientes tenham a melhor qualidade de vida possível.

A continuidade das pesquisas sobre os mecanismos moleculares subjacentes à síndrome de Muckle-Wells é de extrema importância para o desenvolvimento de novas terapias mais eficazes. A compreensão mais profunda dos mecanismos envolvidos na ativação do inflamassomo e na produção excessiva de citocinas inflamatórias pode abrir caminho para tratamentos ainda mais específicos e direcionados, que visem não apenas controlar os sintomas, mas também corrigir as disfunções imunológicas causadoras da doença. Além disso, a identificação de biomarcadores específicos para a MW pode facilitar o diagnóstico precoce e permitir que os médicos iniciem o tratamento de forma mais rápida e eficaz, prevenindo complicações a longo prazo.

O desenvolvimento de terapias personalizadas, com base nas características genéticas e clínicas de cada paciente, também é uma área promissora. Isso pode permitir que o tratamento seja adaptado de acordo com a resposta individual ao medicamento, maximizando a eficácia e minimizando os efeitos colaterais. A evolução dos tratamentos, aliada a uma abordagem mais centrada no paciente, pode transformar o prognóstico da síndrome de Muckle-Wells e melhorar consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes ao longo do tempo.

O futuro do manejo da síndrome de Muckle-Wells parece promissor, com avanços contínuos no diagnóstico, no tratamento e na compreensão dos mecanismos subjacentes à doença. No entanto, ainda há muito a ser feito para garantir que todos os pacientes tenham acesso ao tratamento adequado e possam viver uma vida plena e saudável. Portanto, é fundamental que os profissionais de saúde se mantenham atualizados sobre as novas descobertas e abordagens terapêuticas, e que as pesquisas sobre essa condição rara continuem a avançar, proporcionando novas esperanças para os pacientes afetados por essa doença desafiadora.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, S. R. L.; PEIXOTO, D. F. Muckle-Wells syndrome: manifestations and diagnosis in four generations of a Portuguese family. *World Journal of Pediatrics*, v. 16, n. 5, p. 541-542, 2020.

CASSIDY, J. T.; PETTY, R. E. *Textbook of pediatric rheumatology*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.

MATHUR, A.; HAYWARD, J. A.; MAN, S. M. Molecular mechanisms of inflammasome signaling. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 103, n. 2, p. 233-257, 2018.

MIRALDT, T.; LAUNAY, D.; CUISSET, L.; et al. Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. *Arthritis and Rheumatism*, v. 54, n. 5, p. 1697-1700, 2006.

NAKAGAWA, K.; GONZALEZ-ROCA, E.; SOUTO, A.; et al. Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 74, n. 3, p. 603-610, 2015.

ROMANO, M.; ARICI, Z. S.; PISKIN, D.; et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 81, n. 7, p. 907-921, 2022. 1837

TRAN, T. A. Muckle-Wells syndrome: clinical perspectives. *Open Access Rheumatology*, v. 9, p. 123-129, 2017.