

Síndrome PFAPA (Periodic Fever, Adenitis, Pharyngitis, Aphthous Stomatitis)

Marcelo Silber

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 3-5 dias. O que mais chama a atenção nesses pacientes é que, independente do tratamento instituído (antibióticos, corticosteróides, anti-inflamatórios não hormonais), duas coisas invariavelmente acontecem: a primeira é que eles melhoram e a segunda é que em aproximadamente um mês, um mês e meio depois, a doença reaparece.

O tema das febres periódicas preocupa os médicos há muito tempo. Reinmann, em 1948, num estudo pioneiro no JAMA, descreveu cerca de 50 crianças portadoras de febre periódica, dor abdominal recorrente, lesões da orofaringe, particularmente estomatites, algumas delas, também com atralgia e algumas delas com neutropenia. Na verdade, Reinmann estava descrevendo dois tipos de crianças: as crianças portadoras de PFAPA e as crianças portadoras de neutropenia cíclica.

Em 1984, Van der Meer descreveu uma síndrome, outra entidade causadora de febre periódica na infância, que é a Síndrome Hiper IgD, que ocorre em pacientes de ascendência holandesa, mais raramente francesa e alemã. São crianças com pródromos abdominais importantes como diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, erupção cutânea, febre periódica e esplenomegalia.

Em 1987, um grupo de pediatras da Universidade de Connecticut descreveu crianças que eventualmente seriam portadoras da Síndrome de Marshall ou PFAPA. Estas crianças seriam portadoras de febre periódica com lesões recorrentes de adenite cervical, estomatite e faringite.

Padeh, Brezniak e Zemer num estudo com 28 crianças israelenses sugeriram que a PFAPA seria uma superinfecção: o início, sempre em idade <5 anos, a diversidade étnica dos casos, a diminuição das crises com uso do corticóide e a cura de alguns casos após tonsilectomia. Por outro lado, a presença de estomatite aftosa, a duração da síndrome, a reposta ao corticóide e o período intercrítico assintomático fariam a favor de uma desregulação do sistema imunológico.

Critérios de inclusão diagnóstica

Em 100% dos casos, as crianças começam a ter episódios febris recorrentes, antes dos cinco anos de idade. Essa febre, dura aproximadamente cinco dias, nunca menos que três e raramente mais que sete, sendo acompanhada de estomatite

aftosa em 80% dos casos. Estas estomatites ocorrem principalmente na região anterior da boca, fazendo-se, então, uma distinção da herpangina, e em geral poupam a gengiva. Com isto podemos excluir também a gengivoestomatite herpética. As lesões em geral são pequenas, inferiores a 3mm, podendo-se excluir também a doença de Behcet. Em 75% das vezes, essas crianças, nas crises recorrentes, 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 palato e das tonsilas.

É importante na caracterização das crianças com PFAPA a exclusão das outras síndromes periódicas, como a Febre Familiar do Mediterrâneo, a Hiper IgD, a artrite reumatóide juvenil, Doença de Behcet e outras. Talvez o diagnóstico diferencial mais importante, seja a neutropenia cíclica, naquelas crianças que apresentam febres recorrentes, num período mais ou menos parecido com as crianças com PFAPA, mas com uma diferença muito marcante. Em primeiro lugar, a criança parece realmente doente nos episódios e a recorrência das crises leva a um atraso no desenvolvimento pondero-estatural dessas crianças. As crianças portadoras de PFAPA têm um período intercrítico assintomático entre um episódio e outro ela fica ótima e apresenta crescimento e desenvolvimento normais.

Exames laboratoriais

Devem ser efetuados hemogramas seriados. Talvez seja esta a maior dificuldade no diagnóstico, pois a mãe reluta em submeter o seu filho a hemogramas seriados. Isto é fundamental para a exclusão da neutropenia cíclica.

Deve-se fazer a dosagem das imunoglobulinas séricas, VHS, FAN e proteína C reativa. As provas de fase aguda normalmente são normais, o VHS é baixo, a proteína C reativa invariavelmente é inferior a 10. Quanto ao FAN (lembrar que na artrite reumatóide juvenil sistêmica o FAN está elevado e, somente em 20% dos casos de PFAPA apresenta positividade, porém, mesmo quando o FAN estiver negativo, o VHS e a proteína C reativa, encontram-se elevados).

É importante a sorologia para citomegalovírus, herpes e vírus de Epstein-Barr em pelo menos um episódio.

Deve-se realizar cultura da secreção das tonsilas em pelo <2 episódios distintos, não seqüenciais.

Diagnóstico diferencial

As 3 principais doenças que deverão ser excluídas são a Neutropenia cíclica, a Febre Familiar do Mediterrâneo e a Hiper IgD.

Na neutropenia cíclica, a febre também começa antes dos cinco anos, a duração dos episódios febris é razoavelmente parecida na criança com PFAPA, só que não há, em geral, adenomegalia cervical, mas ocorre esplenomegalia. As crianças portadoras de neutropenia cíclica têm lesões muito dolorosas que não poupam a gengiva. Com a recorrência das crises de neutropenia cíclica, em geral, há perda de dentes e periostites e periodontites muito importantes.

Uma causa de Febre Familiar, febre periódica na infância, que deve ser sempre excluída, é a Febre Familiar do Mediterrâneo. A Febre Familiar do Mediterrâneo

pode não começar antes dos cinco anos. Pode começar na infância, adolescência ou até com o adulto jovem. 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. Em geral as crianças portadoras de Febre Familiar do Mediterrâneo melhoram com colchicina. Na síndrome Hiper IgD, a febre começa invariavelmente antes de um ano de idade, a criança tem uma febre recorrente, porém apresenta sinais sistêmicos mais importantes. Além da faringite, adenite e a estomatite, ela pode ter um *rash* petequial macular e também uma serosite generalizada.

Tratamento

A criança que apresenta febres recorrentes e é incluída nos critérios de Marshall para o diagnóstico, deve iniciar o tratamento. O tratamento preconizado é a prednisona, na dose de 1-2 mg/kg/dia, mantida por três a cinco dias. Em geral, quando a criança responde a prednisona, há uma melhora após a segunda dose. O único lado negativo do tratamento com corticóide é que ele parece abreviar o intervalo entre as crises. Thomas, Feder e Marshall estudando 94 crianças portadoras da Síndrome, nos Estados Unidos, encontraram como complicação apenas Síndrome de Cushing em um caso, por uso obviamente errôneo do corticóide, e perfuração intestinal em uma criança.

Nas crianças que não respondem ao corticóide, a segunda opção é a cimetidina. A cimetidina indica ser um regulador imunológico que aumenta a produção de interferon e modula a liberação de citocinas e do fator quimiotático dos neutrófilos e deve ser usada na dose de 20 a 40mg/dia divididos em 1-2 vezes, por 6-8 meses.

A tonsilectomia também tem sido preconizada principalmente quando há predomínio de hipertrofia.

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, diminuindo a ansiedade familiar.

Leitura recomendada

1. Reinmann HA. Periodic disease: periodic fever, periodic abdominalgia, cyclic neutropenia, intermittent arthralgia, angioneurotic edema, anaphylactoid purpura and periodic paralysis. *JAMA* 1949;141:175-83.
2. Ver der Meer JWM, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meijer CLMJ, Lobbato S, Van Furth R. Hiperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984;1:1087-90.
3. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livnrh A, Langarevitz P, Migdal A, Pras M, Passwell JH. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999 Jul;135(1):1-5.
4. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43-6.
5. Drenth JPH, van der Meer JWM. Hereditary Periodic Fever. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345:1748-57.