

Síndrome PFAPA e as febres periódicas da infância: relato de caso

PFAPA syndrome and periodic fever in childhood: case report

Fabio Wainstein Silber¹, Marcelo Silber², Douglas Alexandre Espírito Santo¹

RESUMO

A síndrome da febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis* – PFAPA) é caracterizada por episódios recorrentes de febre alta, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical em crianças de faixa etária entre um e cinco anos. As crises da doença ocorrem em um intervalo de cerca de 30 dias, e nesse período há dias em que as crianças apresentam-se saudáveis. Os sintomas tendem a se atenuar espontaneamente com o avanço da idade. A prednisona pode ser utilizada para controlar os sinais e sintomas nas crises. Em alguns casos, a tonsilectomia é a melhor opção terapêutica. Este artigo relata um caso de síndrome PFAPA e realiza uma revisão de sua literatura – clínica, diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: síndrome; febre; estomatite aftosa; faringite; linfadenite; tonsilectomia.

ABSTRACT

The periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome is characterized by periodic episodes of high fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis in age group of children aged between one and five years. The attacks of the disease occur in an interval of about 30 days, during which there are days children seem healthy. The symptoms tend to spontaneously attenuate with the advancement of age. Prednisone can be used to control signs and symptoms during the crisis. In some cases, tonsillectomy may be the best therapy. This article reports a case of PFAPA Syndrome and performs a review of its literature - clinical, diagnosis and treatment.

Keywords: syndrome; fever; stomatitis, aphthous; pharyngitis; lymphadenitis; tonsillectomy.

INTRODUÇÃO

A maioria dos médicos já se deparou com crianças que apresentam infecções recorrentes da cavidade oral, em especial faringites, estomatites e febres altas em episódios que duram de três a cinco dias. O que mais chama a atenção nesses pacientes é que, independentemente do tratamento instituído, duas coisas invariavelmente acontecem: a primeira é que eles melhoram e a segunda é que após aproximadamente um mês, um mês e meio, a doença reaparece.

O tema das febres periódicas preocupa os médicos há muito tempo. Reinmann,¹ em 1948, em um estudo pioneiro no *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*, descreveu cerca de 50 crianças portadoras de febre periódica, dor abdominal recorrente, lesões da orofaringe, particularmente estomatites, algumas delas com atralgia, acompanhadas ou não de neutropenia. Na verdade, Reinmann descreveu

dois tipos de crianças: as portadoras de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis* – PFAPA) e as portadoras de neutropenia cíclica.

Em 1984, Van der Meer² descreveu outra síndrome causadora de febre periódica na infância, a síndrome Hiper-IgD (SHI), que ocorre em pacientes de ascendências holandesa e, mais raramente, francesa e alemã. Essas crianças apresentavam pródromos abdominais importantes como diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, erupção cutânea, febre periódica e esplenomegalia.

Em 1987, o grupo de pediatria da Universidade de Connecticut descreveu crianças que eventualmente seriam portadoras da síndrome de Marshall ou PFAPA.^{3,4} Essas crianças foram acometidas de febre periódica com lesões recorrentes de adenite cervical, estomatite e faringite.

¹Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – Sorocaba (SP), Brasil.

²Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo (SP), Brasil.

Contato: fsilber@uol.com.br

Recebido em 01/03/2016. Aceito para publicação em 23/02/2017.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, nascido de parto cesáreo com 40 semanas de idade gestacional, pesando 3.120 g e medindo 50 cm de estatura, com escala de apgar 9 e 10, evolução neonatal sem intercorrências, acompanhado em consultas pediátricas mensais de rotina.

Recebeu aleitamento materno exclusivo até o sexto mês, com introdução sequencial de frutas, papinhas salgadas e, após os nove meses, de fórmulas infantis de segundo semestre, sem qualquer reação de intolerância ou alergia.

Aos 11 meses de vida, apresentou (pela primeira vez) episódio de febre alta, grande hiperemia amigdaliana, adenomegalia em cadeias cervicais anterior e posterior, sem presença de exantemas, *rush* cutâneos ou hepatoesplenomegalia. Depois de diagnosticado com faringite viral, foi medicado com paracetamol, tendo a febre desaparecido após cinco dias.

Esses quadros começaram a se repetir com intervalo de 30 dias, alguns deles acompanhados também de uma estomatite com aftas pequenas, em região anterior da boca, pouco dolorosas, com algumas lesões em palato. No decorrer desses episódios foram efetuados vários testes rápidos para detecção de *Streptococcus pyogenes* e culturas de secreção amigdaliana, todas negativas para a referida bactéria.

No quinto episódio sequencial, foi aventada a possibilidade de a criança ser portadora de síndrome PFAPA, tendo sido feito um teste terapêutico com prednisolona oral, em dose única que teve como resultado o desaparecimento completo da febre cerca de três horas após a ingestão do medicamento. Foram também efetuados, nesse episódio, três hemogramas sequenciais diários, todos normais, sem presença de neutropenia: velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) discretamente elevados, fator antinuclear (FAN) negativo e sorologias para eritrovírus, vírus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovírus (CMV) e toxoplasmose negativos.

Durante seis meses, o paciente continuou tendo episódios de PFAPA, todos revertidos com uma única dose de prednisolona, porém após o sétimo mês, o intervalo entre as crises começou a diminuir, chegando a durar até 20 dias. Foi então introduzido o cimetidine, 30 mg/kg/dia, dividido em duas doses. Com essa terapêutica, embora as crises tenham permanecido, elas voltaram a ocorrer em um intervalo de cerca de 30 dias.

Após oito meses, devido à persistência do quadro, foi oferecida aos pais a realização de adenotonsilectomia; aos três anos, o paciente foi submetido à cirurgia. O paciente evoluiu com melhora e desaparecimento completo das crises de PFAPA, melhorando muito a ansiedade familiar e sua qualidade de vida.

DISCUSSÃO

Em 100% dos casos, as crianças portadoras da síndrome PFAPA começam a ter episódios febris recorrentes antes dos cinco anos de idade. Essa febre dura, aproximadamente, 5 dias, nunca menos que 3 e raramente mais que sete, sendo acompanhada de estomatite aftosa em 80% dos casos⁵ (Figura 1).

Essas estomatites ocorrem principalmente na região anterior da boca, fazendo-se então uma distinção da herpangina,

e em geral poupam a gengiva, com isso podemos excluir a gengivostomatite herpética. As lesões, em geral, são pequenas, inferiores a 3 mm, podendo-se excluir a doença de Behcet.^{3,6} Em 75% das vezes, essas crianças, nas crises repetitivas, são portadoras de uma adenite cervical, gânglios pequenos, em cadeias cervicais superiores, móveis, indolores e são os últimos a regredirem. A faringite acompanha 90% dessas crianças com hiperemia difusa de todo o palato e das tonsilas.^{3,4,6}

Em uma criança com suspeita de síndrome PFAPA devem ser efetuados exames laboratoriais para a exclusão de outras epidemias acompanhadas de febres periódicas na infância, tais como a neutropenia cíclica, a febre familiar do mediterrâneo, a hiperglobulinemia D, a artrite reumatoide juvenil, a doença de Behcet, as síndromes periódicas associadas à criopirina (inclusive a não tão rara síndrome autoinflamatória familiar ao frio), as associadas ao receptor TNF-1 (síndrome periódica associada ao receptor de TNF – TRAPS), entre outras.^{4,7}

É importante a sorologia para CMV, herpes e VEB em, pelo menos, um episódio.

Deve-se realizar cultura da secreção de tonsilas em, no mínimo, dois episódios distintos, não sequenciais.

Um dos diagnósticos diferenciais mais importantes é a neutropenia cíclica, em que a febre também começa antes dos cinco anos, a duração dos episódios febris é razoavelmente parecida na criança com PFAPA, só que não há adenomegalia cervical, mas sim esplenomegalia. As crianças portadoras de neutropenia cíclica têm lesões muito dolorosas e que não poupam a gengiva. Com a recorrência das crises dessa doença, em geral há perda de dentes e periostites e periodontites muito importantes.^{3,8} (Tabela 1)

Essas crianças parecem realmente doentes nos episódios e a recorrência das crises leva a um atraso no desenvolvimento pômbero-estatural. As crianças portadoras de PFAPA têm um período intercrítico assintomático, entre um episódio e outro elas ficam ótimas e apresentam crescimento e desenvolvimento normais.^{3,8}



Figura 1. Estomatite aftosa. Figura de propriedade dos próprios autores.

Outra causa de febre periódica na infância, que deve ser sempre excluída, é a febre familiar do mediterrâneo (FFM).^{3,9} A FFM pode não começar antes dos cinco anos. Acomete em geral os judeus, turcos, armênios e árabes e se manifesta com febre recorrente e uma poliserosite, principalmente peritonite e pleurite, e é uma das principais causas de apendicectomia branca. Esses pacientes possuem uma mutação no gene (MEFV) codificador da proteína pirina ou marenostina,^{8,9} havendo nesses casos um aumento na produção de uma potente citocina pró-inflamatória, a interleucina 1b (IL1b). Geralmente, as crianças portadoras de FFM melhoram com uso de colchicina e, em caso de insucesso, devem ser utilizadas as drogas biológicas anti-IL1b, tais como anankira ou canakinumabe.^{9,10}

Na SHID,^{2,5} a febre começa invariavelmente antes de um ano de idade. Também é recorrente, porém apresenta sinais sistêmicos mais importantes. Além da faringite, da adenite e da estomatite, ela pode ter um *rash* petequial macular e também uma serosite generalizada.^{2,5}

Essa síndrome é causada por um defeito no gene codificador da mevalonato-quinase (MK), e normalmente a criança que sofre com esse problema tem uma ascendência holandesa ou inglesa.

Laboratorialmente essas crianças apresentam níveis muito elevados de imunoglobulina (IgA) e imunoglobulina D (IgD) séricos, sendo essas dosagens mandatórias para o diagnóstico.

O uso de corticoides, imunoglobulina endovenosa e anti-inflamatórios não hormonais é ineficaz no controle da doença, devendo ser utilizados inibidores de HMG-CoA-redutase (sinvastatina) ou drogas biológicas anti-TNF alfa, como o etanercepte.^{5,8}

No diagnóstico diferencial da síndrome PFAPA deve-se pensar também nas criopirinopatias, causadas por mutações no gene CIAS1, que codificam a proteína criopirina, conhe-

cida habitualmente como NALP3 ou PYPAF1. Essa proteína funciona como uma ativadora direta de IL1-beta, causando um estado inflamatório persistente.⁸ Sua manifestação clínica mais frequente (embora não mais grave) é a síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio (FCAS), conhecida também como urticária familiar ao frio.^{8,11} A doença é caracterizada por surtos de febre, hiperemia, hipertrofia amigdalina, conjuntivite, poliatalgia e *rush* urticariforme que surgem após a exposição ao frio. O *rush* cutâneo dura cerca de 12 horas, mas a febre e as outras manifestações clínicas podem permanecer por cerca de 5 dias.^{12,13} O tratamento inclui a prevenção da exposição ao frio e o uso de drogas biológicas anti-IL1b, tais como anankira ou canakinumabe⁸ (Tabela 2).

Havendo suspeita clínica da possibilidade de neutropenia cíclica, TRAPS, FFM, FCAS, SHID, ou qualquer outra doença genética, pode ser solicitado o exame de pesquisa genética, em que são investigados os genes:

- ELANE (ELA 2): Neutrophil elastase – doença neutropenia cíclica;
- LPIN 2: *Rattus norvegicus* lipin 2 – doença: osteomielite multifocal crônica e recorrente;
- MEFV: familial mediterranean fever gene – doença: febre familiar do Mediterrâneo;
- NLRP3 (CIAS1): cold induced autoinflammatory syndrome gene – doença: síndrome da urticária familiar ao frio;
- TSTPIP1: proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1 – doença: síndrome PAPA (artrite piogênica asséptica, pioderma gangrenoso e acne);
- TNFRSF1-A e TRAPS: gene associado ao receptor do fator de necrose tumoral – doença: Síndrome TRAPS.^{8,14}

Porém esses exames, por serem de custo elevado e pouco acessíveis, só devem ser solicitados após avaliação criteriosa da

Tabela 1. Comparação entre febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite e neutropenia cíclica.

	Herança genética	Início dos sintomas	Quadro clínico	Quadro laboratorial	Tratamento	Prognóstico
Síndrome PFAPA	Provável relato de casos familiares gene desconhecido	Por volta de 3 anos	Bom estado geral. Febre periódica, estomatite, faringite e adenite cervical.	Hemograma, VHS, PCR, FAN e sorologias para CMV, VEB normais	Prednisolona nas crises, cimetidina e tonsilectomia quando indicado	Bom: fim das crises aos 10 anos, sem repercussão no crescimento e desenvolvimento.
Neutropenia clínica	Dominante gene-ELA-2 (cromossomo 19p13.3)	Por volta de 1 ano	Estado geral ruim. Febre periódica, faringite, estomatite, gengivite com perda dentária e infecções bacterianas.	Neutropenia <2000, Hb e plaquetas normais, PCR e VHS podem estar elevados	G-CSF, imunoglobulina e antibiótico terapia nas infecções bacterianas	Reservado: repercussão no crescimento e desenvolvimento e morbidade aumentada (infecções graves)

Tabela de autoria dos próprios autores.

PFAPA: febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite; CMV: Citomegalovírus; VEB: Epstein-Barr; GSF: Granulocyte colony-stimulating fator.

peessoa por um reumatologista infantil ou pediatra experimentado na avaliação de crianças com febres recorrentes e/ou periódicas.

Se a criança apresentar febres recorrentes e for incluída nos critérios de Marshall para o diagnóstico de PFAPA, deve-se iniciar o tratamento. A terapêutica indicada é a prednisona, na dose de 1 a 2 mg/kg/dia, mantida por um período de três a cinco dias. Em geral, quando a criança responde ao uso da prednisona, há uma melhora após a segunda dose. O único lado negativo do tratamento com corticoide é que ele parece apenas abreviar o intervalo entre as crises.^{3,4}

Nas crianças que não respondem ao corticoide, a segunda opção é a cimetidina. Ela age como um regulador imunológico que aumenta a produção de interferon e modula a liberação de citocinas e do fator quimiotático dos neutrófilos, devendo ser usada na dose de 20 a 40 mg/dia dividida em uma ou duas vezes, por 6 a 8 meses.^{3,6}

A tonsilectomia também tem sido preconizada principalmente quando há predomínio de faringoamigdalite com presença de hipertrofia e hiperplasia adenoamigdaliana.^{12,15,16}

Diversos estudos randomizados em diferentes países confirmam esses resultados observacionais.^{10,11}

Nos casos graves e refratários é preconizado o uso de drogas biológicas antagonistas do receptor de IL-beta (anakinra) ou do anticorpo monoclonal de alta afinidade (canakinumab) contra esse mesmo receptor.¹⁴

Portanto, toda criança que apresentar febres periódicas, acompanhadas de estomatite, adenite cervical ou faringite, pode estar com a PFAPA. Excluindo as outras causas de febres periódicas na infância e uma vez concluído o diagnóstico, inicia-se o tratamento com o objetivo de diminuir a recorrência das crises e melhorar a qualidade de vida da criança, atenuando a ansiedade familiar.

Tabela 2. Características clínicas e terapia de escolha das principais síndromes de febre periódica.

	FFM	SHID	TRAPS	NOMID	FCAS
Herança	Recessiva	Recessiva	Dominante	Dominante	Dominante
Gene	MEFV	MVK	TNFRSF1A	CIAS1	CIAS1
Episódios de febre	1 a 3 dias	3 a 7 dias	>1 semana	Curso contínuo com exacerbações pouco frequentes	<24 h
Manifestações cutâneas	Eritema erisipeloide	Eritema maculopapular, petequial ou purpúrico	Eritema erisipeloide	Rash urticariforme	Rash urticariforme
Manifestações oculares	Incomum	Incomum	Conjuntivite ou edema periorbitário	Conjuntivite, uveíte, papiledema, amaurose progressiva	Conjuntivite
Manifestações musculoesqueléticas	Monoartrite episódica, sarcoleite	Artralgia, poliartrose não erosiva	Mialgia migratória, artralgia, monoartrite não erosiva	Alargamento epifisário/patelar, elevação periosteal, artrite crônica	Mialgias, artralgias
Manifestações abdominais	Peritonite asséptica – 85%	Dor abdominal vômitos e diarreia	Dor abdominal, peritonite, diarreia, obstipação	Hepatoesplenomegalia nas exacerbações	Náuseas
Peculiaridades clínicas	Pleurite, pericardite assintomática, dor escrotal	Adenopatia cervical, elevação de IgD, elevação de mevalonato urinário	Pleurite	Retardo mental, meningite asséptica crônica, cefaleia, surdez neurosensorial	Cefaleia
Amiloidose	Comum, risco varia com o genótipo, gênero e fatores ambientais	Muito raro	Descrita em 10% dos casos	Descrita na minoria dos pacientes que alcançam a vida adulta	Incomum
Tratamento	Colchicina, esteroides para mialgia	AINES, esteroides, etanercepte, estatinas	AINES, esteroides, etanercepte refratária	Anakinra	Proteção do frio, anakinra, AINES

FFM: febre familiar do Mediterrâneo; SHID: síndrome hiper-IgD; TRAPS: síndrome periódica associada ao receptor de TNF; NOMID: doença inflamatória multissistêmica de início neonatal; FCAS: síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio.

Fonte: adaptado de Jesus e Oliveira.¹³

REFERÊNCIAS

1. Reinmann HA. Periodic disease; periodic fever, periodic abdominalgia, cyclic neutropenia, intermittent arthralgia, angioneurotic edema, anaphylactoid purpura and periodic paralysis. *J Am Med Assoc.* 1949;141(3):175-83.
2. van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meijer CL, Lobbato S, et al. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet.* 1984;1(8386):1087-90.
3. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr.* 1999;135(1):98-101.
4. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987;110(1):43-6.
5. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med.* 2001;345(24):1748-57. DOI: 10.1056/NEJMra010200
6. Esposito S, Bianchini S, Fattizzo M, Baggi, E, Marchisio P, Rigante D. The enigma of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(6):650-2. DOI: 10.1097/INF.0000000000000346
7. Sampaio I, Marques JG. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis: report of 21 cases. *Acta Med Port.* 2011;24(1):37-42.
8. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Frederici S, Zulian F, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics.* 2009;124(4):721-8. DOI: 10.1542/peds.2009-0088
9. Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, et al. The familial mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40(5):467-72. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2010.06.009
10. Terreri MT, Bernardo WM, Len CA, Silva CA, Magalhães CM, Sztajn bok FR, et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Rev Bras Reumatol.* 2016;56(1):52-7. DOI: 10.1016/j.rbre.2015.09.004
11. Krol P, Bohm M, Sula V, Dytrych P, Katra R, Nemcová D, et al. PFAPA syndrome: clinical characteristics and treatment outcomes in a large single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(6):980-7.
12. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Matttila PS, Luotonen J, et al. A randomized controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2007;151(3):289-92. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.03.015
13. Jesus AA, Oliveira JB. Febre de origem indeterminada e febres periódicas hereditárias. In: Schvartsman BGS, Maluf Jr. PT, Silva CAA, organizadores. Doenças reumáticas na criança e no adolescente. São Paulo: Manole; 2008. p. 34-64.
14. Kraszewska-Glomba B, Matkowska-Kocjan A, Szenborn L. The pathogenesis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome: a review of current research. *Mediators Inflamm.* 2015;563876. DOI: 10.1155/2015/563876
15. Licameli G, Jeffrey J, Luz J, Jones D, Kenna M. Effect of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(2):136-40. DOI: 10.1001/archoto.2007.7
16. Peridis S, Pilgrim G, Koudomnakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: a meta-analysis on surgical *versus* medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(11):1203-8. DOI: 10.1016/j.ijporl.2010.08.014