

O Papel da Amigdalectomia na Síndrome de PFAPA: Revisão da Literatura e Estudo Retrospectivo

Artigo Original

Autores

Pedro Marques Gomes

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Sílvia Duarte Costa

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Ana Isabel Gonçalves

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Paula Azevedo

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Delfim Duarte

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Correspondência:

Pedro Marques Gomes
pedrommarquesgomes@hotmail.com

Artigo recebido a 5 de Junho 2022.

Aceite para publicação a 22 de Agosto de 2022.

Resumo

Objetivo: Revisão da literatura e comparar a efetividade da terapêutica farmacológica com a amigdalectomia na remissão da doença.

Material e métodos: Análise retrospectiva dos dados clínicos (idade, género, clínica, antecedentes familiares) tipos de tratamento efetuado (médico e/ou cirúrgico), tempo de remissão (após tratamento médico e cirúrgico) e a remissão no 1º, 3º e 6º mês após amigdalectomia em crianças com síndrome de PFAPA avaliadas no Hospital Pedro Hispano entre janeiro de 2016 e dezembro de 2021.

Resultados: Foram avaliadas 9 crianças (56 % do sexo feminino, 44 % do sexo masculino) com idades que variaram entre 1 e 4 anos (idade média $1,9 \pm 1,3$ anos). Ao diagnóstico o número médio de semanas de remissão foi de $4,0 \pm 1,8$. Após corticoterapia foi de $3,88 \pm 1,0$ e após amigdalectomia de $50,6 \pm 33,8$ semanas.

Conclusão: A amigdalectomia demonstrou ser uma opção terapêutica muito útil na remissão da doença em crianças com síndrome de PFAPA.

Palavras-chave: Síndrome de PFAPA, Amigdalectomia, Corticoterapia, Colchicina

Introdução

A síndrome PFAPA (febre periódica, estomatite aftosa, faringite/amigdalite e adenite cervical) é uma síndrome de origem desconhecida com início geralmente antes dos 5 anos de idade. A grande maioria dos doentes entra em remissão antes da adolescência; no entanto, pode permanecer até à idade adulta. Esta síndrome geralmente tem uma duração média de 4,5 anos¹.

É a causa mais frequente de febre recorrente em crianças de países com baixa prevalência de febre familiar do Mediterrâneo². A diminuição da qualidade de vida do doente, da sua família e o absentismo escolar constituem o principal problema desta síndrome³. A febre é um marcador diagnóstico, ao contrário

da estomatite aftosa, amigdalite críptica ou faringite e adenite. Outros sintomas menos comuns incluem náuseas, vômitos, diarreia, artrite, conjuntivite e dor abdominal⁴.

Marshall descreveu pela primeira vez esta síndrome em 1989⁵. Dez anos mais tarde Thomas¹ estabeleceu critérios diagnósticos:

1. Febres recorrentes com início antes dos cinco anos de idade.
2. Pelo menos um dos seguintes sinais: estomatite aftosa, adenomegalias cervicais ou faringite.
3. Exclusão de neutropenia cíclica.
4. Ausência de sintomas entre episódios.
5. Crescimento e desenvolvimento normal.

A febre tipicamente não responde a paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metamizol ou antibióticos. Tem uma boa resposta à corticoterapia: dose única de prednisolona (1–2 mg/kg/dia) ou betametasona (0,3 mg/kg/dia)⁶. Geralmente cessa de forma espontânea ao fim de 5 dias, mesmo sem tratamento.

O papel da amigdalectomia no tratamento da síndrome de PFAPA foi sugerido em 1989 por Abramson, que descreveu um efeito benéfico na remissão da doença⁷. Em adultos com síndrome de PFAPA a resposta à amigdalectomia parece ser menor do que em crianças⁸. A amigdalectomia pode ser associada a adenoidectomia, especialmente em casos de patologia obstrutiva do sono, no entanto a última não tem utilidade quando feita de forma isolada⁷.

Este trabalho pretende realizar uma revisão da literatura e comparar a efetividade da terapêutica farmacológica com a da amigdalectomia na remissão de eventos febris em crianças com síndrome de PFAPA.

Material e Métodos

Os autores analisaram retrospectivamente casos com diagnóstico de síndrome de PFAPA, que ocorreram durante o período entre Janeiro de 2016 e Dezembro de 2021, no Hospital Pedro Hispano. O estudo baseou-se na informação obtida através do processo clínico de cada

doente. Os dados colhidos foram gravados numa base de dados Excel (versão MAC) e as variáveis estudadas foram: idade, género, sinais/sintomas, antecedentes familiares de síndrome febril recorrente, tipos de tratamento efetuado (médico e/ou cirúrgico), tempo de remissão (após início de tratamento médico e após tratamento cirúrgico) e remissão no 1º, 3º e 6º mês após amigdalectomia. Todos os doentes intervencionados obtiveram um seguimento mínimo de 6 meses. Os dados foram processados e analisados informaticamente no programa SPSS (versão 28.0) e Excel (versão MAC).

Os critérios de inclusão foram: idade < 18 anos, síndromes febris recorrentes que cumpriram os critérios de Thomas para síndrome de PFAPA. Os critérios de exclusão foram: idade ≥ 18 anos, outras síndromes febris recorrentes que não cumpriram os critérios de Thomas para síndrome de PFAPA, falta de informação no processo clínico.

Resultados

No total foram avaliadas 9 crianças (56 % do sexo feminino, 44 % do sexo masculino) com idades que variaram entre 1 e 4 anos (idade média $1,9 \pm 1,3$ anos). Todos apresentavam febre e amigdalite ao diagnóstico (tabela 1), sendo que 5 apresentavam adenite (55,6%) e 3 estomatite aftosa (33,0%). Apenas 2 crianças

Figura 1
Distribuição por género, n=9

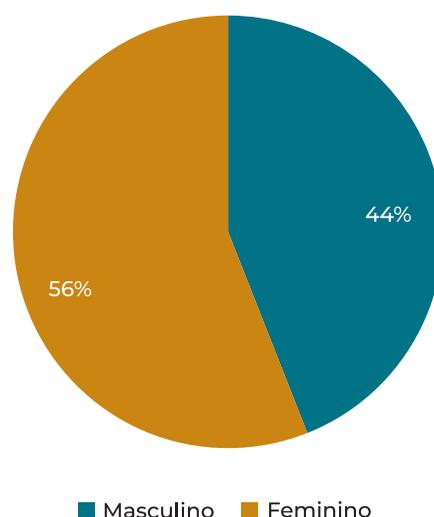


Tabela 1
Características clínicas, tratamento e remissão

Doente, Nº	Idade ao diagnóstico, anos	Clínica	Remissão ao diagnóstico, semanas	Tratamento médico	Tratamento cirúrgico	Remissão após cirurgia		
						1º mês	3º mês	6º mês
1	2	F, Am, E	8	Ant, Cor	Amig, Aden	✓	✓	✓
2	1	F, Am, Ad	4	Ant, Cor	Amig, Aden	✓	✓	✓
3	4	F, Am, Ad	3	Ant, Cor, Col	-	-	-	-
4	4	F, Am	4	Ant, Cor	-	-	-	-
5	1	F, Am, Ad	4	Ant, Cor	-	-	-	-
6	1	F, Am, Ad, E	2	Ant, Cor	Amig, Aden	✓	✓	✓
7	1	F, Am, Ad, E	5	Ant, Cor	-	-	-	-
8	1	F, Am	4	Ant, Cor	Amig, Aden	✓	✓	✓
9	2	F, Am	5	Ant, Cor	Amig, Aden	✓	✓	✓

Abreviaturas: F, febre; Am, amigdalite; Ad, adenite; E, estomatite; Ant, antibiótico; Cor, corticoide; Col, colchicina; Amig, amigdalectomia; Aden, adenoidectomia.

(22,2%) apresentavam antecedentes familiares de febre recorrente em idade pediátrica (pai e/ou mãe). Durante a crise, a temperatura variou entre 39,0 °C e 41,0 °C, sendo a temperatura média de 39,9 ± 0,6 °C (tabela 2). A duração média das crises ao diagnóstico foi de 4,1 ± 0,8 dias, com um mínimo de 3 e um máximo de 5 dias.

Tabela 2
Caraterísticas clínicas e laboratoriais durante a crise

Febre (°C)	39,9 ± 0,6
Leucócitos (/μL)	15895,6 ± 5759,5
Proteína C Reativa (mg/L)	94,1 ± 94,7

Tabela 3
Tratamento farmacológico instituído

Antibiótico	100 %
Corticoide	100 %
Colchicina	11,1 %

Nota - antibiótico: amoxicilina e/ou amoxicilina + ácido clavulânico e/ou penicilina; corticoide: dose única prednisolona

Tabela 4
Remissão (semanas) ao diagnóstico e após tratamento médico/cirúrgico

Ao diagnóstico	4,00
Após iniciar corticoterapia	3,88
Após amigdalectomia	50,6

Durante a crise, os valores médios dos reagentes de fase aguda foram de 15895,6 ± 5759,5 leucócitos/μL e de 94,1 ± 94,7 mg/L para PCR. O valor mínimo registado de leucócitos foi 9300/μL e o máximo de 26790/μL. Para a PCR, o valor mínimo foi de 2,8 mg/L e o máximo 248,7 mg/L.

Todas as crianças foram submetidas a tratamento farmacológico após o diagnóstico (tabela 3). Em alguma fase da doença todas foram tratadas com antibiótico (100%) pela suspeita de infeção bacteriana. Em crise todas (100%) foram tratadas com corticoide. Uma das crianças (11,1%) foi tratada com colchicina com intuito de prevenir novas crises.

Aquando do diagnóstico da síndrome de PFAPA, o número médio de semanas de remissão foi de 4,0 ± 1,8. Após iniciar corticoterapia foi de 3,88 ± 1,0 (tabela 4), com um mínimo de 3 e um máximo de 8 semanas. A única criança medicada com colchicina (fora de crise) aumentou o período de remissão em 1 semana (3 para 4 semanas).

Das 9 crianças, 5 (55%) foram submetidas a amigdalectomia por dissecação clássica com adenoidectomia (tabela 1). Destas 5 crianças, 2 (40%) eram do sexo masculino e 3 (60%) eram do sexo feminino, tendo 4 (80%) sido intervencionadas aos 2 anos de idade e 1 (20%) aos 3 anos.

O número médio de semanas de remissão com a amigdalectomia foi de $50,6 \pm 33,8$, com um mínimo de 24 e um máximo de 88 semanas (tabela 4). Todas apresentaram remissão da doença ao 1º, 3º e 6º mês pós amigdalectomia (tabela 1).

Discussão

A síndrome de PFAPA faz diagnóstico diferencial com patologias infecciosas e autoimunes caracterizadas por episódios febris recorrentes (neutropenia cíclica, febre familiar do Mediterrâneo, síndrome de hiperglobulinemia D, doença de Behçet, artrite reumatoide juvenil e síndrome de febre periódica hereditária autossômica dominante). Um dos critérios de inclusão para o estudo foi o cumprimento dos critérios diagnósticos de Thomas¹.

Na síndrome de PFAPA a temperatura tipicamente aumenta de forma súbita, atingindo valores entre 39 e 41 °C. Geralmente dura entre 3 e 5 dias e sem tratamento preventivo pode recorrer ao fim de 3 a 6 semanas².

No nosso estudo todas as crianças foram diagnosticadas antes dos 5 anos de idade, com um predomínio do sexo feminino. Durante a crise, em termos laboratoriais, observou-se um aumento dos reagentes de fase aguda (nomeadamente da PCR) e do valor sérico absoluto de leucócitos, tal como referido na literatura. Os níveis séricos de IgD e IgE também podem aumentar². Não existe nenhum marcador laboratorial específico para esta síndrome, sendo que as culturas e os testes diretos de antigénio rápido para *Streptococcus pyogenes* são geralmente negativos².

Embora a síndrome de PFAPA apresente uma evolução autolimitada, a maioria dos autores recomenda que seja oferecido tratamento após o diagnóstico^{9,10}. A patogénese desconhecida traz algum grau de incerteza relativamente ao seu tratamento. O tratamento farmacológico (corticoide e colchicina) é o mais frequentemente utilizado. Por outro lado, na prática clínica

diária, a amigdalectomia não é comumente considerada como tratamento inicial.

A corticoterapia é uma das poucas terapêuticas farmacológicas que encurtam ou resolvem os episódios febris⁹. Complicações associadas à única de corticoide em idade pediátrica são extremamente raras¹⁰; porém, os riscos potenciais devem ser explicados aos pais. No nosso estudo observou-se um ligeiro encurtamento do período de remissão após início de corticoterapia. Segundo a literatura internacional⁹, em doentes com necessidade recorrente de corticoterapia está documentado um encurtamento do período de remissão⁹. Outras armas terapêuticas referidas na literatura incluem por exemplo os inibidores da IL-1, geralmente reservados para crises refratárias à corticoterapia¹¹. Segundo a literatura¹, a utilização de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tem pouca utilidade. O acetaminofeno e o ibuprofeno reduzem a temperatura em apenas 6 e 33 % dos casos, respetivamente, sendo este efeito temporário. Na prevenção farmacológica de episódios febris, a colchicina (1 mg/kg) demonstrou ser eficaz a reduzir significativamente o número de eventos¹². Neste estudo apenas foi utilizada numa criança e aumentou o período de remissão da doença em 1 semana. Em sentido contrário, uma meta-análise recente concluiu que a cimetidina é ineficaz na prevenção de novos eventos^{8,13-15}.

A amigdalectomia não foi considerada como arma terapêutica inicial. A ausência de resposta e/ou o encurtamento do período de remissão após terapêutica farmacológica motivou que 5 crianças fossem enviadas a consulta de ORL, com o intuito de serem inscritas para amigdalectomia. Segundo as últimas recomendações da Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia da Cabeça e Pescoço, o diagnóstico de síndrome PFAPA é uma das indicações para realizar amigdalectomia na idade pediátrica¹⁶. Vários ensaios clínicos randomizados^{17,18} e séries de casos foram publicadas sobre o efeito positivo da amigdalectomia. Estudos recentes demonstraram que a remissão com

o tratamento médico é significativamente menor, quando comparada com o tratamento cirúrgico¹⁹. Em alguns estudos foi relatada resolução completa dos episódios febris após amigdalectomia^{17-18,20}. A base fisiopatológica para este efeito benéfico da amigdalectomia permanece desconhecida. Alguns estudos²¹ sugerem que se deve ao controlo da resposta inflamatória excessiva e recorrente do tecido linfoide palatino, a estímulos internos ou externos, nomeadamente a nível das células amigdalinas.

Embora com uma amostra reduzida, os resultados cirúrgicos do nosso estudo vão de encontro ao supracitado, com um período de remissão pós amigdalectomia muito superior ao obtido com o tratamento farmacológico. Nenhuma das crianças submetidas a tratamento cirúrgico apresentou nova agudização da doença na janela temporal avaliada, reforçando o papel da amigdalectomia na abordagem terapêutica da síndrome de PFAPA em idade pediátrica.

Conclusão

Neste estudo a amigdalectomia demonstrou ser uma opção terapêutica muito útil na remissão da doença. A avaliação prospetiva da eficácia deste procedimento cirúrgico pode reforçar ainda a sua importância no tratamento da síndrome de PFAPA.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Política de privacidade, consentimento informado e Autorização do Comité de Ética

Os autores declaram que têm o consentimento por escrito para o uso de fotografias dos pacientes neste artigo.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

- 1.Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr.* 1999 Jul;135(1):15-21. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70321-5.
- 2.Forsvoll J, Kristoffersen EK, Oymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr.* 2013 Feb;102(2):187-92. doi: 10.1111/apa.12069.
- 3.Sparud-Lundin C, Berg S, Fasth A, Karlsson A, Wekell P. From uncertainty to gradually managing and awaiting recovery of a periodic condition—a qualitative study of parents' experiences of PFAPA syndrome. *BMC Pediatr.* 2019 Apr 8;19(1):99. doi: 10.1186/s12887-019-1458-y.
- 4.Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr.* 2010 Feb;99(2):178-84. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01554.x.
- 5.Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndromes of periodic fever pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987 Jan;110(1):43-6. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80285-8.
- 6.Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child.* 2006 Dec;91(12):981-4. doi: 10.1136/adc.2005.084731.
- 7.Abramson JS, Givner LB, Thompson JN. Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1989 Feb;8(2):119-20.
- 8.Gaggiano C, Rigante D, Sota J, Grosso S, Cantarini L. Treatment options for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome in children and adults: a narrative view. *Clin Rheumatol.* 2019 Jan;38(1):11-17. doi: 10.1007/s10067-018-4361-2.
- 9.Krol P, Bohm M, Sula V, Dytrych P, Katra R, Nemcova D. et al. PFAPA syndrome: clinical characteristics and treatment outcomes in a large single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol.* Nov-Dec 2013;31(6):980-7.
- 10.Steward DL, Welge JA, Myer CM. Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003997. doi: 10.1002/14651858.CD003997.
- 11.Dusser P, Hentgen V, Neven B, Koné-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA)

- syndrome? *Joint Bone Spine*. 2016 Jul;83(4):406-11. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.08.017.
- 12.Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA. et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Apr 26;108(17):7148-53. doi: 10.1073/pnas.1103681108.
- 13.Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM Jr, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011 Dec;159(6):958-64. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.004.
- 14.Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010 Feb;99(2):178-84. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01554.x.
- 15.Peridis S, Pilgrim G, Koudounakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: a meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 Nov;74(11):1203-8. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.08.014.
- 16.Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA. et al. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children (update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Feb;160(1_suppl):S1-S42. doi: 10.1177/0194599818801757.
- 17.Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J. et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2007 Sep;151(3):289-92. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.03.015.
- 18.Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr*. 2009 Aug;155(2):250-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.02.038.
- 19.Erdogan F, Kulak K, Ozturk O, İpek İO, Ceran O, Seven H. Surgery vs medical treatment in the management of PFAPA syndrome: a comparative trial. *Paediatr Int Child Health*. 2016 Nov;36(4):270-274. doi: 10.1179/2046905515Y.000000051.
- 20.Forsvoll J, Oymar K. The role of tonsillectomy in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a review of the literature. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2018 Feb 22;18:3. doi: 10.1186/s12901-017-0049-5.
- 21.Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 11;(9):CD008669. doi: 10.1002/14651858.CD008669.pub2.