

PFAPA, entidade rara ou pouco conhecida? Três casos clínicos

Helena Sousa¹, Fernanda Teixeira¹, M. Guilhermina Reis¹, Margarida Guedes¹

RESUMO

A síndrome PFAPA, acrónimo de Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis, é uma das causas de febre periódica na infância caracterizada por episódios de febre recorrente, estomatite aftosa, faringite e adenopatias cervicais. A sua etiopatogenia é desconhecida. O diagnóstico é clínico e de exclusão, cursando com alterações analíticas inespecíficas. Uma a duas doses de prednisolona (1 a 2 mg/Kg) são geralmente suficientes para uma rápida resolução clínica, sendo este habitualmente o tratamento de eleição. É uma síndrome de carácter benigno que cursa com resolução espontânea no início da adolescência, não estando descritas sequelas.

Os autores chamam a atenção para esta entidade clínica ainda pouco conhecida que, para além de afectar a qualidade de vida destas crianças e suas famílias, implica custos económicos para o Sistema Nacional de Saúde. Apresenta-se uma breve revisão deste síndrome e descrevem-se 3 casos clínicos seguidos na consulta de Pediatria do HGSA com este diagnóstico.

Palavras-chave: PFAPA, febre periódica, síndromes febris recorrentes, infância

Nascer e Crescer 2008; 17(2): 70-73

INTRODUÇÃO

PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis) é o acrónimo de uma entidade clínica da infância caracterizada por febre periódica,

estomatite aftosa, faringite e adenopatias cervicais^(1,2,3). Descrita inicialmente por *Marshall et al* em 1987, foi denominada como PFAPA apenas em 1989 pelo mesmo autor⁽¹⁾.

Apesar de nos últimos anos terem sido publicados vários casos a nível internacional, cerca de 200⁽⁴⁾, trata-se de uma entidade ainda pouco conhecida entre os nossos profissionais de saúde e assim subdiagnosticada. Em Portugal, o primeiro caso foi publicado em 2003⁽⁵⁾.

A sua etiopatogenia permanece desconhecida, ainda que, apesar de não consensual, a maioria dos autores seja a favor de uma desregulação imunológica. A ausência de isolamento de qualquer microorganismo, as suas características clínicas e a evolução tornam pouco provável uma causa infecciosa. Também não se encontrou qualquer predisposição hereditária, étnica ou geográfica, assim como não se identificou qualquer gene associado^(2,3,6).

Caracteristicamente os episódios iniciam-se nos primeiros anos de vida (quase sempre antes dos 5 anos), sendo a idade média de 2,8 anos⁽¹⁾. Atinge ambos os sexos, havendo um ligeiro predomínio no sexo masculino^(1,3,4).

A síndrome caracteriza-se por episódios recorrentes de febre, associada a estomatite aftosa, faringite e adenite cervical^(1,3,6,7).

A febre tem início súbito, atingindo valores superiores a 39°C, regride espontaneamente ao fim de três a seis dias (média 4,8 dias)⁽¹⁾ e recorre periodicamente a cada três a quatro semanas (média 28,2 dias).

A estomatite aftosa está presente em 67 a 71% dos casos; a faringite em 65 a 89%, e a adenite cervical em 72 a 88% dos casos.

As aftas são superficiais, pequenas (3-15mm), com halo eritematoso, não dolorosas, e cicatrizam em semanas⁽⁸⁾.

A faringe e as amígdalas estão eritematosas, com ou sem exsudado⁽⁸⁾. As culturas do exsudado amigdalino são negativas para o *Streptococcus grupo A*.

As adenomegalias cervicais são bilaterais, menores que cinco centímetros de diâmetro e regredem rapidamente com a febre⁽⁹⁾.

Outras manifestações associadas, apesar de não tão frequentemente, incluem: cefaleias, artralgias, dor abdominal leve a moderada, vômitos e hepatomegalia ligeira^(1,3,6).

Para o diagnóstico há duas características clínicas fundamentais, a periodicidade regular dos episódios febris e o bem estar geral da criança entre as crises, sem repercussão na evolução estatoponderal ou no desenvolvimento psico-motor^(3,6,8). Os critérios de diagnóstico, essencialmente clínico, foram definidos em 1999 (Quadro I). Não existem exames auxiliares de diagnóstico específicos, o que dificulta o diagnóstico e restringe-o aos casos típicos^(1,6,7,8).

Os exames complementares revelam, nas crises, leucocitose com neutrofilia moderadas (~13.000 leucócitos com 60% neutrófilos), velocidade de sedimentação e proteína C reactiva aumentadas. Imunoglobulina D elevada em 66% dos casos⁽⁷⁾ (valores em média inferiores aos registados na Síndrome de Hiper IgD e febre periódica - HIDS) e aumento da Imunoglobulina A, compatível com processo inflamatório (1,3,6). Os exames complementares, mais do que suportarem o diagnóstico de PFAPA, ajudam na exclusão de outras patologias⁽²⁾.

¹ Serviço de Pediatria
Hospital de Santo António / CHPorto

O diagnóstico diferencial da PFAPA inclui vários síndromes febris recorrentes. Estes são caracterizados por episódios inflamatórios recorrentes não associados a qualquer agente infeccioso ou causa imunológica, como nos casos de Febre Mediterrânica Familiar (FMF), Neutropenia Cíclica, HIDS e Síndrome Periódico Associado ao Receptor do Factor de Necrose Tumoral (TRAPS^(1,2,3,4,6,7,10)), cujas principais características estão no Quadro II.

Em relação ao tratamento, não há tratamento específico, nem este é consensual.

É característica da PFAPA a ausência de resposta aos antipiréticos e antibióticos^(1,2,7).

A boa resposta à prednisolona (PRD) oral (uma a duas doses, 1 a 2 mg/kg) (ou até doses menores⁽¹⁰⁾) no primeiro dia do episódio com resolução rápida da febre e

melhoria dos restantes sintomas faz com que esta seja, em regra, a modalidade terapêutica preferida^(1,2,3,6). Apesar de não prevenir crises subsequentes a resposta permanece boa ao longo do tempo⁽⁷⁾, podendo, contudo, verificar-se um aumento

transitório da frequência dos episódios com o início do tratamento^(1,4,10).

A resposta ao corticoide, apesar de não ser diagnóstica, apoia o diagnóstico⁽¹¹⁾ e sugere que este seja mediado por citocinas inflamatórias e não por infecção^(1,2,3,7).

Quadro I - Critérios diagnósticos – PFAPA (Thomas et al. *J Pediatr* 1999; 135:15-21)

I Febre regular recorrente com início precoce (até aos cinco anos de idade)
II Sintomas constitucionais na ausência de infecção respiratória alta, com pelo menos um dos sinais clínicos: - Estomatite aftosa - Linfadenite cervical - Faringite
III Exclusão de neutropenia cíclica
IV Intervalo assintomático entre os episódios
V Normal crescimento e desenvolvimento

Quadro II - Outros síndromes febris periódicos de transmissão hereditária: (1,7,8)

	PFAPA	Neutropenia Cíclica	FMF	HIDS	TRAPS
Início antes dos 5 anos	Comum	Comum, 1 ano	Pouco frequente, pico na 1ª década	Comum, 1 ano	Variável
Duração episódio febril	3-4 dias	5-7 dias	2-6 dias	2-7 dias	2-4 semanas (21 dias)
Periodicidade das crises	3-6 semanas (28 dias)	18-24 dias em >90%	Irregular (semanas-meses)	4-8 semanas Variável	Irregular (meses a anos)
Sinais/ Sintomas associados	Faringite, estomatite aftosa, adenopatias cervicais	Úlceras, gengivite, periodontite; otite e sinusite, infecções bacterianas (raro)	Poliserosite (dor abdominal), artrite; rash erisipela-like; edema escrotal agudo	Adenopatias cervicais; dor abdominal, vômitos/diarreia, artralguas, úlceras; esplenomegalia	Poliserosite (dor abdominal/torácica); mialgia; rash duro; edema palpebral; conjuntivite dolorosa
Étnico/ Geográfico	Ø*	Ø	Mediterrânica (Judeus, Arménicos, Árabes, Turcos)	Alemães, Franceses, Outros	Irlandeses, Escoceses, outros
Hereditaried/	Ø	AD†	AR**	AR	AD
Etiologia/ Diagnóstico	Desconhecida Diagnóstico clínico	Cr±19; mutações gene <i>ELA2</i> → elastase neutrófilos mutante com apoptose células medulares	Cr16; mutações missense gene <i>MEFV</i> → ↓ marenostri/pirina	Cr 12; mutações gene <i>MVK</i> que causam ↓ da mevalonato cinase (via dos isoprenóides)	Cr12, mutação <i>TNFRSF1A</i> que causam ↓ receptor solúvel do <i>FNT</i> ¶ tipo 1A
Dados Laboratoriais	Neutrofilia, ↑VS +/- ↑IgD, IgA	Neutropenia cíclica <200 células/mm ³ 3 a 5 dias	VS e PCR ↑ Proteinúria (amiloidose)	↑IgD (>100U/mL) +/- IgA ↑Ác. Mevalónico urina	VS e PCR ↑
Tratamento	Nenhum estabelecido	G-CSF§ recombinante Antibióticos	Colchicina	Simvastatina, Etanercept (em estudo)	Corticoide Etanercept (em estudo)
Sequelas	Ø. Prognóstico excelente	Gengivite crónica com perda dentes, perfuração vísceras abdominais	Amiloidose renal	Frequência e gravidade tende a ↓ com a idade	Amiloidose

* Ø – ausente; †AD – autossómico dominante; ‡ Cr – cromossomas; § G-CSF - Factor de estimulação de colónias de granulócitos;

** AR – autossómico recessivo; ¶¶ TNF – Factor de necrose tumoral.

A imunomodulação com cimetidina (150mg/Kg/dia, seis meses) como tratamento preventivo é outra opção referida, com eficácia variável, podendo induzir remissão em 20-40% dos casos mas com recidiva após a suspensão^(1,2,3). A amigdalectomia, apesar de ser altamente eficaz (85-90%), não é recomendada pela maioria dos autores, atendendo ao curso benigno da doença^(3,9). A adenoidectomia isolada não está associada a resolução dos episódios febris⁽¹⁾.

O prognóstico é excelente não se tendo identificado, para já, sequelas. No entanto, e atendendo ao desconhecimento da fisiopatogenia desta entidade, é aconselhado o follow-up prolongado⁽¹¹⁾.

A ilustrar esta entidade descrevem-se três casos clínicos seguidos na consulta externa de imunologia pediátrica do Hospital Geral de Santo António, e cujas características se resumem no Quadro III.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1:

Menina de 7 anos, referenciada à consulta de Pediatria geral aos 18 meses por dermatite, compatível com Psoríase. Antecedentes familiares de atopia, com óptimo crescimento e desenvolvimento. Iniciou aos 2,5 anos episódios caracterizados por febre, aftas e faringite, que recorriam a uma periodicidade de 3 semanas (21 dias), com duração aproximada de 72 horas. Entre os episódios assintomática, com recuperação total do bem estar.

Analiticamente: Hb 12 g/dL; Leuc 8000/ μ L (63%N). VS 20mm. Ig's (mg/dL): IgA 49; IgG 945; IgM 71; IgD 0.4. ANA negativos. Serologias (VDRL, CMV; EBV; HSV₁ e ₂; PVB19) negativas. TASSO negativo.

Iniciou tratamento com PRD (1 mg/Kg) no 1º dia dos episódios em Novembro 2003 com resolução dos sintomas após 1 ou 2 tomas. Manteve os episódios, apesar de com uma frequência decrescente,

até à aparente remissão. Sem outras infeções recorrentes ou graves. Manteve evolução estaturoponderal no P90.

Caso 2:

Adolescente de 13 anos, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes, com crescimento no P95 e um desenvolvimento psicomotor adequado.

Iniciou aos 5 anos episódios recorrentes de febre alta, aftas, faringite, adenopatias cervicais e dor abdominal, com duração de 72 horas, a cada 3 semanas, com repercussão importante na vida pessoal e familiar, sendo motivo de absentismo escolar. Assintomático fora dos episódios.

Analiticamente: Hb 12.5 g/dL; Leuc 12070/ μ L (80%N). VS 15mm. Ig's (mg/dL): IgA 93; IgG 998; IgM 73; IgD 0.5. ANA negativos

Por suspeita clínica de PFAPA iniciou tratamento com PRD 2 mg/kg aos 10 anos com interrupção rápida dos sintomas no primeiro dia de doença, com

Quadro III – Características dos três casos clínicos

Caso Clínico	Nº 1	Nº 2	Nº 3
Sexo / D.N.	♀ DN 03/07/2000	♂ DN 12/04/1994	♀ DN 02/05/2000
Idade início	2,5 anos (2003)	5 anos (2000)	2 anos (2003)
Sintomas	Febre, aftas, faringite	febre, aftas, faringite, adenopatia cervicais, dor abdominal	Febre, aftas, adenopatias cervicais +/- dor abdominal
Duração	72 horas	72 horas	48-72horas
Periodicidade	21-21 dias	21-21 dias	28-28 dias
Laboratório	Hb 12g/dL; Leuc 8000 (63%N). VS 20mm Igs: A 49; G 945; M 71; D 0.4 mg/dL. ANA† es‡	Hb 12.5; Leuc 12070 (80%N). VS 15mm Igs: A 93; G 998; M 73; D 0.5 mg/dL. ANA es	Hb 12.3; Leuc 13.000 (84%N). VS 59mm. Igs: A 311(†); G 1490; M 148; D 6mg/dL. ANA es
Tratamento	PRD§ 1mg/Kg (Novembro 03)	PRD 2mg/Kg (Setembro 04)	PRD 1,5 mg/Kg (Setembro 06)
Resposta ao tratamento	Boa (1 dose)	Boa (1 a 2 doses)	Boa (2 doses)
Evolução	↓ progressiva nº episódios	↓ frequência aos 12anos	Sem outros episódios febris
Duração doença	4,5 Anos	7 Anos	4 Anos
Evolução EP*	P 95	P 50-75	P 90

* EP: estaturoponderal; † ANA: Anticorpos anti-nucleares; ‡ es: negativos; § PRD: prednisolona.

referência a uma diminuição transitória dos intervalos intercrise após o início da terapêutica. Os episódios persistiram até aos 12 anos, estando assintomático há mais de 6 meses.

Caso 3:

Menina de 7 anos, enviada à consulta de Pediatria aos seis anos por aftas recorrentes. Sem antecedentes familiares relevantes. A realçar nos antecedentes pessoais o início aos dois anos de episódios febris recorrentes, mensais, associados a adenomegalias, aftas e, por vezes, dor abdominal. Medicada com múltiplos antibióticos, com resposta clínica fraca.

Analiticamente: Hb 12.3 g/dL; Leuc 13.000/μL (84%N). VS 59 mm 1ªh. Ig's (mg/dL): IgA 311(↑); IgG 1490; IgM 148; IgD 6. ANA negativos. C3 e C4 normais.

Iniciou tratamento com PRD 1 mg/Kg aos 6,5 anos e, desde então, sem registo de outros episódios.

DISCUSSÃO

Os três casos descritos têm uma apresentação típica de PFAPA, com início dos sintomas entre os dois e os cinco anos, em crianças previamente saudáveis com história familiar irrelevante.

Nos três casos as crises têm início súbito com os sintomas característicos (febre, aftas, faringite e adenomegalias), em dois deles com dor abdominal associada, com uma duração de 48 a 72 horas, recorrendo periodicamente a cada 21 a 28 dias, permanecendo com bom estado geral nos intervalos.

Nos exames auxiliares de diagnóstico, os casos 2 e 3 com alterações compatíveis (leucocitose e neutrofilia moderada, VS↑). A referir o aumento da IgA no caso 3. Em nenhum dos casos se detectou níveis elevados de IgD. Outros estudos, assim como o estudo imunológico ou as serologias foram, como seria de esperar, negativos.

A resposta à corticoterapia foi eficaz, abortando os sintomas com uma a duas tomas, o que favorece o diagnóstico. Com o início do tratamento, verificou-se no caso 2 uma diminuição transitória do intervalo intercrise.

A duração da doença variou entre os quatro (caso 3) e os oito anos (caso

2), apesar deste apresentar uma evolução mais prolongada que a média, há outros casos já descritos, apresentando-se actualmente em provável remissão.

Ao longo do período de follow-up não houve outra sintomatologia associada, nem se registaram infecções recorrentes ou graves, mantendo-se todos com boa evolução estatoponderal.

CONCLUSÕES

O diagnóstico de PFAPA é clínico e sempre um diagnóstico de exclusão.

A doença, enquanto não diagnosticada e esclarecida, é causa importante de angústia e ansiedade da criança e família assim como de absentismo escolar. É importante os clínicos estarem devidamente esclarecidos quanto às suas características clínicas e abordagem terapêutica, a fim que o diagnóstico e a conduta sejam correctamente estabelecidos. O esclarecimento da criança e sua família é preponderante na melhoria da qualidade de vida destes.

PFAPA, RARE OR UNKNOWN? THREE CASE REPORTS

ABSTRACT

PFAPA is the acronym of Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis, one of the causes of periodic fever in the childhood.

The ethiopathogenesis is unknown. The diagnosis is clinical and made by exclusion of other entities, with no specific laboratory changes. One or two doses of prednisolone abort the symptoms, being usually the treatment of choice. The syndrome is benign, with spontaneous resolution by the age of early teens, apparently with no late consequences.

It's still not a well known disease that affects the quality of life of these children and families and represents a financial burden for the National Health Services.

The authors present a brief review of this entity, illustrated by three clinical cases.

Key-words: PFAPA, periodic fever, recurrent fever syndromes, childhood

Nascer e Crescer 2008; 17(2): 70-73

BIBLIOGRAFIA

1. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatrics* 1999; 135 (1): 15-21.
2. Berlucchi M, Nicolai P. Marshall's syndrome or PFAPA syndrome. *Orphanet encyclopedia*. January 2004. Disponível em <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-PFAPA.pdf>
3. Fonseca AR, Cherubini K. Clinical aspects of PFAPA syndrome. *Scientia Medica* 2005; 15 (1): 68-73.
4. Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Ped Clin N Am* 2005; 52: 811-835.
5. Pereira S, Figueiredo A, Cabrita S, Leça A. PFAPA: a propósito de um caso clínico. *Acta Pediatr Port* 2003; 34: 291-294.
6. Koné-Paut I, Bouayed K, Prieur AM. Apport des données physiopathogéniques progressives to the diagnosis of recurrent fevers. *Archives de pédiatrie* 2003; 10: 719-726.
7. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 577-609
8. Long SS. Syndrome of Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA) – What it isn't. What is it? *J Pediatrics* 1999; 135 (1): 1-5
9. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child* 2002; 86: 434-435.
10. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 2006; 91: 981-984.
11. Regina M, Nucera G, Diaco M, Manna R, Gasbarrini G. Differential diagnosis of periodic fevers. *Arch Dis Child* 2003; 88 (1): 92.

CORRESPONDÊNCIA

Helena Sousa
Rua Actor Eduardo Brazão, 61
4200-276 Porto
Helena.sofia@gmail.com