

Síndrome PFAPA (Periodic Fever, Adenitis, Pharyngitis, Aphthous Stomatitis) Conhecendo uma Doença Auto-Inflamatória

Marcelo Silber

A maioria dos médicos já se deparou com crianças que apresentam infecções recorrentes da cavidade oral, em especial faringites, estomatites e também febre alta em episódios que duram de 03 a 05 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 com atralgia e algumas delas com neutropenia também. 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 de hipergamaglobulinemia D, que ocorre em pacientes de ascendência holandesa, mais raramente francesa e alemã, e estas crianças apresentam pródomos abdominais importantes como diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, erupção cutânea, febre periódica e esplenomegalia.

Em 1987, o grupo de pediatria 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 em um estudo com 28 crianças israelenses sugeriram que a PFAPA seria uma superinfecção, devido: ao início sempre em idade inferior a 5 anos, à diversidade étnica dos casos, à diminuição das crises com uso do corticóide e à 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 intercricício assintomático falariam a favor de uma desregulação do sistema imunológico.

A chave imunológica – uma doença auto-inflamatória

A síndrome PFAPA pertence ao grupo das moléstias auto-inflamatórias. Sua patogênese decorre da ativação do sistema imune, independente de presença de antígenos-anticorpos.

As proteínas sintetizadas e secretadas pelos linfócitos T, B e NK (*natural killer*) são conhecidas como citocinas, sendo que várias delas receberam a nomenclatura de Interleucinas (ILs). Estas proteínas tem a capacidade de atuar de modo local e/ou sistêmico para promover e facilitar a diferenciação e a proliferação das células do sistema imune.

Stojanov, Hoffmann, Kery e cols., em 2006, estudando o perfil das citocinas em 40 crianças com PFAPA encontraram um aumento no nível sérico das citocinas pró-inflamatórias (IL-1 beta, IL-2, IL-12, INF-gama) nos episódios febris, acompanhado de uma diminuição do nível sérico das citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-6, IL-10). Nos períodos intercríticos as crianças portadoras de PFAPA apresentam níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias e reguladoras da migração dos linfócitos tais como (IL-1, IL-2, IL-8, TNF-alfa e gama). Estes achados sugerem a chave imunológica para esta síndrome, ocorrendo uma desregulação complexa do sistema imunológico, com uma ativação contínua das citocinas pró-inflamatórias e uma redução das citocinas anti-inflamatórias. Nos próximos anos, espera-se a identificação dos mecanismos moleculares e eventualmente genéticos envolvidos na síndrome PFAPA e nas demais febres periódicas da infância.

Crítérios de inclusão diagnóstica

Com base nos critérios de Marshall, em 100% dos casos, as crianças começam a ter episódios febris recorrentes, antes dos 5 anos de idade. Essa febre, dura aproximadamente 5 dias, nunca menos que 3 e raramente mais que 7, e é acompanhada de estomatite aftosa em 80% dos casos. Estas estomatites ocorrem principalmente na região anterior da boca, fazendo-se então uma distinção com a herpangina e, em geral, poupam a gengiva, com isto podemos excluir a gengivostomatite herpética também. As lesões em geral são pequenas, inferiores a 3 milímetros, 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, nas 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.

Na caracterização das crianças com PFAPA é importante a exclusão das outras síndromes periódicas, como a Febre Familiar do Mediterrâneo, a Hiperglobulinemia D, a artrite reumatóide juvenil, a Doença de Behcet e outras. Talvez o diagnóstico diferencial mais importante seja a neutropenia cíclica, em que crianças apresentam febres recorrentes, num período mais ou menos parecido com as crianças do 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, e entre um episódio e outro elas ficam ótimas e apresentam crescimento e desenvolvimento normais.

Exames laboratoriais

Devem ser efetuados hemogramas seriados. Talvez seja esta a maior dificuldade no diagnóstico, porque 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, velocidade de hemossedimentação (VHS), fator anti-núcleo (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. O FAN também está normal, lembrando que na artrite reumatóide juvenil sistêmica, só em 20% apresenta positividade, mas mesmo quando ele se apresenta negativo, o VHS e a proteína C reativa, se encontram elevados.

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

Deve-se realizar cultura da secreção de tonsilas em pelo menos 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 Hipergamaglobulinemia D.

Na neutropenia cíclica a febre também começa antes dos 5 anos, a duração dos episódios febris é razoavelmente parecida na criança com PFAPA, só que não há, em geral adenomegalia cervicais mas há a presença de esplenomegalia. As crianças portadoras de neutropenia cíclica, tem lesões muito dolorosas e 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 5 anos. Pode começar na infância, adolescência ou até no adulto jovem. Acomete em geral os judeus, turcos, armênios e árabes e se manifesta com febre recorrente e uma polisserosite, 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 a ingestão de colchicina.

Na síndrome Hiper IgD a febre começa invariavelmente antes de 1 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 petequeial macular e também uma serosite generalizada.

Tratamento

Uma vez a criança apresentando febres recorrentes e sendo incluída nos critérios de Marshall para o diagnóstico, deve-se iniciar o tratamento. O tratamento preconizado é a prednisona, na dose de 1 a 2 mg por quilo por dia, mantida por 3 a 5 dias. Em geral, quando a criança responde à prednisona, há melhora após a segunda dose. O único lado negativo do tratamento com corticóides 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 uma perfuração intestinal em uma criança.

Nas crianças que não respondem ao corticóide, a segunda opção é a cimetidina. A cimetidina parece 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 ou 2 vezes e deve ser usada por 6 a 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 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.

Leituras recomendadas

1. Reinmann HA. Periodic disease: periodic fever, periodic abdominalgia, cyclic neutropenia, intermittent arthralgia, angioneurotic edema, anaphylactoid púrpura 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.
6. Stojanov S, Hoffmann F, Kery A, Renner ED. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. Eur Cytokine Netw 2006 Jun;17 (2):90-7