

Síndrome PFAPA - Caso clínico

PFAPA syndrome - Clinical case

Filipa Moreira • Gabriel Pereira • Nuno Marçal • Joana Guimarães • Daniel Miranda

RESUMO

Introdução - A Síndrome PFAPA (*periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis*) caracteriza-se por episódios recorrentes de febre elevada, estomatite aftosa, adenite cervical e faringite que ocorre maioritariamente em crianças com idade inferior a cinco anos. A etiopatogenia é desconhecida e o diagnóstico é clínico e de exclusão.

Com este trabalho pretendemos realizar uma revisão de literatura - clínica, diagnóstico e tratamento - complementada com a apresentação de um caso clínico.

Materiais e métodos - Pesquisa bibliográfica e análise documental realizada através da base de dados da *Medline, Pubmed* e *Ovid*.

Resultados - O uso de antibióticos ou cimetidina é ineficaz, enquanto a corticoterapia e a amigdalectomia, com ou sem adenoidectomia, reduzem a sintomatologia.

Conclusões - A síndrome PFAPA é uma patologia rara, cujo reconhecimento pode ser difícil. O tratamento médico mais eficaz é a corticoterapia que, porém, não previne futuras recorrências. A terapêutica mais eficaz na resolução a longo prazo da sintomatologia é a amigdalectomia.

Palavras-chave: Síndrome PFAPA, febre recorrente, corticoterapia, amigdalectomia

ABSTRACT

Introduction - The PFAPA (*periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis*) syndrome is characterized by recurrent episodes of high fever, aphtous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis occurring mostly in children younger than five years. The etiology is unknown and the diagnosis is clinical and made by exclusion. This paper aims to review literature - clinical, diagnosis and treatment - complemented with the presentation of a clinical case.

Materials and methods - Literature search and document analysis conducted through the database of *Medline, Pubmed* and *Ovid*.

Results - The use of antibiotics or cimetidine is ineffective, while corticosteroids and tonsillectomy, with or without adenoidectomy, reduce the symptoms.

Conclusions - PFAPA syndrome is a rare disease, which recognition can be difficult. The most effective medical treatment are corticosteroids which, however, do not prevent future recurrences. The most effective therapy in long-term resolution of symptoms is tonsillectomy.

Keywords: PFAPA syndrome, relapsing fever, corticosteroids, tonsillectomy

INTRODUÇÃO

A Síndrome PFAPA (acrónimo de “*periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis*”) é uma entidade clínica benigna caracterizada por episódios recorrentes de febre elevada, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical. Esta síndrome foi descrita pela primeira vez em 1987, por Marshall e colaboradores, tendo sido designada por Síndrome de Marshall. Em 1989 a sua denominação mudou para o acrónimo FAPA, e posteriormente para PFAPA para enfatizar a presença de febre periódica, considerada a sua principal característica.¹

Etiopatogenia

No presente, e apesar dos estudos realizados, a etiologia da síndrome PFAPA permanece desconhecida. As principais teorias dividem-se entre um processo infeccioso e um distúrbio do sistema imunitário.²

A etiologia infecciosa é sugerida pelo aparecimento desta síndrome em doentes de várias etnias, predileção pelo género masculino, melhoria da sintomatologia com a amigdalectomia e baixa prevalência em crianças de mais idade ou em adultos.^{2,3}

Filipa Moreira

Interna de Formação Específica, Hospital de Braga

Gabriel Pereira

Interno de Formação Específica, Hospital de Braga

Nuno Marçal

Interno de Formação Específica, Hospital de Braga

Joana Guimarães

Interna de Formação Específica, Hospital de Braga

Daniel Miranda

Interno de Formação Específica, Hospital de Braga

Correspondência:

Filipa de Carvalho Moreira
Rua Nova de Novainho, nº8 Tenões, 4715-437 Braga
Tel. 969840855
Email: filipamoreira@yahoo.com.br

No entanto, a ausência de casos em irmãos ou contactos próximos, a falta de predomínio sazonal ou geográfico e ainda a persistência desta síndrome por vários anos tornam a origem infecciosa menos provável.⁴

O distúrbio imunitário é sugerido pela periodicidade da febre, presença de úlceras aftosas, persistência da síndrome por vários anos, falta de resposta à antibioterapia e melhoria significativa da sintomatologia com corticosteróides.⁵ Estudos realizados em doentes com síndrome PFAPA revelaram o aumento de diversas citocinas nos períodos febris, principalmente: Interferon-gama, Factor de Necrose Tumoral e Interleucina 6.⁴

A primeira infância é caracterizada por imaturidade e aquisição morosa da competência do sistema imunitário, representando um período crítico com implicações infecciosas e não-infecciosas.⁴

A sintomatologia desta síndrome parece resultar de uma resposta imunológica anormal a micro-organismos comensais, ainda não identificados, presentes nas amígdalas e mucosa oral.⁴

Epidemiologia

Esta síndrome acomete habitualmente, crianças abaixo dos cinco anos de idade e segundo alguns estudos, com predomínio do sexo masculino.⁵ Os sintomas podem desenvolver-se nos primeiros meses de vida e na maioria dos doentes resolvem-se espontaneamente antes dos 10-12 anos de idade, na puberdade.³ Porém, um estudo retrospectivo realizado em 2008 pela Universidade de Tel Aviv - Israel, identificou 15 adultos com síndrome de PFAPA.⁴

Pensa-se que as crianças com esta síndrome possuem um atraso da maturação do sistema imunitário, que desaparece com o avançar da idade, resolvendo a sintomatologia. Assim sendo, os adultos com síndrome PFAPA serão indivíduos que nunca alcançaram a maturidade imunológica e por isso em determinadas situações desencadeiam episódios consistentes com PFAPA.⁴

Diagnóstico

A síndrome PFAPA caracteriza-se pelo aparecimento súbito de febre elevada (temperatura superior a 39°C) com duração média de 5 dias (duração variável entre 3 a 6 dias) que ocorre em intervalos regulares de 3 a 6 semanas.^{6,7,8} Os episódios febris são frequentemente acompanhados por faringite (65 – 89%), estomatite aftosa (67 – 71%) e adenite cervical (72 – 88%).³ A faringite nas crianças mais pequenas pode manifestar-se apenas por recusa alimentar e sialorreia, por outro lado as aftas orais são frequentemente pequenas e podem passar despercebidas.

Ocasionalmente têm sido registadas manifestações adicionais (*minor*) como cefaleias, dor abdominal, náuseas, vômitos, indisposição, artralguas, calafrios e hepatoesplenomegália.^{3,5-8} Comparando adultos e crianças com síndrome PFAPA, as últimas têm uma frequência significativamente menor de artralguas e mialgias, e uma frequência maior de lesões aftosas e calafrios.⁴

Para fazer o diagnóstico desta síndrome não são necessários todos os sintomas, mas duas características são consideradas fundamentais: periodicidade dos episódios e a ausência de sintomas nos intervalos das crises (crianças com crescimento e desenvolvimento normais inter-crisis).^{3,7,9}

Para facilitar o reconhecimento desta doença Marshall e colaboradores em 1989, propuseram critérios de diagnóstico, tendo sido revistos dez anos mais tarde por Thomas e colaboradores: a) febres recorrentes com início antes dos cinco anos de idade; b) pelo menos um dos seguintes sinais: estomatite aftosa, linfadenopatia cervical, faringite; c) exclusão de neutropenia cíclica; d) ausência de sintomas entre os episódios; e) crescimento e desenvolvimento normal.^{3,8}

O diagnóstico é clínico e de exclusão, pois não existem alterações patognomónicas nos exames complementares de diagnóstico. As únicas alterações geralmente encontradas na síndrome PFAPA são a leucocitose e a elevação da velocidade de sedimentação, que normalizam nos intervalos das crises.

O diagnóstico diferencial faz-se com outras patologias caracterizadas por febre recorrente como, por exemplo, a Amigdalite Recidivante, a Artrite Idiopática Juvenil, a Doença de Behçet, a Neutropenia Familiar Cíclica, a Febre Familiar do Mediterrâneo, e a Síndrome de Hiperglobulinemia D. Para excluir essas entidades devem realizar-se os seguintes exames: hemograma com leucograma, velocidade de sedimentação, proteína C reactiva, provas de função renal e hepática, doseamento sérico de imunoglobulinas, anticorpo antinuclear, complemento, factor reumatóide, serologias do vírus Epstein-Barr, Citomegalovírus, Herpes vírus e Adenovírus, culturas da orofaringe para bactérias, fungos e vírus e doseamento de ácido mevalónico na urina.

Amigdalite Recidivante

Esta doença é muito comum na idade pediátrica. A sua etiologia pode ser vírica ou bacteriana e o agente patogénico mais frequentemente isolado é o *Streptococcus β-hemolyticus*. Manifesta-se por febre, odinofagia, rubor e/ou exsudado amigdalino, elevação dos marcadores de inflamação e por vezes positividade

das culturas da orofaringe. O tratamento com antibioterapia é usualmente eficaz.^{3,5-8,10}

Artrite Idiopática Juvenil

Trata-se de uma patologia auto-imune que se caracteriza por febre de início imprevisível com duração de semanas a meses, artrite, hepatoesplenomegália, positividade para o factor reumatóide e em alguns casos “*rashes*” e anemia. O tratamento é feito com anti-inflamatórios, corticosteróides e imunossuppressores.^{3,5-8,10}

Doença de Behçet

É uma doença multi-orgânica caracterizada por aftas orais e pelo menos dois dos seguintes sinais: 1) aftas genitais; 2) sinovites; 3) uveíte posterior; 4) vasculite pustular cutânea; 5) meningoencefalite; 6) úlceras genitais recorrentes; 7) uveíte na ausência de doença intestinal inflamatória ou doença vascular do colagénio. À semelhança da síndrome PFAPA não possui exames laboratoriais patognomónicos, mas os critérios clínicos ajudam a estabelecer o diagnóstico. Os episódios febris são incomuns, costumam durar uma semana, não apresentam a típica periodicidade da síndrome PFAPA e as úlceras orais são mais severas. O tratamento não é específico, consistindo na utilização de anti-inflamatórios, corticosteróides e imunossuppressores conforme os sintomas apresentados e a sua gravidade.^{3,5-8,10}

Neutropenia Familiar Cíclica

Esta entidade nosológica é mais rara e quase indistinguível, sob o ponto de vista clínico, da síndrome PFAPA. Geralmente começa no primeiro ano de vida e caracteriza-se pela redução da contagem de neutrófilos a cada 3 semanas (21 dias) por anomalias na hematopoiese. Os episódios febris resultam de infecções e são habitualmente acompanhados por aftas orais, gengivites, linfadenopatias cervicais e analiticamente por monocitose. Nos períodos sintomáticos a contagem de neutrófilos pode já estar recuperada, pelo que os hemogramas devem realizar-se duas vezes por semana durante um período de 6 semanas ou pelo menos 2 semanas antes do início previsto dos episódios febris. O tratamento usualmente envolve um factor estimulante das colónias de granulócitos.^{3,5-8,10}

Febre Familiar do Mediterrâneo

É uma doença autossómica recessiva, facilmente diferenciada pela história familiar. O início das queixas surge, habitualmente, entre os 12 e 13 anos de idade e a maioria dos doentes tem descendência árabe, arménia, turca ou judia. Caracteriza-se por episódios febris

curtos (2-3 dias) acompanhados por dor abdominal severa (90 – 95%) e/ou dor torácica (20-40%), serosites, artrite (85%) e elevação dos marcadores de inflamação aguda. Apesar da maioria dos doentes não desenvolver sequelas a longo prazo, está documentada a associação com amiloidose renal e consequentemente, insuficiência renal em 20 a 60 % dos casos. O tratamento com colchicina controla os episódios e previne o desenvolvimento de amiloidose.^{3,5-8,10}

Síndrome de Hiperglobulinemia D

Esta patologia resulta de uma mutação no gene MVK que codifica a cinase do mevalonato, tem um início precoce (idade média de aparecimento – 6 meses) e afecta sobretudo crianças de origem holandesa. Os episódios febris são auto-limitados (3 – 7 dias), com frequência variável (semanas a meses) e apresentam-se associados a artrite, adenite cervical, calafrios, cefaleias, esplenomegália, dor abdominal, vómitos e diarreia. Nas crises apresenta-se com elevação dos marcadores inflamatórios, leucocitose com neutrofilia, elevação dos níveis séricos de imunoglobulina (Ig) D e IgA e elevação dos níveis de ácido mevalónico na urina. O tratamento desta condição é essencialmente de suporte, já que os fármacos anti-inflamatórios (incluindo a colchicina e os corticosteróides) não têm efeito sobre as crises.^{3,5-8,10}

Tratamento

O tratamento da síndrome PFAPA é controverso e motivo de grande debate científico. Para tal, contribui a etiologia desconhecida, o curso benigno e maioritariamente auto-limitado e a ausência de sequelas a longo prazo. Inúmeros tratamentos, médicos e cirúrgicos, têm sido testados com eficácias variáveis, incluindo antibióticos, anti-inflamatórios não esteróides, ácido acetil-salicílico, anti-víricos, corticosteróides, cimetidina e amigdalectomia (com ou sem adenoidectomia).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após uma revisão da literatura (1987–2010) sobre o tratamento da síndrome PFAPA obtiveram-se os seguintes resultados:

Tratamento Médico

- A administração de antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, macrólidos e sulfonamidas) é ineficaz.^{5-7,11}
- O uso de anti-inflamatórios não esteróides, anti-víricos, ácido acetilsalicílico e colchicina em alguns doentes pode reduzir ligeiramente a febre, mas apenas de forma transitória, pelo que também não é eficaz.^{5-7,11}
- Apesar da cimetidina ter sido descrita por alguns autores como um tratamento de sucesso razoável

(devido às suas propriedades imuno-modeladoras), esse efeito não voltou a ser reproduzido. A última meta-análise sobre terapêutica da síndrome PFAPA considera-a ineficaz.^{5-7,11}

- Os corticosteróides têm um efeito significativo sobre os sintomas, apenas uma única dose de prednisona ou prednisolona (1-2mg/Kg) pode conduzir em poucas horas à resolução dos episódios febris. Esta é a terapêutica médica mais eficaz, no entanto não previne futuras recorrências e alguns estudos levantam a hipótese de poder encurtar os intervalos das crises.^{5-7,11}

Tratamento cirúrgico

- A amigdalectomia é a única opção cirúrgica conhecida que melhora os sintomas dos doentes com síndrome PFAPA.^{5-7,11}

- Não existem estudos sobre o efeito da associação de um tratamento médico neo-adjuvante ou adjuvante com a amigdalectomia.

- Presume-se que a melhoria sintomatológica após amigdalectomia assente no facto da síndrome resultar de uma resposta imunitária anormal com início no parênquima amigdalino.^{5-7,11}

- Não parecem existir diferenças no resultado terapêutico em doentes que realizam amigdalectomia com e sem adenoidectomia.

- A adenoidectomia isoladamente não resolve a sintomatologia da síndrome PFAPA.^{5-7,11}

- Não existem razões para esperar maior taxa de complicações de amigdalectomia nos doentes com esta síndrome em relação a outros.

- A amigdalectomia conduz a uma resolução completa dos sintomas na maioria dos doentes, noutras provoca uma melhoria ou ainda diminuição da frequência das crises.

O tratamento médico é o mais frequentemente utilizado, mas tanto o tratamento médico como o cirúrgico têm demonstrado eficácia na resolução dos sintomas. Uma meta-análise de 2010 revela que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os resultados terapêuticos da corticoterapia e da amigdalectomia. Sendo assim, a corticoterapia pode ser a terapêutica inicial, mas o tratamento cirúrgico é o mais eficaz na resolução dos sintomas a longo prazo (tabela 1).^{5-7,11}

TABELA 1

Resultados terapêuticos de Síndrome PFAPA tratados com Amigdalectomia

Fonte	Ano	Nº Doente	Resolução completa	Tratamento prévio (nº doentes)
<i>Licameli et al</i>	2008	27	26	NR
<i>Tasher et al</i>	2006	6	6	Nenhum
<i>Parikh et al</i>	2003	2	0	Cimetidina (1)
<i>Berlucchi et al</i>	2003	5	5	Corticosteróides (5)
<i>Galanakis et al</i>	2002	15	15	Nenhum
<i>Dahn et al</i>	2000	4	4	Nenhum
<i>Thomas et al</i>	1999	11	7	Corticosteróides (NR)

CASO CLÍNICO

Uma criança do sexo masculino de 2 anos e meio foi referenciado pela consulta de Pediatria para a consulta de Otorrinolaringologia do Hospital de Braga em Fevereiro de 2011 por febres recorrentes com faringites/amigdalites de repetição. Os episódios febris começaram por volta dos 19 meses de idade e ocorriam na maioria das vezes em intervalos de 4 – 6 semanas (mínimo 2 semanas, máximo 8 semanas), as temperaturas tinham um início súbito e eram muito elevadas, quase sempre acima dos 39°C. A febre cedia parcialmente ao acetaminofeno e ibuprofeno, mas os intervalos dos picos febris eram muito curtos (aproximadamente 3 - 4h). A antibioterapia foi administrada na maioria das idas ao serviço de urgência, sem grande alteração do curso natural da doença, provocando várias re-observações em dias consecutivos. Os episódios duravam cerca de 3 – 6 dias e durante esse período o menino recusava a alimentação e “babava-se” muito. Ao exame físico apresentava hipertrofia e hiperémia amigdalina, hiperémia faríngea, lesões aftosas a nível da mucosa oral e adenopatias cervicais reactivas. Em algumas observações no serviço de urgência foram realizados hemogramas com leucogramas, velocidade de sedimentação, teste rápido de *streptococcus β-hemoliticus*, culturas de exsudado da orofaringe, doseamento sérico de Ig A, D, G e M, provas de função hepática e renal. Nas consultas foram ainda pedidos doseamentos do complemento e factor reumatóide. À excepção da velocidade de sedimentação e proteína C reactiva, todos os outros parâmetros estavam normais e as culturas negativas.

Após discussão do caso com colegas pediatras optou-se por tratamento cirúrgico, nomeadamente adenoamigdalectomia. Enquanto aguarda cirurgia o menino ficou com indicação para realizar corticoterapia nos períodos febris, com bons resultados.

CONCLUSÕES

A síndrome PFAPA é uma condição rara, cujo reconhecimento pode ser difícil, sendo o diagnóstico de exclusão. Uma vez diagnosticada é fundamental explicar aos pais esta condição, para os tranquilizar, orientar e evitar tratamentos ineficazes, hospitalizações e investigações desnecessárias e consultas a diferentes profissionais. O tratamento inicial deve ser feito com corticosteróides, mas a terapêutica mais eficaz na resolução a longo prazo da sintomatologia é a amigdalectomia. Por fim é importante lembrar que se trata de uma condição benigna, sem sequelas a longo prazo e com excelente prognóstico.

Referências bibliográficas:

1. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:186-7.
2. Long S. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA): what it isn't: what is it? *J Pediatr*. 1999; 135 (1): 1-5.
3. Fonseca AAR, Cherubini K. Clinical aspects of PFAPA syndrome (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis). *Scientia Medica* 2005; Jan./Mar.;15 (1): 68-73.
4. Padet S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic Fever Accompanied by Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome (PFAPA Syndrome) in Adults. *IMAJ* 2008; 10: 358-360.
5. Licameli G, Jeffrey J, Luz J, Jones D e tal. Effect of Adenotonsillectomy in PFAPA Syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 134 (2): 136-140.
6. Parich SR, Reiter ER, Kenna MA, Roberson D. Utility of Tonsillectomy in 2 Patients with the Syndrome of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 129: 670-673.
7. Wong KK, Finlay JC, Moxham P. Role of Tonsillectomy in PFAPA Syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 134 (1):16-19.
8. Berlucchi M, Nicolai P. Marshall's syndrome or PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) syndrome. *Orphanet encyclopedia*. Janeiro 2004; pp 1-5 www.orpha.net/data/patho/GB/uk-PFAPA.pdf acedido a 22 Fevereiro 2011.
9. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD et al. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child* 2002; 86:434-435
10. Dahn KA, Glode MP, Chan KH. Periodic Fever and Pharyngitis in Young Children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 126: 1146-1149.
11. Peridis S, Pilgrim G, Koudoumnakis E, Athanasopoulos I et al. PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; (74) 11: 1203-1208.