

PFAPA: A Propósito de um Caso Clínico

SÍLVIA PEREIRA, ANTÓNIO FIGUEIREDO, SALVADOR CABRITA, ANA LEÇA

Unidade de Doenças Infecciosas
Hospital de D. Estefânia

Resumo

O síndrome **PFAPA** (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis) foi descrito pela primeira vez em 1987. A etiologia é desconhecida. Clinicamente caracteriza-se por febre alta, recorrente, com intervalos de quatro a seis semanas. A febre tem a duração de cerca de cinco dias e regride espontaneamente. Associadas à febre, encontram-se estomatite aftosa, faringite e adenomegalias cervicais. Os sintomas iniciam-se antes dos cinco anos de idade e tornam-se menos frequentes à medida que a criança cresce. O doente está assintomático entre os episódios febris, não há repercussão no desenvolvimento estatura-ponderal ou psicomotor e não estão descritas sequelas. Leucocitose, velocidade de sedimentação (VS) e proteína C reactiva (PCR) elevadas durante as crises são as únicas alterações laboratoriais encontradas.

Os autores descrevem o caso clínico de uma criança de vinte meses, com febre periódica iniciada aos seis meses, periodicidade de vinte e oito dias e duração de cinco dias, estando assintomático entre as crises. Excluiu-se patologia infecciosa, neoplásica e imunológica, assim como outros síndromes febris periódicos com início na infância.

No primeiro dia de cada episódio febril, iniciou terapêutica com dose única de prednisolona oral (2mg/Kg), com alargamento do intervalo entre os episódios febris, diminuição da duração e gravidade das crises subsequentes.

Palavras-Chave: síndrome periódico, febre periódica, PFAPA.

Summary

PFAPA - A Case Report

PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis) syndrome was first described at 1987. The etiology is unknown. The clinical characteristic of PFAPA is high fever, recurring every 4 to 6 weeks. The fever lasts for about five days, then resolves spontaneously. Associated with the fever there are aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. The symptoms begin before the age of 5 years old, and are less frequent with the age. The patient is well between episodes, with normal growth and development, and there are no reported sequelae. Leukocytosis and elevation of the erythrocyte sedimentation rate during attacks are the only laboratory abnormalities.

We describe a 20 months old child who presents, since the age of 6 months, periodic fever, which recurs every 28 days, lasts 5 days and resolves spontaneously. The patient is asymptomatic between episodes. The investigations that were performed allowed us to exclude infectious, malignant, immunologic diseases and others periodic febrile syndromes of infancy.

In the first day of each febrile episode, the patient started treatment with a single dose of oral prednisone (2 mg/Kg) which resulted in larger intervals between the attacks and decrease of duration and severity of the subsequent episodes.

Key-Words: Periodic syndrome, periodic fever, PFAPA.

Introdução

A entidade clínica PFAPA, acrónimo de Syndrome of Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis foi descrita pela primeira vez em 1987, por Marshall *et al* ⁽¹⁾.

A etiologia é desconhecida, não parecendo existir predisposição genética, étnica ou geográfica⁽¹⁻⁷⁾.

Este síndrome é definido clinicamente, pois não se encontraram alterações laboratoriais específicas⁽²⁾. Caracteriza-se por períodos de febre alta com intervalos mais ou menos re-

Correspondência: Ana Leça
Hospital de Dona Estefânia
Rua Jacinta Marto
Serviço 2 - Pediatria Médica
Lisboa - Portugal

gulares de 2 a 8 semanas (em média 4 semanas), com a duração de 4 a 5 dias e que desaparecem espontaneamente⁽¹⁻⁷⁾. Nos períodos febris há coexistência de estomatite aftosa, faringite e adenomegalias cervicais em respectivamente 70%, 72% e 88% dos doentes^(2,3).

Os sintomas iniciam-se antes dos 5 anos de idade, tornando-se os episódios menos frequentes à medida que a criança cresce, não se verificando repercussão no desenvolvimento estatura-ponderal e psico-motor⁽²⁻⁷⁾. Os doentes permanecem assintomáticos entre as crises e não estão descritas sequelas⁽²⁻⁷⁾.

No decurso do período febril há alterações laboratoriais inespecíficas com leucocitose moderada, PCR e VS elevadas, com regressão completa após a crise^(1,2,3,4,5,7).

A corticoterapia instituída precocemente condiciona diminuição da duração e gravidade dos sintomas. É recomendada a administração de prednisona (1 a 2 mg/Kg/dia), 1 toma no 1º dia de doença a repetir eventualmente no 2º dia de febre^(2,3,5,6,7).

Outras terapêuticas foram preconizadas⁽³⁾, como a administração de cimetidina, amigdalectomia, associada ou não a adenoidectomia, com resolução do síndrome em pequeno número de doentes.

Caso Clínico

K. N., de 20 meses de idade, raça caucasiana, sexo masculino, natural e residente na Albânia. Veio para Portugal poucos dias antes do internamento.

Primeiro filho de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos e sem referência a membros da família com febre periódica.

Gravidez de termo, vigiada, sem problemas. Parto eutócico. PN: 3900 gr, Índice de Apgar: 9/10. Sem problemas perinatais. Desenvolvimento psicomotor e estatura-ponderal adequados à idade (peso no P50 e altura no P75).

A doença actual tem início aos 6 meses de idade, altura em que inicia quadro clínico caracterizado por febre alta (39 - 40°C), com periodicidade de 28 em 28 dias, duração de 5 dias, com início e fim súbitos, estando assintomático no intervalo entre os episódios febris.

Foi referenciado à Consulta de Pediatria Médica e internado no primeiro episódio febril ocorrido em Portugal.

Transmitia sensação de doença, apresentava orofaringe hiperemiada, sem exsudado, aftas em pequeno número na mucosa jugal, adenomegalias cervicais bilaterais de consistência mole sem sinais inflamatórios, sem quaisquer outras alterações no exame objectivo. A febre atingia 40 °C, cedia mal aos antipiréticos, tendo-se mantido durante 5 dias.

Nesta crise, foram realizados exames complementares de diagnóstico para avaliação do estado geral do doente e

eventual repercussão sistémica da doença:

- leucocitose com neutrofilia (leucócitos = 12490; neutrófilos = 76,4%), PCR = 8,4 mg/dl e VS = 59 mm, que normalizaram no período intercrise.

- As provas de função renal, função hepática, electroforese das proteínas e urina II não revelaram alterações, tal como a radiografia do tórax e a ecografia renal, abdominal e pélvica.

Foi excluída patologia de etiologia infecciosa:

- Bacteriana: hemoculturas, urinoculturas, coproculturas, mielocultura e exame cultural do exsudado da naso orofaringe negativos. Intradermo reacção de Mantoux, VDRL, prova de Widal, serologias para *Brucella sp*, *Rickettsia sp*, *Leptospira*, *Listeria* e *Borrelia negativas*.

- Viral: serologias para vírus da Hepatite B, Hepatite C, Epstein-Barr, Citomegalovirus e Vírus da Imunodeficiência Humana 1 e 2 negativas.

- Parasitológica: exame parasitológico de fezes negativo. Serologia para *Toxoplasma gondii* negativa e exame do esfregaço de medula óssea para pesquisa de *Leishmania donovani* negativo.

Foi igualmente excluída patologia de etiologia imunológica: C3, C4, CH50, CIC, β 2-microglobulina normais. ANA, ANCA c e p, RA test, anticorpos anticardiolipina negativos. O estudo das populações linfocitárias séricas e medulares foi normal. O doseamento das imunoglobulinas séricas (Ig G total e subclasses de Ig G, IgA e IgM), bem como Ig D sérica e medular foi normal.

No sentido de excluir patologia neoplásica foram realizados mielograma e TAC toraco-abdominal que se revelaram sem alterações. A biópsia ganglionar cervical realizada foi inconclusiva.

A pesquisa de substância amilóide na gordura subcutânea abdominal foi negativa.

Não foram detectadas alterações oftalmológicas ou cardíacas em consultas da especialidade.

Passada a crise e efectuados os exames complementares referidos, a criança tem alta, assintomática. Na crise seguinte, que surgiu na altura esperada e com as mesmas características já descritas, iniciou medicação com prednisona 2 mg/Kg/dia, toma única no primeiro dia, verificando-se regressão da febre e posteriormente diminuição progressiva do número de dias de febre e alargamento dos períodos intercrise.

Discussão

O diagnóstico de PFAPA foi colocado com base na apresentação clínica, que está de acordo com os critérios de diagnóstico⁽³⁾:

- I. Episódios febris recorrentes e regulares, com início numa idade precoce (antes dos 5 anos de idade).
- II. Sintomas constitucionais, na ausência de infecção

respiratória alta, com pelo menos um dos seguintes sinais clínicos:

- a) estomatite aftosa
- b) linfadenite cervical
- c) faringite

III. Exclusão de neutropénia cíclica

IV. Ausência completa de sintomas, no intervalo entre as crises

V. Desenvolvimento psicomotor e estaturoponderal adequados

Apoiaram também o diagnóstico, a resposta à terapêutica e exclusão de patologia infecciosa, imunológica ou neoplásica, bem como de outras síndromes febris periódicas com início na infância.

Actualmente, são conhecidos três síndromes febris periódicos hereditários, com identificação do defeito genético que está na sua origem⁽⁸⁻¹¹⁾: Febre Mediterrânica Familiar (FMF), Síndrome de Hiper-IgD (HIDS), síndrome periódica associado aos receptores do factor de necrose tumoral (TRAPS). A neutropénia cíclica e o PFAPA^(2,4), são também causas de síndrome febril periódico, embora sem hereditariedade definida e sem qualquer marcador biológico (Quadro I).^(2,3,4,17)

QUADRO I

Síndromes periódicas febris com início na infância

Características	FMF	HIDS	TRAPS	Neutropénia cíclica	PFAPA
Etnia	Judeus sefarditas	Europeus (tipo holandês)	Irlandeses Escoceses	-	-
Hereditariedade	Autossómica recessiva	Autossómica recessiva	Autossómica dominante	-	-
Início	5 anos (por vezes mais precocemente)	1 ano	variável	-	< 5 anos
Síntomas major	Febre Serosite Artrite	Febre Serosite Artrite Adenopatias Cefaleias	Febre Serosite Artrite Mialgia Rash Conjuntivite	Febre Aftas Infecções	Febre Aftas Faringite Adenomegalias
Laboratório	-	↑ Ig D	-	Neutropénia Cíclica	-
Gene	MEFV Cr.16p13.3	MVK Cr. 12q24	TNFRSF1A Cr.12p13	-	-
Proteína	Marenostrina/pirina	Mevalonato quinase	p55 TNF receptor	-	-
Complicações	Amiloidose Insuf. Renal	-	Amiloidose	Infecções	-
Tratamento	Colchicina	-	Etanercept	G-CSF	Prednisona

Cr. - cromossoma; TNF - Factor de necrose tumoral; G-CSF - Factor de estimulação de colónias de granulócitos.

Dada a presença de sinais clínicos muito sugestivos de PFAPA optámos por não efectuar o estudo genético tendente à exclusão de FMF, HIDS e TRAPS (implicando o envio de produtos biológicos para o estrangeiro), tendo o diagnóstico de exclusão sido efectuado em bases clínicas.

• A Febre Mediterrânica Familiar⁽⁸⁻¹¹⁾ tem habitualmente um início mais tardio, e história familiar de outros indivíduos afectados. O doente não apresentava sintomas e sinais major desta doença como serosite e artrite. A pesquisa de substância amilóide na gordura subcutânea foi

negativa, o que afasta a hipótese de amiloidose associada, sequela muito grave de FMF (que contudo surge habitualmente numa fase mais tardia da doença) e não referida no PFAPA.

• O Síndrome de hiperimmunoglobulinémia D⁽¹²⁻¹⁵⁾ foi excluído por níveis normais de IgD sérica e medular, bem como ausência de sintomatologia habitualmente associada a este síndrome, nomeadamente artrite.

• TRAPS⁽¹⁶⁻¹⁸⁾: clinicamente este síndrome caracteriza-se por febre com duração mais prolongada (> 1 semana), há envolvimento das serosas, artrite, mialgia e conjuntivite.

• Neutropénia cíclica⁽⁴⁾: nesta criança não foram observadas infecções bacterianas de repetição, nomeadamente dos tecidos moles, e nas avaliações laboratoriais efectuadas durante ou inter-crisis nunca foi encontrada neutropénia.

Em conclusão - PFAPA - um diagnóstico clínico ou um diagnóstico de exclusão?

Sendo um síndrome de etiologia por enquanto desconhecida e diagnóstico exclusivamente clínico, pensamos que se trata de uma situação em muitos casos subdiagnosticada e que será mais frequente do que se admite.

Consideramos que na presença de sinais e sintomas sugestivos, será lícita uma prova terapêutica, antes de submeter o doente à realização de exames complementares de diagnóstico tão agressivos e dispendiosos, como sucedeu neste caso.

Chamamos a atenção para a importância da suspeita diagnóstica em crianças com clínica compatível com PFAPA, pois só assim se poderá minimizar a ansiedade e distúrbios do quotidiano dos doentes e famílias, obrigados a conviver e programar a sua vida em função de uma febre periódica.

Bibliografia

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43-6.
2. Feder HM Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:253-6.
3. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15-21.
4. Arav-Boger R, Spierer Z. Periodic syndromes of childhood. *Adv Pediatr* 1997; 44:389-428.
5. 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: 98-101.
6. Long SS. Syndrome of Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA) - What it isn't. *What is it. J Pediatr* 1999; 135:1-5.
7. Ovetchkine P, Bry ML, Reinert P. Marshall syndrome: results of a retrospective national survey. *Arch Pediatr* 2000; 7 Suppl 3:578s-582s.
8. School PR. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr*

- 2000;12:563-566.
9. Drenth JPH, Van der Meer JWM. Hereditary Periodic Fever. *N Engl J Med* 2001;345 (24):1748-57.
 10. Mulley JC. The genetic basis for periodic fever. *Am J Hum Genet* 1999;64: 939-42.
 11. García-Díaz JD. Etiopatogenia de los síndromes hereditarios de fiebre periódica. *An Med Interna* 2001;18(5):285-6.
 12. Drenth JPH, Denecker NEJ, Prieur AM, Van Der Meer JWM. Le syndrome hyper-immunoglobuline D. *Presse Med* 1995 24 :1211-3
 13. Grose C, Schnetzer JR, Ferrante A, Vladutiu AO. Children with hiperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1996 ; 15:72-7.
 14. Drenth JPH, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, Jong JGN, Beckmann JS, van der Meer JWM, Delpech M & contributing members of the International Hyper-IgD Study Group. Mutations in the gene encoding mevalonato kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nature Genetics* 1999; 22:178-81.
 15. García-Díaz JD, Álvarez-Blanco MJ. Glucocorticoids but not NSAID abort attacks in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *J Rheumatol* 2001;28(4):925-6.
 16. Mulley J, Saar K, Hewitt G, Rüschenhoff F, Phillips H, Colley A, et al. Gene localization for an autosomal dominant familial periodic fever to 12p13. *Am J Hum Genet* 1998;62:884-9.
 17. Galon J, Aksentijevich I, McDermott MF, O' Shea JJ, Kastner DL. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000, 12: 479-86.
 18. Sequeira S, Casimiro A. TRAPS - Uma nova causa de síndrome febril periódico. *Acta Pediatr Port* 2001; 32(6):381-4.