

SÍNDROME PFAPA: aspectos clínicos e a importância do diagnóstico

Nathália Junqueira Sonja¹
Thiago Nasser²

RESUMO

A Síndrome PFAPA é uma doença auto-inflamatória de etiologia ainda desconhecida que, tem como sintomas a febre periódica, estomatite aftosa, faringites e adenites cervical, o que também é o significado da sigla em inglês. As crianças de 0 a 5 anos é o principal grupo atingido pela doença. Não existe um diagnóstico específico, sendo este baseado em dados clínicos e exclusões de outras doenças, por isso em vários casos é difícil sua confirmação, somente os casos mais clássicos são confirmados. O tratamento indicado é a corticoterapia e, quando não eficaz, é administrado a cimetidina ou é indicado a amigdalectomia. Esta revisão visa compreender, aprofundar e difundir o conhecimento da Síndrome PFAPA além de explorar o diagnóstico diferencial.

Palavras-chave: Febre periódica. Farigintes. Estomatite aftosa. Corticoterapia. Critérios de Marshall.

1 INTRODUÇÃO

Geralmente crianças até os cinco anos de idade apresentam muitas infecções de garganta e sempre são tratadas com antibióticos ou antiinflamatórios. Como a Síndrome PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) às vezes é confundida com uma infecção de garganta comum, isso pode mascarar seu diagnóstico. O uso de antibióticos durante a crise da doença faz com que ocorra a melhora do paciente, mas logo após algumas semanas a crise volta, sendo uma incógnita para muitos médicos.

¹ Aluna do Curso de Biomedicina do UNIS/MG

² Professor do UNIS/MG

É uma doença descoberta recentemente, por isso sua etiologia ainda não foi bem definida. Alguns autores dizem ser uma superinfecção, já outros sugerem uma desregulação do sistema imunológico devido à resposta terapêutica com corticóides e ao período entre as crises.

A Síndrome PFAPA, por ser uma doença que afeta mais crianças de 0 a 5 anos e que ainda não é tão conhecida, dificulta o diagnóstico e conseqüentemente dificulta o tratamento adequado.

Este trabalho visa compreender e aprofundar o conhecimento da Síndrome PFAPA além de explorar o diagnóstico diferencial.

2 A SÍNDROME

Doenças auto inflamatórias ou síndrome de febre periódica são caracterizadas pelo período limitado da doença, que percorrem regularmente durante anos, em indivíduos de várias situações, saudáveis ou não. Segundo Reimman, pode-se dizer também que possuem ciclos de duração parecidos, um curso geralmente benigno e iniciam na infância com duração de anos. (FINOTTI; GOMES, 2009)

A Síndrome PFAPA é uma doença auto inflamatória, comum em crianças, sendo caracterizada por febres recorrentes em intervalos de 3 a 8 semanas com duração de 3 a 6 dias. No momento da crise, a criança pode apresentar como sintomas faringites, estomatite aftosa e adenopatias, podendo ocorrer em alguns casos, dor abdominal, dor de cabeça, artralgia e mialgia. Entre o período de uma crise e outra a criança apresenta-se sem sintomas e o seu crescimento e desenvolvimento são normais. (CIMAZ; LEHMAN, 2008 p. 128, tradução nossa)

As crianças que apresentam a PFAPA por algum motivo raramente desenvolvem infecções comuns a outras crianças da mesma idade, como otite, resfriados e bronquites. (FONSECA; CHERUBINI, 2005)

Em 1987, Marshall et al, descreveu uma nova febre periódica que inicialmente foi indicada como Síndrome de Marshall e subseqüentemente recebeu a sigla FAPA (*fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis*). Mais tarde mudou para síndrome PFAPA (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis*), a fim de enfatizar a presença de febre periódica, que é considerada uma das principais características da doença. (FEDER, 1989; MARSHALL et al, 1984 apud BERLUCCHI; NICOLAI, 2004, p. 1-2, tradução nossa).

A sigla PFAPA tem como significado os principais sintomas da síndrome que são: a febre periódica, estomatite aftosa, faringites e adenopatias, sendo estes, os aspectos mais importantes para o diagnóstico.

Apesar da síndrome apresentar curso benigno e as crises tornarem-se menos frequentes no fim dos 4 aos 5 anos de idade, é importante ser feito o diagnóstico precoce para ser empregado o tratamento sintomático adequado, tranquilizando a criança e a família, e evitando também a realização de muitos exames complementares. (SAMPAIO; MARQUES, 2011)

A Síndrome PFAPA é considerada incomum, porém uma grande quantidade de pacientes tem apresentado sintomas compatíveis e, como a presença de faringite febril recorrente é indicativo de amigdalectomia, algumas crianças indicadas para esse procedimento, podem apresentar manifestações da PFAPA. (GALANAKIS et al, 2002; PARIKH et al, 2003 apud FONSECA; CHERUBINI, 2005)

3 ETIOLOGIA

A etiologia da Síndrome PFAPA ainda é desconhecida, tratando-se de uma dúvida em ser uma doença infecciosa ou disfunção imunológica. A ausência de casos nos irmãos das crianças com a doença ou contatos próximos e por não haver uma concentração em determinada época do ano ou área geográfica tornou-se improvável a possibilidade de ser uma infecção. Portanto, a presença de episódios idênticos durante anos leva-se a pensar em um mecanismo de disfunção imunológica. (LONG, 1999 apud FONSECA; CHERUBINI, 2005)

A Síndrome PFAPA não tem uma causa hereditária, porém em observação clínica, alguns casos de pacientes apresentavam os pais ou parentes mais distantes com sintomas parecidos na infância. (MASTERS et al, 2009 apud BROWN et al, 2010, tradução nossa)

Para entender melhor a fisiopatologia da doença é estritamente necessário uma melhor investigação a nível celular e molecular. (BROWN et al, 2010, tradução nossa)

Cazeneuve et al, investigaram a hipótese de a Síndrome PFAPA estar relacionada com mutações do gene MEFV, já associado com a febre familiar do mediterrâneo (FMF), porém, após cansativa análise molecular com crianças portadoras da PFAPA, os autores negaram a possibilidade. (CAZENEUVE et al, 2003; VAN DER MEER et al, 1984 apud FONSECA; CHERUBINI, 2005)

4 DIAGNÓSTICO

No diagnóstico deve-se levar em conta a clínica do paciente, os exames laboratoriais e o diagnóstico diferencial, na qual é feita a exclusão de outras síndromes periódicas. Não existe um exame específico que, diga que o paciente está com a doença.

O diagnóstico é baseado principalmente em dados clínicos mais conhecidos como critérios de Marshall: deve-se levar em consideração o primeiro momento da febre (antes dos cinco anos de idade), o intervalo entre elas e a duração, aproximadamente cinco dias, nunca menos que três e raramente mais que sete, sendo a maioria das vezes acompanhada de estomatite aftosa. Como forma de distinção, estas estomatites devem estar presentes principalmente na região anterior da boca e em geral não aparecem na gengiva, sendo as lesões pequenas medindo menos de três milímetros. (MARSHALL et al, 1987; PADEH et al, 1999 apud SILBER, 2005)

Já o diagnóstico laboratorial envolve principalmente hemogramas seriados, dosagem de imunoglobulinas séricas, velocidade de hemossedimentação (VHS), fator antinúcleo (FAN), proteína C-reativa e também é importante realizar a sorologia para citomegalovírus, herpes e vírus de Epstein- Baar. Estes exames devem ser realizados em pelo menos uma crise da criança. É preciso fazer a coleta de secreção de tonsilas em pelo menos dois episódios distintos, não seqüenciais. (SILBER, 2005)

O diagnóstico diferencial é importante para descartar a presença de outro grupo de doenças responsáveis por febres periódicas, ou seja, febre periódica monogênica que, são causadas por mutações de genes envolvidos na regulação da resposta inflamatória, como a febre familiar do Mediterrâneo (FMF), síndrome periódica associada ao receptor (TRAPS), e a deficiência de melavonato quinase (MKD). (GATTORNO et al, 2009, tradução nossa).

Também deve diferenciar as crianças com PFAPA das crianças com febre baixa crônica ou recorrente, pois sendo essa última comum em adolescentes, com sintomatologia do trato respiratório, às vezes com sinais e sintomas alérgicos, o que não é observado na Síndrome PFAPA. (LONG, 1999 apud FONSECA; CHERUBINI, 2005)

Outra doença a ser diferenciada é a doença de Crohn, por apresentar durante meses ou anos a febre periódica de origem desconhecida e, a principal diferença entre as duas doenças é a ausência de sinais e sintomas do trato intestinal, o que ocorre na PFAPA. (LONG, 1999 apud FONSECA; CHERUBINI, 2005)

Na Síndrome PFAPA e como também nas outras síndromes de febre periódica, ocorre um aumento nas dosagens de PCR, SAA, VHS e concentração de leucócitos, o que são indicativos de uma proeminente reação inflamatória aguda. No caso da PFAPA, estes indicadores retornam aos níveis normais, os sintomas desaparecem e os pacientes retomam as suas atividades diárias entre as crises. (GATTORNO et al, 2008, 2009; BERG; FASTH, 2008 apud BROWN et al, 2010, tradução nossa).

Os pacientes apresentam o VHS acima de 50 mm em uma hora e, 66% destes têm a dosagem de imunoglobulina D aumentada, porém menor do que os valores encontrados na síndrome da hiperimunoglobulinemia D (HIDS). (MONGIL RUIZ; CANDUELA MARTINEZ, 2004 apud FONSECA; CHERUBINI, 2005)

A duração e a marcante periodicidade entre os ataques inflamatórios também ajudam no diagnóstico diferencial da Síndrome PFAPA, a qual as crises tem um término entre 4 a 5 dias, semelhante a HIDS (3 a 6 dias), sendo mais tempo que FMF (6 horas a 3 dias) e menos tempo que a TRAPS (acima de 7 dias). (MARSHALL et al, 1989; THOMAS et al, 1999; GATTORNO et al, 2009; BERG; FASTH, 2008; PADEH et al, 1999; TASHER et al, 2006 apud BROWN et al, 2010, tradução nossa.)

O diagnóstico diferencial que, talvez seja o mais importante, é a comparação entre a neutropenia clínica e a PFAPA, em que na primeira doença as crianças apresentam a febre recorrente num período parecido com o das crianças com PFAPA, porém a diferença marcante é que a recorrência das crises leva a um atraso no desenvolvimento pômdero-estatural das crianças com a neutropenia clínica. (SILBER, 2005)

5 TRATAMENTO

O tratamento mais indicado é a corticoterapia, utilizando como medicamento a prednisolona oral (1 mg/ kg/ dia) entre 3 a 5 dias, sendo que, geralmente, na segunda dose do medicamento o paciente passa a não apresentar mais febre. A síndrome PFAPA responde somente ao tratamento com a prednisolona, o que serve como critério diagnóstico. (ANDRÉ et al, 2008, tradução nossa).

Rocco, em suas pesquisas com crianças portadoras da síndrome PFAPA na Argentina, percebeu que o tratamento somente com antitérmicos e antiinflamatórios não hormonais durante as febres apenas trazia um alívio momentâneo, e a temperatura abaixava pouco menos de 37,5°C e em duas a quatro horas a febre subia novamente. E alguns antibióticos utilizados no começo dos episódios de febre foram dispensados por ineficácia. (ROCCO, 2010, tradução nossa).

Além da corticoterapia, existem alternativas com intenção de prevenir as crises, como a cimetidina e a amigdalectomia. Em 1/3 dos doentes tratados com cimetidina (20 a 40 mg/dia) durante seis meses, foi observado a indução da remissão das crises. (LAWTON, 2008; TASHER et al, 2008 apud SAMPAIO; MARQUES, 2011)

Já a eficácia da amigdalectomia pode ser passageira, devido à remoção de tecido linfático ativo (ex.: tonsilas palatinas) responsável pela desregulação imune e, como consequência pode ocorrer a hipertrofia compensatória envolvendo outras estações linfáticas oral (ex.: amígdalas lingual), sendo que estes focos podem representar um reservatório de infecções e desregulação de citocinas, o que leva a uma recorrência clínica da doença após anos de boa saúde. (CAORSI et al, 2010 apud COLOTTO et al, 2010, tradução nossa)

Parikh et al concluíram em suas pesquisas com dois casos de síndrome PFAPA, sendo estes tratados com amigdalectomia que, não houve melhora. Em contrapartida, Isaacs e May, afirmam que a amigdalectomia tem efeito em dois terços dos casos. (PARIKH et al, 2003; ISAACS; MAY, 2003 apud FONSECA; CHERUBINI, 2005)

Porém, independente da forma de tratamento utilizada na Síndrome PFAPA, sendo ela com antibióticos, antiinflamatórios ou tratamento imunossupressor, ocorrerá uma cessação inevitável das crises, mais ou menos, 4 anos e meio após a primeira crise.

Brown et al em experiência, observou que uma proporção considerável de pacientes continua tendo episódios durante anos, freqüentemente leves e nem sempre

relatados, mesmo após a sua “recuperação”. (THOMAS et al, 1999; PADEH et al, 1999 apud BROWN et al, 2010, tradução nossa)

6 CONCLUSÃO

A síndrome PFAPA por ter seu diagnóstico baseado principalmente em dados clínicos, em vários casos é difícil sua confirmação, sendo que somente os casos mais clássicos são confirmados. A etiologia ainda não definida por completo, leva á várias suspeitas, mas também nenhuma delas foi concluída em estudos.

Na questão do tratamento, todos os autores consultados, afirmam que o mais indicado e que serve como diagnóstico diferencial é a administração de prednisolona. Já a amigdalectomia tem suas controversas, podendo ser eficaz ou não como mostram alguns estudos citados no artigo.

PFAPA SYNDROME: clinical aspects and importance of diagnostic

ABSTRACT

PFAPA syndrome is a autoinflammatory disease of unknown etiology that has symptoms such as periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis, wich is also the meaning of the acronym in English. Children from 0 to 5 years is the main group affected by the disease. Does not exist a specific diagnostic, wich is based on clinical aspects and exclusion of other diseases, therefore in many cases it is hard your confirmation, only the most classic case are confirmed. The treatment indicated is steroids and when not effect, is administered cimetidine or tonsillectomy is indicated. This review aims to understand, deepen and spread knowledge of PFAPA syndrome further explore the differential diagnostic.

Keywords: *Periodic fever. Pharyngitis. Aphthous stomatitis. Corticosteroid therapy. Criteria of Marshall.*

REFERÊNCIAS

ANDRÉ, Suzete et al. Síndrome PFAPA. **Acta Otorrinolaringológica Española**, Portugal, 2008. Disponível em: < www.elsevier.es/otorrino>. Acesso em: 27 ago. 2011

BERLUCCHI, Marco; NICOLAI, Piero. Marshall's syndrome or PFAPA: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome. **Orphanet encyclopedia**, Italy, 2004. Disponível em: <<http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-PFAPA.pdf>>. Acesso em: 07 mar. 2011.

BROWN, Kelly L et al. Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. **BMC Pediatrics**, Suécia, 2010.

COLOTTO, Marco et al. PFAPA Syndrome in a Young Adult with a History of Tonsillectomy. **Internal Medicine**, Itália, 2010.

FINOTTI, Leandro; GOMES, Carina. Elementos básicos do diagnóstico e da terapêutica das: doenças autoinflamatórias. **Temas de Reumatologia Clínica**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 47, jun. 2009

FONSECA, Alisson A. R.; CHERUBINI, Karen. Aspectos de interesse clínico sobre a síndrome PFAPA (febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite). **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 15, n. 1, jan./mar. 2005.

GATTORNO, Marco et al. Differentiating PFAPA Syndrome From Monogenic Periodic Fevers. **Pediatrics**, [S. l.], v. 124, n. 4, out. 2009. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/124/4/e721.full.html>> Acesso em: 08 oct. 2011

KUIJK, Loes et al. Episodic Autoinflammatory Disorders in Children. In: CIMAZ; LEHMAN. **Handbook of Systemic Autoimmune Diseases: Pediatric in Systemic Autoimmune Diseases**. 6. ed. Amsterdam: Elsevier, 2008. p. 128. Disponível em: <<http://books.google.com.br>>. Acesso em: 26 de mar. 2011

ROCCO, R. Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis: síndrome PFAPA en Argentina. **Anales de Pediatría**, República Argentina, 2010. Disponível em: <www.elsevier.es/anpediatr>. Acesso em: 27 ago. 2011

SAMPAIO, Isabel; MARQUES, José. Síndrome PFAPA: febre periódica, estomatite aftosa, faringite, adenite – análise retrospectiva de 21 casos. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 24, n. 1, p. 39, jan/fev 2011.

SILBER, Marcelo. Síndrome da febre periódica, adenite, faringite, estomatite aftosa. **Einsten**, São Paulo, 2005.

STOJANOV, Silvia et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. **Eur. Cytokine Netw.**, [S. l.], v. 17, n. 2, jun. 2006.