

**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA**

**PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**“COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS ENTRE PACIENTES COM SUSPEITA DE APRESENTAREM MUTAÇÃO EM CIAS1 E AQUELES COM A MUTAÇÃO CONFIRMADA: UM ESTUDO DE CORTE TRANSVERSAL”**

**“CLINICAL AND LABORATORY COMPARISON BETWEEN PATIENTS WITH SUSPICION OF HAVING MUTATION IN CIAS1 AND THOSE WITH THE CONFIRMED MUTATION: A CROSS SECTIONAL STUDY”**

**Matheus Brandt de Mello Costa Oliveira<sup>1</sup>**

**Bernardo de Sá Miranda<sup>2</sup>**

**Bruna Ribeiro Rodrigues<sup>3</sup>**

**Dr<sup>a</sup>. Zelina Barbosa Mesquita<sup>4</sup>**

**Dr. João Bosco de Oliveira Filho<sup>5\*</sup>**

**\*Autor correspondente:**

**Joao Bosco O Filho; e-mail: bosco.oliveira@imip.org.br**

1-2-3 Graduação em Medicina. Faculdade Pernambucana de Saúde. Recife, PE, Brasil

4-5 Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Rua dos Coelhos, 300. Boa Vista. Recife, PE, Brasil. CEP: 50.070-550

Fonte de auxílio: Cnpq – IMIP

Recife, Agosto de 2016

Resumo:

Objetivos: Comparar as características clínicas e laboratoriais dos pacientes com suspeita de apresentarem mutação no gene CIAS1 e aqueles com a mutação confirmada. Destacar os achados clínicos, laboratoriais e genéticos dos pacientes com a mutação no gene CIAS1, diferenciando as germinativas das somáticas.

Métodos: estudo tipo corte transversal feito com 39 pacientes acompanhados em diferentes centros de reumatologia do Brasil e com suspeita de apresentarem mutação em CIAS1. Os dados foram obtidos através da consulta de prontuários, formulários online e entrevistas. Foi realizado um sequenciamento genético de segunda geração, além da tabulação dos resultados, resumindo as características clínicas e laboratoriais encontradas, correlacionando-as com os dados genéticos.

Resultados: Dos 39 pacientes com suspeita de apresentarem mutação em CIAS, cinco (12,8%) apresentaram mutação confirmada neste gene. Destes cinco, três (60%) possuíam uma mutação do tipo germinativa e dois (40%) do tipo somática.

Conclusões: Conclui-se com o trabalho a importância de realizar o estudo genético daqueles pacientes com síndromes auto inflamatórias e sem um diagnóstico definido, ressaltando a importância do sequenciamento de segunda geração para que seja possível rastrear os pacientes falso negativos.

Palavras-chave: Criorinopatias, mutação germinativa, mutação somática, perfil clínico e laboratorial.

Abstract:

Objectives: Compare the clinical and laboratory characteristics between patients who have suspicion of presenting mutation in the CIAS1 gene and those with the confirmed mutation. Highlight the clinical, laboratory and genetic findings of patients with the

mutation in the gene CIAS1, differentiating germline of somatic.

Methods: cross-sectional study, done with 39 patients followed in different rheumatology centers in Brazil and with suspicion of presenting mutation in CIAS1. Data were obtained from the records of medical charts, online forms and interviews. It was performed a second generation genetic sequencing, besides the tabulation of results, summarizing the clinical and laboratory features, correlating them with the genetic data.

Results: Out of the 39 patients with suspicion of presenting mutation in CIAS1 gene, five (12.8%) had a confirmed mutation in this gene. Of those five, three (60%) had a mutation of the germline type and two (40%) of the somatic type.

Conclusions: We conclude with the work the importance of performing a genetic study of the patients with autoinflammatory syndromes and without confirmed diagnosis, emphasizing the importance of the second generation sequencing so that you can track the false negative patients.

Keywords: cryopyrin associated periodic syndromes, germline mutation, somatic mutation, clinical and laboratory profile.

## Introdução

As síndromes hereditárias de febre periódica ou síndromes auto inflamatórias (AI) são doenças raras, caracterizadas por episódios recidivantes de sintomas inflamatórios sistêmicos, geralmente associados a febre. A maioria das doenças deste grupo se manifesta por combinações variadas de artrite, serosite, inflamação ocular, inflamação no sistema nervoso central e *rash* cutâneo, além da febre<sup>1-5</sup>. Os episódios de febre variam de acordo com a doença, podendo estar ausente, ou durar de dias a semanas, o intervalo de tempo entre os episódios pode ser preciso ou irregular.

A maioria das síndromes AI são doenças monogênicas afetando moléculas da imunidade inata. Em clara distinção com as doenças autoimunes mais conhecidas, causadas por distúrbios em linfócitos T ou B, elementos da imunidade adaptativa, nestas síndromes não são observados auto-anticorpos circulantes ou linfócitos T auto reativos, e as interleucinas(IL) pró-inflamatórias possuem um papel central em sua etiopatogenia<sup>6</sup>.

Recentes avanços no entendimento das bases moleculares dos mecanismos de inflamação permitiram a identificação de alterações genéticas implicadas na gênese dessas doenças <sup>7</sup>. Dentre estes avanços destaca-se a caracterização do inflamassomo, um complexo de proteínas intracelulares que reconhece patógenos ou dano celular e regula a transformação das formas inativas de IL1 $\beta$  e IL18 em suas formas ativas, modulando a resposta inflamatória. Mutações em componentes do inflamassomo, como NOD (nucleotideoligomerizationdomain) e NALP (pyrindomain-containingprotein), levam à sua ativação aumentada e consequentes manifestações clínicas. Mutações no gene que codifica NALP3, também chamada de criopirina, levam às doenças do grupo de criopirinopatias<sup>7</sup>.

As criopirinopatias são doenças autossômicas dominantes causadas por mutações no gene, CIAS1 (também chamado de NLRP3). CIAS1 codifica uma proteína chamada criopirina, relacionada com a regulação da inflamação e da apoptose, esta se expressa em neutrófilos, monócitos e condrócitos. Mutações em criopirina causam produção persistente de IL1 $\beta$  e ativação de fatores de transcrição como o fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), provocando uma resposta inflamatória excessiva <sup>8-12</sup>. Há três criopirinopatias, que representam uma escala de gravidade: a doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID), também chamada de síndrome CINCA (crônico-infantil-neurológica-cutânea-articular), a síndrome de Mucke-Wells (MWS) e

a urticária familiar associada ao frio (FCAS). Considerando o espectro de gravidade, a FCAS é a criopirinopatia menos grave, seguida pela MWS. No extremo de maior gravidade clínica se encontra a NOMID. As três síndromes deste espectro clínico se caracterizam por febre e *rash* cutâneo urticariforme não pruriginoso, e se iniciam na infância (ou após a segunda década de vida na MWS). Podem apresentar também conjuntivite (FCAS, MWS), uveíte (NOMID), surdez neurossensorial (MWS, NOMID), amiloidose sistêmica (FCAS, MWS, NOMID), precipitação do surto pela exposição ao frio (FCAS), envolvimento do sistema nervoso central incluindo neurite óptica, papiledema, meningite crônica asséptica, déficit do desenvolvimento neuropsicomotor (NOMID), dismorfia facial (NOMID), artralgia ou artrite (FCAS, MWS) e aumento do volume ósseo por displasia osteocartilaginosa (NOMID).

Apesar dos avanços no entendimento das causas das síndromes autoinflamatórias, mutações germinativas em CIAS1 são encontradas em apenas 30 a 60% dos pacientes com achados clínicos compatíveis com uma criopirinopatia<sup>9,15</sup>. Uma possível explicação para este fato seria a existência de outras causas genéticas, ainda não descobertas, que poderiam simular uma criopirinopatia. Contudo, dois estudos recentes de Saito e Tanaka demonstraram que até 70% dos pacientes com um quadro clínico de criopirinopatia, mas sem mutação germinativa em CIAS1 possuem, na verdade, mutações somáticas nesse mesmo gene, presentes em 4 a 35% das células sanguíneas<sup>16-18</sup>.

Nesse estudo avaliamos a presença de mutações somáticas no gene CIAS1 (NLRP3), através do uso de sequenciamento genético de segunda geração, em pacientes com quadro clínico de NOMID, MWS E FCAS nos quais não foram encontradas mutações germinativas pelo método de Sanger. Adicionalmente, avaliamos as

características clínicas, laboratoriais e genéticas dos pacientes com suspeita de apresentarem mutação no gene CIAS1.

#### Métodos:

Realizou-se um estudo do tipo corte transversal com pacientes de diferentes centros de reumatologia no Brasil. A população do estudo baseou-se em pacientes acompanhados nestes centros e que apresentaram suspeita de apresentarem criopirinopatias, ou seja, mutação em CIAS1.

Os pacientes elegíveis foram identificados e foi solicitada a autorização para que seus prontuários fossem utilizados. Após avaliação de critérios de inclusão, os prontuários dos pacientes foram analisados a respeito de dados clínicos, laboratoriais e genéticos. Os critérios de inclusão considerados foram todos os pacientes com suspeita de apresentarem criopirinopatias, sem diagnóstico definido. Foram estudadas variáveis biológicas como sexo e idade, além de características clínicas, laboratoriais e genéticas.

Os dados foram coletados de novembro de 2015 a maio de 2016. Os responsáveis pelas crianças que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os dados coletados foram agrupados em planilha Excel e a análise descritiva realizada no EpiInfo 3.5.2, envolvendo a distribuição de frequência para as variáveis categóricas e medidas de tendência central para as variáveis contínuas. O nível de significância aceito foi de “p” menor ou igual 0,05.

Esta pesquisa está de acordo com a Resolução 266/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos do IMIP.

#### Resultados:

39 pacientes foram elegíveis para o estudo e todos eles foram incluídos na análise. Do total de pacientes com suspeita de apresentarem mutação em CIAS, cinco (12,8%) apresentaram mutação confirmada neste gene. Destes cinco, três (60%) possuíam uma mutação do tipo germinativa e dois (40%) do tipo somática (Tabela 1).

Tanto no grupo de suspeitos como naqueles com a mutação confirmada a grande maioria iniciou os sintomas na faixa etária entre o nascimento e o terceiro ano de vida (61,7%/ 60%); de uma maneira mais ampla, 34 (94,1%) dos pacientes suspeitos e quatro (80%) dos pacientes com mutação iniciaram o quadro antes dos 20 anos. Em relação ao sexo, no grupo sem mutação houve prevalência do sexo feminino (64,7%) e nos pacientes com mutação em CIAS1 o sexo masculino prevaleceu (60%). 12 pacientes (35,3%) da amostra com suspeita de mutação apresentaram história familiar positiva com sintomatologias similares e um (20%) dos pacientes com criopirinopatia confirmada apresentava algum antecedente familiar.

Os sintomas de alta prevalência encontrados em comum entre os dois grupos (sem mutação/ com mutação) foram: febre (97%/ 80%), presença de rash (58,8%/ 80%) dor abdominal (67,6%/ 80%), artralgia (58,8%/ 100%) e dor em membros (58,8%/ 80%). Avaliamos ainda outros sintomas, encontrados em menor prevalência em ambos os grupos, dentre eles: associação da piora do rash com o frio (8,8%/ 40%), presença de abscessos cutâneos (5,8%/ 0%), faringite (17,6%/ 40%), hepatoesplenomegalia (32%/ 20%), vômitos (29,4%/ 40%), diarreia (35,2%/ 40%), osteomielite (0%/ 0%) e urticária

(5,8%/ 0%), papiledema (2,7%/ 20%), atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (17,6%/ 20%) e meningite asséptica (5,8%/ 20%). 10 pacientes (29,4%) com suspeita da mutação apresentaram melhora clínica da doença e nenhum paciente (0%) do grupo com mutação obteve melhora clínica. Não houve óbitos no presente estudo (Tabela 2).

Levando em consideração os sintomas de maior prevalência nos pacientes com mutação definida comparados aos sem mutação, cabe destacar os seguintes: rashurticariforme (80%/ 26,4%), adenomegalia (100%/ 47%) dor torácica (60%/ 29,4%) e surdez (80%/ 17,6%). Inclusive destaca-se que a comparação dos sintomas rashurticariforme, adenomegalia e surdez apresentaram valor estaticamente significativo com p menor ou igual a 0,05, em favor dos pacientes sem mutação em CIAS1 (Tabela 3).

Os dados laboratoriais mais frequentes, em ambos os grupos (sem/com mutação) foram: aumento de PCR (85,3%/ 80%), aumento de VHS (79,4%/ 80%) e leucocitose (55,8%/ 60%).

Dos cinco pacientes com mutação no GENE CIAS1, três (60%) deles apresentaram a mutação no exônês, um (20%) a apresentouno exon sete e o ultimo (20%) a mutação localizou-se no exon numero oito. Em relação a identificação do fenótipo da doença verificou-se que um (20%) dos pacientes apresentava historia compatível com Urticaria relacionada ao frio, outro possuía sintomas compatíveis com CINCA e o restante (60%) não foi possível estabelecer uma definição clara.

Quando analisadas as diferenças encontradas nos tipos de mutação (somática/ germinativa) destacamos a comparação dos seguintes fatos: todos os pacientes com mutação germinativa apresentaram história de presença de um eritema erisipelóide, enquanto que nenhum paciente com mutação somática apresentou o mesmo sintoma. Também em relação a artralgia, verificou-se que os pacientes com mutação



somática apresentaram um acometimento oligoarticular, em contraste com o acometimento monoarticular daqueles com mutação germinativa.

Discussão:

Trinta e nove pacientes foram elegíveis para o estudo e todos eles foram incluídos na análise. Do total de pacientes com suspeita de apresentarem mutação em CIAS1, cinco (12,8%) apresentaram mutação confirmada neste gene. Destes cinco, três (60%) possuíam uma mutação do tipo germinativa e dois (40%) do tipo somática. Este resultado difere percentualmente do estudo de Saito<sup>17,18</sup>, que afirma que até 70% dos pacientes com achados clínicos positivos para criopirinopatias (CAPS) e sem mutação germinativa em CIAS1 podem apresentar, na verdade, uma mutação do tipo somática. Em nosso estudo dois pacientes (5,5%) dos 36 com suspeita de CAPS e sem mutação germinativa apresentaram mutação somática no gene NLRP3. Essa menor taxa de positivos pode se dever ao grande número de centros envolvidos, o que leva a uma maior heterogeneidade na seleção de pacientes<sup>17,18,20,21</sup>.

Tanto no grupo de suspeitos como naqueles com a mutação confirmada, a grande maioria iniciou os sintomas na faixa etária entre o nascimento e o terceiro ano de vida. Esses achados estão alinhados com a literatura, e um estudo francês de 2010<sup>21</sup> mostra a importância do achado, pois delimita a idade do aparecimento dos sintomas em até os 20 anos, como um critério preditivo positivo quando associado com os sintomas clínicos das CAPS. Doze pacientes (35,3%) da amostra com suspeita de mutação apresentaram história familiar positiva e um (20%) dos pacientes com criopironopatia confirmada apresentava algum antecedente familiar. É comum a ausência de história familiar nos pacientes no espectro mais grave das criopirinopatias, visto que esses pacientes raramente chegavam à idade reprodutiva. Com o advento de novas drogas, como o

canaquinumabe, esse quadro deve se reverter e os pacientes devem procriar, e mostrar um padrão autossômica de herança, o que já ocorre nas doenças mais leves do espectro, como urticária familiar ao frio e Síndrome de Muckle-Wells<sup>1,2,21</sup>.

Os sintomas de alta prevalência encontrados em comum entre os dois grupos foram febre, presença de rash, dor abdominal, artralgia e dor em membros. Todos os sintomas supracitados são comuns em outras doenças autoinflamatórias sistêmicas e seriam verdadeiramente esperados em ambos os grupos. Ressaltamos a importância de considerar a possibilidade de criopirinopatia mesmo quando a febre não for o sintoma predominante, visto que as Síndromes Muckle-Wells e urticária relacionada ao frio são doenças que apresentam febre mais baixas, podendo ser despercebidas por familiares<sup>1,2,4,7</sup>.

Dez pacientes (29,4%) com suspeita da mutação apresentaram melhora clínica da doença e nenhum paciente (0%) do grupo com mutação remeteu os sintomas clínicos. Ressaltamos aqui a difícil condução e rara remissão dos pacientes com CAPS, informação corroborada pelo achado acimacitado<sup>1,3</sup>.

Levando em consideração os sintomas de maior prevalência nos pacientes com mutação definida comparadas aos sem mutação, cabe destacar rash urticariforme e a surdez. O achado do rash urticariforme deve ser destacado pois como já sugerem diversos outros estudos, a presença do mesmo é um importante fator diferenciador da CAPS com outras doenças auto inflamatórias. A presença de surdez pode ser outra ferramenta de orientação às CAPS, achado incomum em outras doenças auto inflamatórias e bem descrito particularmente em dois espectros da CAPS, na CINCA e na síndrome de Muckle Wells<sup>3,7,15</sup>.

Os dados laboratoriais mais frequentes, em ambos os foramaumento de PCR , VHS e leucocitose. Estes são achados inflamatórios sistêmicos inespecíficos, mas de

importância diagnóstica. O estudo francês citado anteriormente<sup>21</sup> determina que um PCR elevado seria outro fator preditivo positivo para CAPS quando associado aos demais sintomas clínicos<sup>4,21</sup>.

Em relação a identificação do fenótipo da doença verificou-se que um (20%) dos pacientes apresentava história compatível com Urticária relacionada ao frio, outro possuía sintomas compatíveis com CINCA e o restante (60%) não foi possível estabelecer uma definição clara. Em alguns pacientes a definição diagnóstica torna-se mais clara devido a um maior número de sintomatologias e características específicas de cada doença. Os estudos mostram, porém, que a definição fenotípica é algo difícil de ser realizado, pela similaridade das patologias e pelo quadro clínico em comum entre elas, fato reiterado na nossa pesquisa<sup>1,4,15</sup>.

Com relação às mutações encontradas, todas afetam os exons 3, 7 e 8, sítios comuns de variações causadoras de criopirinopatias, tanto na forma germinativa como somática<sup>11,12,20</sup>.

## Considerações Finais

Conclui-se com o trabalho a importância de realizar o estudo genético daqueles pacientes com síndromes auto inflamatórias e sem um diagnóstico definido, ressaltando a importância do sequenciamento de segunda geração para que seja possível rastrear os pacientes falso negativos. Destaca-se, também, o quão fundamental é traçar o perfil clínico, laboratorial e genético destes mesmos pacientes para que algumas manifestações possam servir como ferramenta de auxílio diagnóstico e orientação investigativa.

Estimulamos, assim, que novos estudos sejam desenvolvidos dentro do tema, para que possamos ampliar nossos conhecimentos acerca das criopirinopatias e mais ainda das diferenças presentes entre os pacientes com mutações somáticas e germinativas.

Referencias:

1. Chitkara P, Stojanov S, Kastner DL. The hereditary autoinflammatory syndromes. *The Pediatric infectious disease journal* 2007; **26**(4): 353-4.
2. Kastner DL. Hereditary periodic Fever syndromes. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology* 2005: 74-81.
3. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Current opinion in rheumatology* 2005; **17**(5): 586-99.
4. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J ClinImmunol* 2008; **28 Suppl 1**: S73-83.
5. Gattorno M, Martini A. Inherited autoinflammatory syndromes: an expanding new group of chronic inflammatory diseases. *Clinical and experimental rheumatology* 2005; **23**(2): 133-6.
6. Masters SL, Lobito AA, Chae J, Kastner DL. Recent advances in the molecular pathogenesis of hereditary recurrent fevers. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2006; **6**(6): 428-33.
7. Simon A, van der Meer JW. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J PhysiolRegulIntegrCompPhysiol* 2007; **292**(1): R86-98.
8. Jesus AA, Silva CA, Segundo GR, et al. Phenotype-genotype analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): description of a rare non-exon 3 and a novel CIAS1 missense mutation. *J ClinImmunol* 2008; **28**(2): 134-8.
9. Aksentijevich I, C DP, Remmers EF, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum* 2007; **56**(4): 1273-85.

10. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002; **71**(1): 198-203.
11. Neven B, Callebaut I, Prieur AM, et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood* 2004; **103**(7): 2809-15.
12. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001; **29**(3): 301-5.
13. Goldbach-Mansky R, Pucino F, Kastner DL. Treatment of patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: comment on the article by Matsubara et al. *Arthritis Rheum* 2007; **56**(6): 2099-101; author reply 101-2.
14. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006; **355**(6): 581-92.
15. Jesus AA, Fujihira E, Watase M, et al. Hereditary Autoinflammatory Syndromes: A Brazilian Multicenter Study. *J Clin Immunol* 2012.
16. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum* 2011; **63**(11): 3625-32.

17. Saito M, Nishikomori R, Kambe N, et al. Disease-associated CIAS1 mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutation-negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *Blood* 2008; **111**(4): 2132-41.
18. Saito M, Fujisawa A, Nishikomori R, et al. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; **52**(11): 3579-85.
19. Kohlmann A, Klein HU, Weissmann S, et al. The InterlaboratoryRObustness of Next-generation sequencing (IRON) study: a deep sequencing investigation of TET2, CBL and KRAS mutations by an international consortium involving 10 laboratories. *Leukemia* 2011; **25**(12): 1840-8.
20. Izawa K, Hijikata A, Tanaka N, et al. Detection of base substitution-type somatic mosaicism of the NLRP3 gene with >99.9% statistical confidence by massively parallel sequencing. *DNA Res* 2012; **19**(2): 143-52.
21. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, Fabre A, et al. Mutations in the autoinflammatorycryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;**70**(3):495-9. Epub 2010 Nov 24.

Tabelas:

Tabela 1: Relações comparativas numéricas entre os diferentes grupos estabelecidos e estudados na análise da pesquisa

<b>Relação (R) / Amostra (A)</b>	<b>R/A = %</b>
<b>Pacientes Com mutação em CIAS1/ Total de pacientes da pesquisa</b>	5/39= 12,8%
<b>Pacientes com mutação germinativa/ Total de pacientes com mutação em CIAS1</b>	3/5= 60%
<b>Pacientes com mutação somática/ Total de pacientes com mutação em CIAS1</b>	2/5= 40%
<b>Pacientes com mutação somática/ Pacientes com suspeita de mutação em CIAS1 porem sem mutação germinativa</b>	2/36= 5,5%

Tabela 2: Dados clínicos de alta e baixa prevalência dos pacientes com suspeita de mutação no Gene CIAS1 e aqueles com a mutação definida.

<b>Prevalência</b>	<b>Dados Clínicos</b>	<b>Grupo sem Mutação n/ %</b>	<b>Grupo com Mutação n/%</b>
<b>Alta Prevalência</b>	Febre	33/ 97,0%	4/ 80%
	Presença de Rash	20/ 58,8%	4/ 80%
	Dor Abdominal	23/ 67,6%	4/ 80%
	Artralgia	20/ 58,8%	5/ 100%
	Dor em Membros	20/ 58,8%	4/ 80%
<b>Baixa Prevalência</b>	Rash piora com Frio	3/ 8,8%	2/ 40%
	Abscesso Cutâneos	2/ 5,8%	0/ 0%
	Faringite	6/ 17,6%	2/ 40%
	Hepatoesplenomegalia	11/ 32%	1/ 20%
	Vômitos	10/ 29,4%	2/ 40%
	Diarreia	12/ 35,2%	2/ 40%
	Osteomielite	0/ 0%	0/ 0%
	Uveite	2/ 5,8%	0/ 0%
	Papieledema	1/ 2,7%	1/ 20%
	ADNPM*	6/ 17,6%	1/ 20%
	Meningite Asséptica	2/ 5,8%	1/ 20%
Remissão Clínica	10/ 29,4%	0/ 0%	

\*ADNPM (Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor)



Tabela 3: Sintomas Clínicos de destaque nos pacientes com mutação em CIAS1

<b>Sintoma Clínico</b>	<b>Paciente Com Mutação N/ %</b>	<b>Paciente Sem Mutação N/ %</b>	<b>P- Valor</b>
<b>RashUrticariforme</b>	4/ 80%	9/ 26,4%	0,035
<b>Adenomegalia</b>	5/ 100%	16/ 47%	0,05
<b>Dor Torácica</b>	3/ 60%	10/ 29,4%	-
<b>Surdez</b>	4/ 60%	6/ 17,6%	0,01

Tabela 4: Principais características dos diferentes fenótipos encontrados nas Criopirinopatias (CAPS)

<b>Fenótipo Da Criopirinopatia</b>	<b>Herança</b>	<b>Proteína</b>	<b>Duração da Febre</b>	<b>Manifestações Clínicas mais Específicas</b>
<b>Síndrome autoinflamatória familiar relacionada ao frio (FCAS)</b>	Autossômica Dominante	Criopirina	6- 24 horas, mais branda	Sintomas desencadeados pelo frio
<b>Síndrome de Muckle-Wells (MWS)</b>	Autossômica Dominante	Criopirina	1 a 2 dias	Surdez neurosensorial
<b>Doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID)</b>	Autossômica Dominante	Criopirina	Continua	Atraso do desenvolvimento, surdez, meningite asséptica, papiledema, alargamento epifisário, fácies típica