

SÍNDROME PFAPA

(Febre Periódica, Estomatite Aftosa, Faringite, Adenite)

Análise Retrospectiva de 21 Casos

Isabel SAMPAIO, José Gonçalo MARQUES

RESUMO

Introdução: A síndrome PFAPA (febre periódica, estomatite aftosa, faringite, adenite) é uma entidade considerada não hereditária, de etiologia desconhecida, caracterizada por episódios recorrentes de febre alta, associados a adenite cervical e/ou faringite e/ou aftas orais. É um dos diagnósticos diferenciais de febre recorrente e de amigdalites de repetição.

Objectivos: Avaliar a nossa casuística em relação à idade de início dos sintomas, demora até ao diagnóstico, duração dos episódios, prevalência de sintomas típicos e atípicos, evolução dos sintomas após o diagnóstico e resposta à terapêutica.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo, descritivo. Dados obtidos por consulta de processo clínico de crianças com o diagnóstico de PFAPA seguidas em consulta entre Maio de 2001 e Maio de 2009 e complementados por contacto telefónico.

Resultados: Incluímos 21 doentes com o diagnóstico de PFAPA. Os sintomas tiveram início entre os seis meses e os cinco anos de idade (mediana de 24 meses). O tempo que decorreu entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de quatro meses a três anos (mediana 24 meses). Os episódios consistiram em crises recorrentes cada 2 a 6 semanas (mediana de 30 dias) caracterizadas por: febre (21/21) com três a 10 dias de duração (mediana 4,5 dias), faringite (21/21), adenite cervical (19/21) e aftas orais (17/21). Alguns doentes apresentaram episódios iniciais apenas com febre ou febre e faringite. Observámos também sintomas atípicos esporádicos e sem gravidade: dor abdominal (n = 8), náuseas/vómitos (n = 3), artralgias (n = 3), hepatoesplenomegalia (n = 1) e intolerância à lactose (n = 1). A terapêutica sintomática (1 mg/Kg de prednisolona ou equivalente no início dos episódios típicos) foi instituída em 18 dos 21 doentes com resolução rápida do episódio tratado. Em dois (2/18) casos observou-se encurtamento temporário do intervalo das crises subsequentes, que posteriormente voltaram à frequência mensal. Em sete doentes tratados as crises tornaram-se menos frequentes e em quatro deles isto aconteceu antes da primeira toma de corticoide. Nos três doentes não tratados observou-se uma diminuição drástica do intervalo entre as crises e o tratamento não chegou a ser instituído. Dois doentes foram submetidos a amigdalectomia e num deles as crises mensais ressurgiram após cinco meses.

Discussão: Apesar da série ser pequena, os resultados obtidos são concordantes com os encontrados na literatura. A síndrome PFAPA deve ser considerada precocemente mesmo na criança que não apresente todos os critérios clínicos. O seu diagnóstico não requer, e evita, investigações etiológicas e terapêuticas excessivas. Obtivemos bons resultados com a terapêutica sintomática (toma única de corticoide no início do quadro) e tranquilização da família e não propomos a amigdalectomia como procedimento de primeira linha nesta entidade.

I.S., J.G.M.: Unidade de Infecção Pediátrica. Serviço de Pediatria. Hospital de Santa Maria. Lisboa

© 2011 CELOM

SUMMARY

PERIODIC FEVER WITH APHTHOUS STOMATITIS, PHARYNGITIS AND ADENITIS

Report of 21 Cases

Introduction: PFAPA syndrome (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis) is a benign sporadic syndrome of unknown cause and an important diagnosis to consider in the child with recurrent fever and tonsillitis.

Objectives: To describe the presentation, age of onset, time until diagnosed, episode duration, frequency of typical and atypical symptoms, clinical course after diagnosis and response to treatment in a case series of children with PFAPA.

Methods: Case series of children with PFAPA referred to our consult over an eight-year period (from May 2001 to May 2009). Data were collected from medical records and telephone calls.

Results: We included 21 patients with PFAPA, with age of onset between 6 months and 5 years (median 24 months). Diagnosis was established 4 months to 3 years after onset of crises (median 24 months). Episodes recurred every 2 to 6 weeks (median 30 days), and consisted in 3 to 10 days (median 4,5 days) of fever (21/21), pharyngitis (21/21), cervical adenitis (19/21), and aphthous stomatitis (16/21). Atypical symptoms were reported sporadically and without clinical severity: abdominal pain (8 patients), nausea/vomits (3 patients), arthralgia (3 patients), hepatosplenomegaly (1 patient), lactose intolerance (1 patient).

Eighteen patients received treatment with one dose of prednisolone with rapid symptomatic relief. In two patients subsequent crises became more frequent for a short period of time and then returned to monthly periodicity. Seven treated patients experienced less frequent episodes and in four of them this occurred after diagnosis but before first dose of prednisolone. In the three untreated patients the crises became rare and treatment was not prescribed. Tonsillectomy was performed in two patients and in one the monthly episodes reappeared five months after the procedure.

Discussion: In spite including a small number of patients, our case series is similar to others in the literature regarding most clinical aspects. PFAPA syndrome should be considered even in the absence of all clinical criteria. Correct and timely diagnosis does not require and obviates unnecessary diagnostic tests. The outcome after symptomatic therapy with corticosteroids and family reassurance was generally good and we do not recommend tonsillectomy as a first line treatment in this syndrome.

INTRODUÇÃO

A síndrome PFAPA (febre periódica, estomatite aftosa, faringite, adenite) é uma síndrome de febre periódica, descrita por *Marshal* em 1987¹. O primeiro caso português foi descrito em 2000².

É uma entidade considerada esporádica, de causa e fisiopatologia ainda desconhecidas. Estudos recentes encontraram um distúrbio da resposta imune, com activação contínua de citocinas pró-inflamatórias e resposta anti-inflamatória reduzida tanto durante como no intervalo dos episódios febris^{3,4}. Foi recentemente descrito em irmãos, admitindo-se a hipótese de poder estar associada a factores ambientais desencadeantes em crianças geneticamente predispostas⁵.

Os sintomas têm na maior parte dos casos início na infância, antes dos cinco anos de idade, e consistem em episódios recorrentes cada duas a 12 semanas de febre, com três a seis dias de duração, acompanhados de estomatite aftosa e/ou adenite cervical e/ou faringite. Podem coexistir sintomas e sinais atípicos como náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleias, artralgia sem artrite e hepatosplenomegalia. A sua presença não exclui o diagnóstico desde que a sua expressão não seja grave e não persistam entre os episódios. Analiticamente as crises cursam com elevação dos parâmetros de inflamação, exsudado faríngeo negativo e, em algumas series, com elevação da IgD⁶. Estes parâmetros são normais entre as crises. Por outro lado, a existência de tosse e coriza em todos os episódios ou uma dor abdominal ou articular grave e constante

em episódios sucessivos devem sugerir diagnósticos alternativos (quadro 1). Da mesma maneira a presença de história familiar de febre recorrente, sintomas atípicos graves durante a maior parte dos episódios, episódios com duração prolongada, neutropenia ou elevação de parâmetros laboratoriais de fase aguda entre os episódios, obrigam à procura de outro diagnóstico (quadro 1).

Não há registo de sequelas a longo prazo. Os episódios tornam-se menos frequentes ao fim de 4-5 anos de doença e raramente ultrapassam os 10 anos de idade^{6,7}.

Apesar deste curso benigno o diagnóstico precoce é crucial, pois possibilita a instituição de tratamento sintomático adequado, a tranquilização da criança e da família e

evita exames complementares em excesso. As crianças com este diagnóstico devem ser alvo de vigilância clínica com atenção a sinais que sugiram outros diagnósticos.

O diagnóstico baseia-se nas características clínicas e na exclusão de diagnósticos alternativos (quadro 1)^{1,6-8}. Os critérios de diagnóstico iniciais (Thomas et al, 1999)⁶⁻⁸ (quadro 2) foram recentemente modificados para incluir as series de casos com inicio na idade adulta publicados em 2008⁹ e para ter em conta a resposta dramática ao tratamento das crises com corticóide sistémico (quadro 3)¹⁰.

O tratamento com corticoides orais (dose única de um mg/kg de prednisolona ou equivalente), no início do episó-

Quadro 1 – Diagnóstico diferencial

Infecções respiratórias virais repetidas	Sem periodicidade regular Coriza, tosse Contexto epidemiológico
Síndrome hiper IgD	Doença autossómica recessiva (mutação gene MVK no cromossoma 12) Caucasianos Europa ocidental (60% dos casos em Holandeses ou Franceses) Artralgias e artrite Erupção cutânea (máculas eritematosas) Dor abdominal aguda grave, diarreia, vômitos, hepatoesplenomegália Ausência de faringite e aftas orais IgD elevada (>100 U/mL)
Neutropenia cíclica	Doença autossómica dominante (gene ELA2, cromossoma 19) ou esporádica Úlceras orais profundas, gengivite, doença periodontal Neutropenia (<200/uL) Infecções bacterianas recorrentes
Febre Mediterrânica Familiar	Padrão autossómico recessivo (gene MEFV Cromossoma 16) Sem periodicidade regular Inicio dos sintomas depois dos 5 anos Ausência de faringite e aftas orais Dor abdominal grave, sintomas articulares, poliserosite Elevação dos parâmetros de infecção persistente entre episódios Sintomas não melhoram com dose única de corticóide
TRAPS (TNF-receptor-associated periodic syndrome)	Hereditariade autossómica dominante (gene TNFR1A cromossoma 12) Sem periodicidade regular Maior duração dos episódios (21 dias em média) Mialgias migratórias, erupção cutânea eritematosa Edema periorbitário e conjuntivite Dor abdominal grave, sintomas articulares, serosite Sintomas não melhoram com dose única de corticóide
Artrite idiopática juvenil,	Sem periodicidade regular Maior duração dos episódios febris Linfadenopatia, hepatoesplenomegalia Sintomas articulares Atingimento sistémico Elevação dos parâmetros de infecção persistente entre episódios
Doença de Crohn	Sem periodicidade regular Inicio depois dos 5 anos de idade Atraso de crescimento e outros sinais de atingimento sistémico Dor abdominal grave, diarreia, perda de peso Elevação dos parâmetros de infecção persistente entre episódios

Quadro 2 – Critérios de diagnóstico (Thomas et al 1999)^{1,6,8}

1. Febre regularmente recorrente com início antes dos 5 anos de idade
2. Sintomas, na ausência de infecção respiratória superior com pelo menos um de: estomatite aftosa, adenite cervical e faringite
3. Exclusão de neutropénia cíclica
4. Ausência de sintomas entre os episódios
5. Crescimento e desenvolvimento adequados

Nota: Hemograma com contagem de neutrófilos normal no início do episódio febril é considerado suficiente para excluir neutropenia cíclica.

Quadro 3 - Critério de diagnóstico modificados (Lawton et al 2008)¹⁰

1. Três ou mais episódios documentados de febre, de duração não superior a 5 dias e ocorrendo em intervalos regulares de 3 a 6 semanas.
2. Faringite e/ou adenopatia cervical dolorosa e/ou aftas orais.
3. Ausência de sintomas e crescimento e desenvolvimento adequados entre os episódios.
4. Resolução dos sintomas com uma dose única de prednisolona ou equivalente.

Critérios de exclusão

1. Neutropenia imediatamente antes ou durante as crises
2. Sintomas atípicos importantes durante a maioria dos episódios (ex. tosse, coriza, dor abdominal grave, diarreia grave, rash, artrite, déficits neurológicos)
3. Persistência da elevação dos parâmetros laboratoriais de fase aguda entre os episódios
4. História familiar de febre recorrente

dio, leva à resolução rápida dos sintomas, embora não previna as recorrências. A resposta a esta terapêutica é muito sugestiva do diagnóstico de PFAPA e tem sido apontada como útil em distinguir esta síndrome de outras febres recorrentes, nomeadamente da febre mediterrânica familiar^{1,9,10}. O intervalo entre as crises subsequentes ao início deste tratamento pode tornar-se mais curto em 25% dos casos.

Têm sido propostas alternativas para prevenção das crises como a cimetidina e a amigdalectomia, que podem ser utilizadas nos doentes em que o intervalo entre as crises se torna mais curto após terapêutica com corticóides sistémicos e em que haja um desconforto familiar excessivo com a doença. A evidência da eficácia de qualquer uma delas é controversa^{10,11}. De acordo com series de casos presentes na literatura a cimetidina parece induzir remissão das crises em cerca de 1/3 dos doentes tratados com 20 a 40 mg/dia durante seis meses¹¹. Os resultado obtidos com a amigdalectomia têm sido díspares. Recentemente dois estudos randomizados documentaram a eficácia da amigdalectomia com ou sem adenoidectomia em induzir

remissão dos episódios^{12,13}. Estes estudos incluíram um número relativamente pequeno de doentes (26 e 39 doentes) e o tempo de seguimento foi curto (12 e 18 meses), não permitindo excluir a recidiva tardia dos sintomas. Para além disso, trata-se de um procedimento invasivo com riscos inerentes e há relatos de recidivas após o procedimento^{10,14}.

MATERIALE MÉTODOS

Realizámos a revisão casuística das crianças seguidas em consulta no período compreendido entre Maio de 2001 e Maio de 2009 com o diagnóstico de síndrome PFAPA. Utilizámos os critérios de diagnóstico clínico propostos por Thomas et al acima enumerados (quadro 2). Recolhe-mos, através da consulta dos processos clínicos e de contacto telefónico, dados demográficos, antecedentes pessoais e familiares, características dos episódios de febre recorrente, demora até ao diagnóstico, idade do seu início, sua evolução após o diagnóstico e resposta à terapêutica.

RESULTADOS

Um total 21 crianças com o diagnóstico de PFAPA foram seguidas no período referido na nossa consulta, 13 do sexo masculino, actualmente com idades compreendidas entre os 28 meses e os 15 anos (mediana de 6,5 anos).

Os sintomas tiveram início entre os seis meses e os cinco anos de idade (mediana de 24 meses) e consistiram em crises recorrentes cada duas a seis semanas (mediana de 30 dias) com três a 10 dias de duração (mediana 4,5 dias).

A idade no diagnóstico variou entre os dois e os oito anos (mediana de oito anos) e o tempo que decorreu entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi entre quatro e 72 meses (mediana de 24 meses).

Todos os doentes tiveram episódios de febre com faringite (21/21), 19 com adenite cervical e 17 com aftas orais. Em muitos casos os episódios tornaram-se mais típicos com o tempo. Deste modo, as aftas orais características estiveram ausentes num período inicial superior a seis meses em quatro dos 17 doentes que as apresentaram; Em dois doentes os episódios iniciais consistiram apenas em febre sem sinais de localização.

Em relação a sintomas atípicos registámos durante as crises dor abdominal (n = 8), náuseas/vómitos (n = 3), artralgia (n = 3), hepatoesplenomegalia (n = 1) e intolerância à lactose (n = 1). Estas queixas foram sempre de intensidade ligeira a moderada e limitadas a alguns episódios.

Analicamente as crises cursaram com leucocitose, neutrofilia, proteína-C-reativa positiva e exame bacteriológico do exsudado faríngeo negativo.

Instituímos terapêutica com dose única de corticóide sistémico (1 mg/Kg de prednisolona ou equivalente) no início dos episódios típicos em 18 dos 21 doentes. Todos responderam com resolução rápida do episódio tratado, mas verificou-se em dois casos o encurtamento temporário do intervalo das crises subsequentes, que posteriormente voltaram à frequência mensal. Em sete doentes as crises tornaram-se menos frequentes e em quatro destes doentes isto aconteceu após a tranquilização da criança e dos pais acerca da benignidade da situação, mesmo antes do início do tratamento das crises. Dois doentes foram submetidos a amigdalectomia. Um deles com cinco anos, apesar de boa resposta à corticoterapia, teve dois episódios de convulsão febril no início de quadro típico, o que se associou a grande ansiedade familiar. Actualmente está sem crises 10 meses após o procedimento. Contudo, antes da amigdalectomia apresentara já um período de três meses sem episódios. O segundo doente retomou crises mensais aos 14 anos após um ano sem sintomas e foi submetido a

amigdalectomia por indicação de médico assistente de otorrinolaringologia. Após amigdalectomia esteve sem crises durante cinco meses, retomando posteriormente episódios mensais. Em três dos 21 doentes verificou-se uma diminuição acentuada do intervalo das crises após o diagnóstico e esclarecimento dos pais e o tratamento com corticoides sistémicos não foi instituído.

DISCUSSÃO

A síndrome PFAPA é uma entidade de etiopatogenia ainda indeterminada, mas bem caracterizada do ponto de vista clínico com base na descrição de séries de casos. Deve ser considerada em casos de febre recorrente ou amigdalites de repetição, sobretudo em crianças com bom estado geral, crescimento adequado e em que o exame bacteriológico dos exsudados faríngeos e o TASO são negativos.

O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico pode ainda ser reduzido com a crescente divulgação desta síndrome, de modo a proporcionar o tratamento adequado das crises e a evitar investigações etiológicas excessivas.

O início das queixas pode ser mais precoce do que o actualmente considerado, tendo em conta de que três dos nossos doentes iniciaram crises abaixo dos 12 meses. Os episódios iniciais frequentemente não apresentam todos os sintomas típicos, nomeadamente as aftas orais, enfatizando a importância da suspeição clínica.

Apesar das limitações inerentes ao facto de o estudo ser retrospectivo, a maioria dos doentes tinha registos clínicos e/ou informação materna fidedigna quanto à sintomatologia acompanhante, o que se deve provavelmente à periodicidade dos episódios e à necessidade de recurso frequente a cuidados médicos.

CONCLUSÃO

Na revisão casuística efectuada verificámos uma boa evolução após tranquilização da família e terapêutica sintomática com corticóides. Na nossa opinião o diagnóstico de PFAPA não é indicação para a realização de amigdalectomia, por se tratar de uma doença benigna e, porque os sintomas, como verificámos num dos nossos doentes, podem persistir após o procedimento. É importante, mesmo nos casos em que as crises se tornam mais frequentes após corticoterapia, manter uma postura inicial conservadora antes de tomar outras intervenções terapêuticas, uma vez que, como observámos, este agravamento pode ser limitado no tempo.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. PADEH S: Periodic Fever Syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52:577-609
2. CORREIA P, MARQUES JG: Febre Periódica, Estomatite Aftosa, Faringite e Adenite Cervical – Um caso clínico. Comunicação livre nas VIII Jornadas de Pediatria do Hospital de Santa Maria, Lisboa. Novembro de 2000
3. LIERL M: Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist. *Allergy* 2007;62:1349-58
4. STOJANOV S, HOFFMANN F, KÉRY A et al: Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Network* 2006;17(2):90-7
5. SAMPAIO I, RODRIGO M, MARQUES JG: Two siblings with Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(3):254-5
6. TASHER D, SOMEKH E, DALAL I: PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 2005;91:981-4
7. FEDER H: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:253-6
8. FONSECA A, CHERUBINI K: Clinical aspects of PFAPA syndrome (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis). *Scientia Medica* 2005;15:68-73
9. PADEH S, STOFFMAN N, BERKUN Y: Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J* 2008; 10(5):358-360
10. LAWTON A: Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA syndrome). 2008 Uptodate® 16.3. disponível online em www.uptodate.com [Acedido em 14 Maio de 2009]
11. TASHER D, STEIN M, DALAL I, SOMEKH E: Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr* 2008;97(8):1090-2
12. RENKO M, SALO E, PUTTO-LAURILA A et al: A randomized controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2007;151:289-292
13. GARAVELLO W, ROMAGNOLI M, GAINI RM: Effectiveness of Adenotonsillectomy in PFAPA Syndrome: A Randomized Study. *J Pediatr* 2009;155:250-3
14. PARIK 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;129:670-3