SÍNDROME PFAPA: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

PFAPA SYNDROME: A CASE REPORT

Autores:
Ana Cláudia Martins Novais[1], Patrícia Marques[2], Carolina Ferreira de Almeida[3]

RESUMO

Introdução: A síndrome PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis*) é a principal causa de febre periódica na infância. Caracteriza-se por episódios súbitos e recorrentes de febre acompanhados de faringite, aftas orais e/ou adenomegalias cervicais. O caso clínico descrito pretende reforçar a importância do conhecimento da síndrome PFAPA pelos profissionais dos cuidados de saúde primários, de forma a identificar e referenciar celeremente os casos suspeitos.
Descrição do caso: Criança, do género masculino, de 3 anos de idade, com antecedentes de amigdalites de repetição e roncopatia. Os pais apresentavam história de amigdalites de repetição. Foi internado para investigação de episódios recorrentes de febre alta, associados a faringite, aftas orais e/ou adenomegalias cervicais. No período intercrises permanecia assintomático, com crescimento e desenvolvimento psicomotor adequados e com estudos analíticos normais. Por suspeita de síndrome PFAPA, iniciou prednisolona 1 mg/kg/dia (toma única oral), com resolução da febre após algumas horas. Devido à recorrência dos episódios a cada três a quatro semanas, foi medicado com colquicina 0,25 mg/dia e, nas crises, mantinha prednisolona 1 mg/kg (até 2 tomas). Foi, ainda, recomendada adenoamigdalectomia, encontrando-se o doente a aguardar a intervenção cirúrgica.
Comentário: A síndrome PFAPA é uma condição benigna e autolimitada. O tratamento é opcional e depende da gravidade da doença e da duração dos episódios. Esta patologia tem um impacto significativo na qualidade de vida e leva frequentemente à prescrição indevida de antibióticos. Os cuidados de saúde primários são fundamentais no reconhecimento de casos suspeitos perante quadros clínicos inespecíficos e recorrentes. A articulação com os cuidados de saúde secundários promove o estabelecimento do diagnóstico e a otimização terapêutica, contribuindo para melhorar a qualidade de vida do doente e da família.

Palavras-chave: síndrome PFAPA; febre periódica

ABSTRACT

Introduction: PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome is the most common cause of periodic fever in childhood. It is characterized by periodic fever episodes with an abrupt onset, accompanied by pharyngitis, oral aphthosis, and/or cervical lymphadenopathy. This case shows the importance of primary care physicians recognizing PFAPA syndrome, as the first point of contact with health care system, in order to identify and refer patients with suspicious clinical presentations.
Case report: Three-year-old male child, with history of recurrent tonsillitis and roncopathy. His mother and father had history of recurrent tonsillitis. He was admitted to the hospital to investigate recurrent episodes of fever, accompanied by pharyngitis, oral aphthosis, and cervical lymphadenopathy. He remained completely asymptomatic between episodes, with normal growth and development, and normal laboratory results. This clinical pattern was consistent with PFAPA syndrome, so the patient was treated with prednisolone 1 mg/kg/day (single oral dose), with resolution of fever after a few hours. Since his episodes recurred every three to four weeks, he started taking colchicine 0,25 mg daily and, during crisis, prednisolone 1 mg/kg (the first day of fever; possible to repeat on day 2 if fever persists). Adenotonsillectomy was also recommended (patient is waiting for the surgical intervention).
Comment: PFAPA syndrome is a benign self-limited disease. Treatment is not mandatory, as it depends on the severity of disease and the duration of episodes. This disease has a considerable impact on quality of life and frequently leads to inappropriate antibiotic prescription. Primary health care has an important role in identifying suspicious cases. Articulation between primary and secondary care promotes accurate diagnosis and treatment, which improves the quality of life for patients and their families.

Keywords: PFAPA syndrome; periodic fever

---

1. Médica Interna de Medicina Geral e Familiar, USF Locomotiva, ACeS Médio Tejo
2. Médica Assistente de Pediatria, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Médio Tejo
3. Médica Assistente de Medicina Geral e Familiar, USF Locomotiva, ACeS Médio Tejo

INTRODUÇÃO

A síndrome PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis*) constitui a principal causa de febre periódica na infância, tendo sido descrita pela primeira vez por *Marshall et al.*, em 1987.[1,2]

Representa uma entidade subdiagnosticada, com impacto significativo na qualidade de vida individual e familiar. Um estudo europeu revela uma incidência de 2,3 casos por 10.000 crianças por ano.[2-4]

Surge habitualmente até aos cinco anos de idade. Tendencialmente, as crises vão-se tornando menos frequentes, com resolução espontânea ao fim de 3-5 anos de doença. Os episódios raramente ultrapassam os dez anos de idade, mas, em alguns casos, podem prolongar-se até à adolescência. Não apresenta distribuição étnica, sazonal ou geográfica preferencial e observa-se um ligeiro predomínio no género masculino.[5-7]

A sua causa e fisiopatologia ainda são motivo de controvérsia, mas os estudos mais recentes referem tratar-se de uma síndrome auto-inflamatória.[1-4]

As manifestações clínicas caracterizam-se por episódios súbitos e recorrentes de febre acompanhados de faringite, aftas orais e/ou adenomegalias cervicais. A febre dura três a sete dias e recorre a cada duas a oito semanas. A temperatura corporal pode atingir os 39 - 40,5ºC. A faringite (eritematosa ou exsudativa) está presente em mais de 90% dos casos. Nas crianças mais pequenas, pode manifestar-se por recusa alimentar e sialorreia. As aftas orais identificam-se em até 50% dos doentes, sendo tipicamente úlceras dolorosas com um diâmetro < 1 cm e bordo bem definido. Podem surgir na mucosa oral ou na faringe e, se forem de pequenas dimensões, podem passar despercebidas. As adenomegalias cervicais surgem em até 75% dos casos, sendo geralmente bilaterais e com diâmetro < 5 cm.[1-4,6]

Pode, ainda, verificar-se a existência de sintomas acompanhantes ligeiros, tais como: cefaleias, dor abdominal, náuseas, vómitos, diarreia, artralgias e exantema.[1-4,6]

Entre os episódios, as crianças permanecem assintomáticas, com crescimento e desenvolvimento psicomotor normais.[1-4]

O diagnóstico de síndrome PFAPA baseia-se em critérios clínicos, inicialmente propostos por *Marshall et al.* em 1987. Nos últimos anos, têm vindo a sofrer modificações, sendo os critérios mais recentes de 2018, descritos por *Vanoni et al.* (Quadro I). Existem, ainda, os critérios de *Cantarini et al.*, de 2017, que se aplicam a casos de síndrome PFAPA de início tardio (≥ 16 anos de idade).[1-3,5,6]

É considerado um diagnóstico de exclusão, pois implica a investigação de causas alternativas de febre recorrente (Febre Mediterrânica Familiar, Síndrome de Hiperglobulinemia D, Doença de Behçet, Síndrome Periódica associada ao Recetor do Fator de Necrose Tumoral, entre outras) e a exclusão clínica e laboratorial de imunodeficiência, doença autoimune e infeção crónica.[1-3,5]

Não existem testes laboratoriais específicos que permitam realizar o diagnóstico de síndrome PFAPA. Durante as crises, ocorre subida dos parâmetros inflamatórios, podendo verificar-se elevação da proteína C reativa e da velocidade de sedimentação e leucocitose moderada com neutrofilia, monocitose e linfopenia. Pode, ainda, haver aumento dos valores das imunoglobulinas A e D. A pesquisa na orofaringe de *Streptococcus pyogenes* do grupo A (SGA) é negativa. Fora da crise, verifica-se a normalização dos parâmetros inflamatórios.[2,6,7]

O estudo genético é útil para excluir outras doenças auto-inflamatórias, sobretudo nos casos de síndrome PFAPA com manifestações atípicas. Até ao momento, não estão descritas mutações associadas à síndrome PFAPA.[2,6]

Sendo esta síndrome uma condição autolimitada, o tratamento é opcional e depende da gravidade da doença e da duração dos episódios.[1-3,6,8]

O caso clínico descrito pretende reforçar a importância do conhecimento da síndrome PFAPA pelos profissionais dos cuidados de saúde primários, de forma a identificar e referenciar celeremente casos suspeitos.

Quadro I. Critérios de diagnóstico de síndrome PFAPA de *Vanoni et al.* (2018)[6]

Idade de início dos sintomas	< 6 anos de idade
Definição de febre recorrente	Febre periódica com ≥ 6 meses: • temperatura axilar ≥ 38,5ºC durante 2-7 dias; • ≥ 5 episódios regulares de febre, com intervalo entre episódios ≤ 2 meses
Sintomas	≥ 1 em cada episódio; ≥ 2/3 na maioria dos episódios: • aftas orais; • adenomegalias cervicais; • faringite
Intervalo entre os episódios	Recuperação completa Crescimento normal
Critérios de exclusão	• Infeções • Imunodeficiências • Neutropenia cíclica • Outras causas de febre periódica

DESCRIÇÃO DO CASO

Criança do género masculino, de três anos de idade, raça caucasiana, pertencente a uma família nuclear, na fase V do ciclo de vida familiar de *Duvall*. Frequenta o infantário. Apresentava como antecedentes pessoais de relevo amigdalites de repetição

e roncopatia, sendo acompanhado em consulta de Otorrinolaringologia. O desenvolvimento psicomotor e o crescimento eram adequados. Relativamente aos antecedentes familiares, os pais referiam história de amigdalites de repetição, com resolução espontânea na adolescência.

Em outubro de 2020, foi internado no serviço de Pediatria para investigação de episódios de febre periódica com um ano de evolução. O episódio atual caracterizava-se por febre com três dias de evolução (temperatura axilar máxima de 39,2ºC, com intervalos de 4-6 horas), com resposta parcial a antipiréticos e associada a odinofagia e recusa alimentar parcial. Não apresentava tosse, expetoração, congestão nasal, rinorreia, queixas gastrointestinais ou génito-urinárias. Não foi identificado qualquer contexto epidemiológico. No exame objetivo, apresentava hiperémia da orofaringe e hipertrofia amigdalina, aftas linguais e adenomegalias cervicais. Não foram encontradas alterações na otoscopia, na auscultação cardíaca, na auscultação pulmonar e no exame abdominal e não apresentava exantemas. Do estudo com métodos complementares de diagnóstico, destacava-se: leucocitose (11.780/µL; 63% neutrófilos e 19% linfócitos); elevação da proteína C reativa (17,04 mg/dL) e da velocidade de sedimentação (104 mm/h); e elevação da substância amilóide A (834 mg/L). A radiografia torácica e a análise de urina não revelaram alterações. O resultado do painel respiratório superior, da pesquisa na orofaringe de SGA e da pesquisa de SARS-CoV-2 foi negativo. As serologias do vírus Epstein-Barr e do citomegalovírus e as hemoculturas foram negativas. Assim, foi excluída causa infeciosa.

Analisando os episódios prévios, sucediam crises recorrentes de febre alta desde os dois anos e cinco meses de idade, com um ano de evolução, com duração entre 3 a 5 dias e com uma periodicidade entre 3 a 4 semanas, geralmente acompanhadas de amigdalite ou faringite, adenomegalias cervicais e aftas orais. O desenvolvimento psicomotor e o crescimento eram adequados e no período intercrises verificava-se ausência de sintomas e de alterações laboratoriais. Perante estas características, foi colocada como hipótese de diagnóstico mais provável a síndrome PFAPA. Foi medicado com prednisolona 1 mg/kg/dia (toma única oral). Verificou-se resolução da febre algumas horas após a administração de corticoterapia, com melhoria franca do quadro clínico. Teve alta com orientação para consultas de Pediatria e Otorrinolaringologia.

Não houve encurtamento do intervalo intercrises com a toma de prednisolona. No entanto, pela manutenção da recorrência dos episódios a cada três a quatro semanas, com impacto na qualidade de vida individual e familiar, foi medicado com colquicina 0,25 mg/dia (toma oral) e, nas crises, manteve prednisolona 1 mg/kg (até duas tomas orais em cada episódio, em dias consecutivos).

Na consulta de Otorrinolaringologia, foi recomendada a realização de adenoamigdalectomia, encontrando-se o doente a aguardar a intervenção cirúrgica.

Manteve seguimento ao nível dos cuidados de saúde primários, Pediatria e Otorrinolaringologia.

COMENTÁRIO

A síndrome PFAPA constitui uma condição benigna, autolimitada, com excelente prognóstico a curto e a longo prazo. Os episódios vão-se tornando menos graves, menos frequentes e de duração mais curta, com resolução na maioria dos casos até ao início da adolescência.[1-3,5,6]

O tratamento é, assim, opcional, dependendo da gravidade da doença e da duração dos episódios. [1-3,6,8]

Durante os episódios, o principal objetivo do tratamento reside no controlo sintomático. Os anti-inflamatórios não esteroides e antipiréticos apresentam resultados parcos e a utilização de antibióticos é ineficaz.

Os corticosteroides são a primeira linha de tratamento médico, já que induzem uma rápida remissão dos episódios. Está recomendada a administração de 1 - 2 mg/kg/dia de prednisolona ou 0,1 - 0,2 mg/kg/dia de betametasona no primeiro ou segundo dia de crise, verificando-se resolução eficaz da febre em 24 horas e dos outros sintomas de forma gradual. No entanto, estes fármacos não previnem as recorrências e parecem encurtar o intervalo entre crises em 25 - 50% dos casos.[1-3,6]

Apesar de controverso, a colquicina (na dose de 0,5 - 1 mg/dia, via oral) pode ser utilizada como segunda linha de tratamento, como terapêutica profilática, pois parece reduzir a frequência das crises. Apresenta boa tolerabilidade, sendo que os efeitos adversos mais comuns são gastrointestinais.[1,3]

Outras opções terapêuticas têm-se mostrado úteis na prevenção de episódios recorrentes ou quando se verifica encurtamento significativo do intervalo intercrises, situação que pode ocorrer após o início da corticoterapia. Alguns exemplos são: cimetidina, antagonistas da interleucina 1 (Anakinra®) e vitamina D.[1-3,6]

O tratamento cirúrgico reserva-se para os casos mais graves. Em crianças com intervalos curtos entre episódios que necessitem frequentemente de

corticoterapia, que evidenciem sintomas refratários ao tratamento médico ou cujas crises apresentem impacto significativo na qualidade de vida, a amigdalectomia (associada ou não a adenoidectomia) parece induzir a remissão dos episódios.[2,3,8]

Todas as crianças apresentam desenvolvimento psicomotor e crescimento adequados e não apresentam sequelas a longo prazo.[1-4]

Apesar do prognóstico favorável, esta patologia tem um impacto significativo na qualidade de vida individual e familiar e leva frequentemente à prescrição indevida de antibioterapia. Nesse sentido, os cuidados de saúde primários são fundamentais no reconhecimento de casos suspeitos perante quadros clínicos inespecíficos e recorrentes.

A articulação com os cuidados de saúde secundários promove o estabelecimento do diagnóstico de síndrome PFAPA e a otimização terapêutica, contribuindo para melhorar a qualidade de vida da criança e da sua família.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:
1- Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. Pediatr Rheumatol Online J. 2016;14(1):38.
2- Soon GS, Laxer RM. Approach to recurrent fever in childhood. Can Fam Physician. 2017;63(10):756–62.
3- Rigante D, Gentileschi S, Vitale A, Tarantino G, Cantarini L. Evolving Frontiers in the Treatment of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. Isr Med Assoc J. 2017;19(7):444-7.
4- Sangiorgi E, Azzarà A, Molinario C, Pietrobono R, Rigante D, Verrecchia E, et al. Rare missense variants in the ALPK1 gene may predispose to periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. Eur J Hum Genet. 2019;27(9):1361-8.
5- Sampaio I, Marques JG. Síndrome febre periódica, estomatite aftosa, faringite, adenite – análise retrospectiva de 21 casos. Acta Med Port. 2011;24(1):37-42.
6- Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. Rheumatol Int. 2019;39(6):957-70.
7- Sousa H, Teixeira F, Reis MG, Guedes M. PFAPA, entidade rara ou pouco conhecida? Três casos clínicos. Nascer e Crescer. 2008;17(2):70-3.
8- Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). Cochrane Database Syst Rev. 2019;12(12).

CONFLITOS DE INTERESSE:
Os autores declaram não ter quaisquer conflitos de interesse. O trabalho relatado neste manuscrito não foi objeto de qualquer tipo de financiamento externo.

CORRESPONDÊNCIA:
Ana Cláudia Martins Novais
anacmnovais@gmail.com

RECEBIDO: 29 de julho de 2021 | ACEITE: 05 de fevereiro de 2022