



Síndrome PFAPA (febre periódica, aftas orais, faringite e adenite cervical) em crianças e adultos

PFAPA (periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome in children and adults

Leonardo Oliveira Mendonça¹, Gabriella Melo Fontes Silva Dias¹, Natália Cândido de Sousa², Renata Francesco², Fábio Fernandes Morato Castro¹, Myrthes Toledo Barros¹

RESUMO

A síndrome PFAPA (febre periódica, aftas orais, faringite e adenite cervical) é a forma mais comum das doenças autoinflamatórias. Trata-se de uma doença rara, não genética, bimodal, usualmente com início dos sintomas antes dos 5 anos de vida, que também pode prolongar-se ou iniciar-se na vida adulta. A prevalência é variável em todo o mundo, e não há dados estatísticos da doença no Brasil. Diversos pontos da doença são discutíveis, como os critérios diagnósticos, as avaliações laboratoriais, a ausência de mutações genéticas específicas e a abordagem terapêutica e prognóstica. Este trabalho tem como objetivo rever, de forma narrativa e crítica, aspectos relacionados ao diagnóstico e tratamento da síndrome PFAPA em adultos e crianças. Foram feitas buscas nas redes de dados PubMed, Bireme e Cochrane, utilizando o acrônimo PFAPA sem auxílio de qualquer filtro. Quanto ao diagnóstico, os critérios pediátricos foram adaptados para os adultos, com análises variadas e divergentes. Há a necessidade pujante de desenvolver um consenso com diretrizes de diagnóstico de pacientes em populações bem caracterizadas para melhor diagnosticar a doença. Já em relação ao tratamento, a cirurgia com remoção das tonsilas é considerada curativa, com necessidade de se manter acompanhamento após o procedimento para confirmação da remissão da doença. As drogas poupadoras de corticoide ainda são incertas, e o uso de imunobiológicos deve ser reservado somente para pacientes refratários ao tratamento cirúrgico e com grande impacto na qualidade de vida.

Descritores: Febre recorrente, diagnóstico, tratamento farmacológico.

ABSTRACT

PFAPA (periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome is the most common form of autoinflammatory disease. It is a rare, non-genetic, bi-modal disease, usually with onset of symptoms before the age of 5 years, which may also be prolonged or start in adult life. The prevalence varies worldwide and there are no specific statistical data in Brazil. Several aspects of the disease are debatable, such as diagnostic criteria, laboratory evaluations, absence of specific genetic mutations, and therapeutic and prognostic approach. This paper aims to review in a narrative and critical manner aspects related to diagnosis and treatment of PFAPA syndrome in adults and children. PubMed, Bireme and Cochrane databases were searched using the acronym PFAPA without any filter. Regarding diagnosis, pediatric criteria were adapted for use in adults, with varied and divergent analyses. There is a strong need to develop consensus diagnostic guidelines for patients in well-characterized populations to better diagnose the disease. Regarding treatment, tonsillectomy is considered curative, requiring follow-up after the procedure to confirm remission of the disease. Corticosteroid-sparing agents remain uncertain, and the use of immunobiological agents should be reserved only for patients who are refractory to surgical treatment and experience a great impact on quality of life.

Keywords: Recurrent fever, diagnosis, drug treatment.

1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Otorrinolaringologia - São Paulo, SP, Brasil.

Introdução

O conceito de “autoinflamação” foi introduzido no meio médico nos anos 1990, após a descoberta de que duas situações clínicas semelhantes possuíam genes e heranças genéticas diferentes: a Febre Familiar do Mediterrâneo (ORPHA: 342; OMIM FMF #249100 or #134610; gene MEFV MIM *608107), e a Síndrome Periódica Associada ao Receptor TNF (ORPHA: 32960; OMIM TRAPS #191190; gene TNFRS1A MIM *142680). A introdução deste termo possibilitou catalogar um grupo de doenças denominadas autoinflamatórias que, imunologicamente, localizam-se no extremo oposto das doenças autoimunes. De um lado, nas doenças autoimunes, a inflamação é mediada principalmente por elementos da imunidade adaptativa, linfócitos T e B com produção de anticorpos IgG ou IgM tecido específico; enquanto que, do outro lado, nas doenças autoinflamatórias, a inflamação deriva de componentes da imunidade inata, inflamossomas, proteossomas ou sistema NFKB, com produção exacerbada de uma única citocina inflamatória e sem participação de autoanticorpos.

A síndrome PFAPA (do inglês: *Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis*; ORPHA 42642), aqui será traduzida como Febre Periódica, Aftas Oraís, Faringite e Adenite Cervical. A PFAPA é a forma mais comum das doenças autoinflamatórias, não tem origem genética mendeliana e por este motivo não aparece na lista do sistema OMIM. Nesta revisão, portanto, usaremos os códigos ORPHA e OMIM para localização das doenças autoinflamatórias.

A PFAPA é uma doença rara autoinflamatória, não genética, bimodal, usualmente com início dos sintomas antes dos 5 anos de vida e que se resolve espontaneamente na adolescência, mas que também pode prolongar-se ou iniciar-se na vida adulta. A prevalência é variável em todo o mundo, com uma única estimativa de incidência cumulativa descrita de 2,3 casos a cada 10.000 crianças de até 5 anos na população norueguesa¹, e não há dados estatísticos desta doença no Brasil. A manifestação clínica principal é a febre estéril recorrente, em períodos regulares, associados à atividade sistêmica decorrente predominantemente da inflamação faringotonsilar.

Contudo, diversos pontos da doença são discutíveis: (1) os critérios diagnósticos são comuns a diversas outras condições clínicas, inclusive outras doenças monogênicas; (2) as avaliações laboratoriais são inespecíficas; (3) não há mutações genéticas es-

pecíficas; e (4) a abordagem terapêutica e prognóstica ainda é controversa e não há diretriz específica para esta doença. Com isso, o diagnóstico e tratamento ainda é muito difícil, tanto para o médico especialista, quanto para o generalista.

Este trabalho tem como objetivo rever de forma narrativa e crítica os aspectos relacionados ao diagnóstico e tratamento da Síndrome PFAPA em adultos e crianças.

Materiais e métodos

Foram feitas buscas nas redes de dados PubMed, Bireme e Cochrane, utilizando o acrônimo PFAPA sem uso de qualquer filtro. Os seguintes temas, isolados ou em conjunto, foram considerados na seleção dos artigos: diagnóstico clínico; diagnóstico laboratoriais; diagnóstico genético; tratamento clínico; tratamento cirúrgico e prognóstico. Os resultados foram descritos de forma narrativa com revisão crítica dos principais tópicos levantados.

Resultados

Diagnóstico clínico

Critérios diagnósticos pediátricos

Na faixa etária pediátrica, a doença inicia-se quase sempre antes dos cinco anos de idade e, na maioria dos pacientes, o quadro se resolve espontaneamente antes dos 10-12 anos². A febre, sinal cardinal, dura em média 3 a 7 dias consecutivos, sendo mais comum 4 a 5 dias, e tem intervalo de 2 a 8 semanas entre as crises, mais comumente de 3 a 6 semanas¹⁻⁶. A regularidade desse intervalo pode modificar ao longo do tempo, tornando-se mais longo ou curto e com sintomas menos intensos⁵⁻⁷.

Clinicamente, associam-se à febre alta recorrente os sintomas cardinais que dão origem ao nome da doença: estomatite aftosa (aftas na cavidade oral de localização atípica), faringite (com amigdalite purulenta estéril) e adenite cervical – na ausência de uma infecção de vias aéreas superiores. A faringite é o sintoma mais frequente da PFAPA, estando presente em 75 a 100% dos pacientes portadores, seguido da adenite cervical (62-90%) e da estomatite aftosa (38-76%)⁸⁻¹¹. O critério diagnóstico pediátrico para PFAPA mais utilizado é o critério de Thomas³, estabelecido em uma coorte de 94 pacientes com PFAPA em 1999, sendo este uma modificação do critério de Marshall de 1987², data da descrição da doença (Tabela 1).

Além dos sintomas clássicos, raramente pode associar-se dor abdominal leve, dor em membros inferiores, náuseas e vômitos durante os episódios^{3,5,6}. Entretanto, a presença deles deve reafirmar a necessidade de excluir outra doença monogênica, pois são sinais de alerta. Entre os episódios da doença, as crianças com PFAPA são saudáveis e possuem crescimento e desenvolvimento neurológico normais⁵. Mesmo que as crianças com PFAPA sejam, por definição da doença, livres de sintomas entre os episódios, na prática, já foram relatadas a presença de aftas fora da crise e a incompleta recuperação clínica em algumas crianças que tinham crises muito frequentes^{5,12}.

Critérios diagnósticos na idade adulta

Os critérios clínicos para diagnóstico, mostrados na Tabela 1, foram sugeridos para pacientes pediátricos, e sua aplicação em adultos é categoricamente excluída pelo primeiro item que requer a presença de febre recorrente em pacientes com menos de 5 anos de idade. Além disso, o item V impõe a necessidade de crescimento e desenvolvimento normais para pacientes afetados, o que não é aplicável a pacientes com PFAPA de início na vida adulta.

Atualmente já existem vários relatos de casos publicados na literatura de PFAPA com início na idade adulta^{13,14}. Neste contexto, houve a primeira tentativa em estabelecer critérios de inclusão válidos para crianças e adultos⁴, que incluíam itens como: tonsilite exudativa, úlceras orais, culturas de secreção de garganta negativas, além de falhas no tratamento com antibiótico, seja na crise ou profilaticamente. Este mesmo autor sugere que a resolução completa dos sintomas com dose única de corticoide no primeiro dia da crise deve ser aceito como critério diagnóstico.

Em 2017, Cantarini et al. também avaliaram o fenótipo para diagnóstico de PFAPA de início na vida adulta (acima de 16 anos), baseados em uma análise multivariada, cujo resultado foi: episódios recorrentes de febre, associados à linfadenite cervical e/ou faringite eritematosa, com aumento dos marcadores inflamatórios durante ataques de febre e ausência de sinais clínicos e laboratoriais de inflamação entre as crises. Esses critérios diagnósticos devem ser aplicados após exclusão de doenças infecciosas, autoimunes clássicas e neoplásicas, bem como doenças autoinflamatórias monogênicas (AIDs) e AIDs poligênicas febris. Além disso, pelo menos duas cultu-

Tabela 1

Critérios diagnósticos para PFAPA na idade pediátrica ou idade adulta

Idade pediátrica
I. Febre regular recorrente de início antes dos 5 anos de idade
II. Pelo menos 1 dos sintomas abaixo, na ausência de infecção do trato respiratório superior <ul style="list-style-type: none"> a) Estomatite aftosa b) Faringite c) Linfadenite cervical
III. Exclusão de neutropenia cíclica
IV. Ausência de sintomas no intervalo entre as crises
V. Crescimento e desenvolvimento normais
Idade adulta
I. Febre regular recorrente a partir dos 16 anos de idade
II. Presença de pelo menos 1 dos sintomas abaixo (a e/ou b) <ul style="list-style-type: none"> a) Faringite eritematosa b) Adenite cervical
III. Provas Inflamatórias elevadas nas crises e normais entre elas (PCR, VHS e SAA)
IV. Ausência de sintomas no intervalo entre as crises

ras de secreção de orofaringe colhidas em episódios diferentes durante a febre devem ser negativas, e a antibioticoterapia ineficaz (Tabela 1)¹⁵.

Em outro estudo realizado por Donato Rigante et al. em 2017, na Itália, comparando as manifestações clínicas de crianças e adultos que preenchem os critérios para PFAPA, observou-se que a frequência dos episódios de PFAPA foi significativamente maior nos casos pediátricos, enquanto a duração do ataque febril foi significativamente mais longa em adultos. A faringite foi mais frequentemente observada na infância, mas não foram identificadas diferenças para estomatite aftosa e adenopatia cervical. Por outro lado, os sintomas musculoesqueléticos, neurológicos (cefaleia), sinais oculares e erupções cutâneas eram mais comuns em adultos¹⁶.

Além desses, outros estudos utilizaram variações desses critérios diagnósticos, que permitiam ou a idade mais avançada de início ou requeriam mais de um sintoma associado^{8,11,17-19}. Tudo isso apenas enfatiza a necessidade pujante de desenvolver um consenso com diretrizes de diagnóstico de pacientes em populações bem caracterizadas, visto que muitos centros utilizam critérios diferentes para o diagnóstico de uma mesma doença²⁰.

Diagnósticos diferenciais

O diagnóstico de PFAPA é clínico e deve ser realizado após exclusão de outras doenças que também cursam com febres recorrentes. Por definição, a febre na PFAPA é estéril, e por isso é extremamente importante afastar infecção da orofaringe nos períodos febris, seja através de cultura de orofaringe ou através de sorologia infecciosa, que também cursam com sintomas semelhantes à da PFAPA.

Das desordens hematológicas, o principal diagnóstico diferencial é a neutropenia cíclica, doença rara, de herança autossômica dominante, resultante da mutação do gene que codifica a enzima elastase nos neutrófilos (ELA2). Ela representa um dos principais diagnósticos diferenciais da PFAPA^{3,21}, pois os pacientes cursam com febre, faringite, estomatite e/ou outras infecções bacterianas a depender da gravidade da neutropenia, que, em geral, dura de 3 a 10 dias e se repete em intervalos de aproximadamente 21 dias. Raramente observa-se evolução do quadro infeccioso para sepse ou infecções graves. Após a suspeita clínica, o diagnóstico laboratorial é feito através da mensuração seriada de hemograma, uma vez ao dia, três vezes por semana ao longo de três semanas com

demonstração da ciclicidade nos níveis dos neutrófilos. Outro suporte laboratorial é o sequenciamento dos genes envolvidos na neutropenia cíclica, tais como: ELANE, HAX1, GF11 e G6PC3²².

Outro importante diagnóstico diferencial são as imunodeficiências primárias, que ao contrário da PFAPA e das outras doenças autoinflamatórias, cursam com infecções confirmadas, principalmente por germes capsulados e vírus. Na suspeita, deve-se considerar dosagem de imunoglobulinas e imunofenotipagem séricas. Dentre as etiologias virais, destaca-se a infecção pelo vírus Epstein-Barr, que pode causar importante linfoproliferação (linfonodomegalia e hepatoesplenomegalia) e hipogamaglobulinemia em associados a mutações em CD27/CD70²³⁻²⁵.

As síndromes imunodesregulatórias também se configuram como diagnóstico diferencial importante. Estas clinicamente caracterizam-se por linfoproliferação importante (linfonodomegalias e hepatoesplenomegalia) estéril ou não, associadas a fenômenos imunológicos infecciosos, autoimunes e autoinflamatórios. Dentro delas, chama-se atenção para a Síndrome Autoimune Linfoproliferativa - ALPS, do inglês *Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome* e as diversas síndromes com comportamento ALPS-like, como a síndrome CHAI (*CTLA-4 haploinsufficiency with autoimmune infiltration*) and LATAIE (*LRBA deficiency with autoantibodies, regulatory Treg cells defects, autoimmune infiltration and enteropathy*), a síndrome APDS (*Activate PIK-3 Deficiency Syndrome*) e síndromes não específicas, como as associadas ao gene TNFAIP3²⁶⁻²⁸.

Ademais, a exclusão de outras síndromes febris periódicas, principalmente as doenças monogênicas autoinflamatórias, como Febre Familiar do Mediterrâneo, Hiper IgD, Síndrome Periódica Associada ao Receptor TNF, deve sempre ser realizada, principalmente quando houver sinais de alerta como: início muito precoce (antes do primeiro ano de vida) ou tardio (após os 5 anos nas crianças); presença de dor torácica ou abdominal; presença de linfonodomegalia dolorosa e diarreia nos ataques. Como já demonstrado, significativo número de pacientes com febres periódicas monogênicas também atendem aos critérios diagnósticos para a síndrome da PFAPA, destacando a má especificidade desses critérios diagnósticos²⁹. Dentre as não genéticas, mas clinicamente bem definidas, encontra-se ainda a síndrome de Behçet, que cursa com aftas orais e genitais recorrentes associadas a fenômenos de patergia, como a pseudofoliculite e a presença de

mutações na região B*51 do HLA, configurando fator de risco importante a esta síndrome³⁰.

Recentemente, também se reconhece como entidade isolada as doenças autoinflamatórias indefinidas, que são aquelas que apresentam sintomas inflamatórios recorrentes com períodos livres de sintomas, ou menos sintomáticos, e com ausência de mutação reconhecidamente patogênica ou supostamente patogênica, e que não preenchem nenhum critério diagnóstico clínico de doença conhecida³¹.

Diagnóstico laboratorial

Embora não existam achados patognomônicos da doença e os exames complementares sejam inespecíficos, como em todas as doenças autoinflamatórias, na crise de PFAPA há leucocitose com neutrofilia e elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa (PCR) e proteína amiloide A sérica (SAA), com normalização desses marcadores nos intervalos entre as crises³². Além disso, alguns estudos têm sugerido a dosagem da Procalcitonina sérica para diferenciar episódios de PFAPA com infecções bacterianas agudas. Esse marcador aumenta em resposta a citocinas próinflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), apresentando maiores valores nos episódios de infecção³³⁻³⁶.

Outra importante etapa no diagnóstico laboratorial é a exclusão de infecção nas crises. As principais causas infecciosas das faringotonsilites agudas são as infecções bacterianas pelo *Streptococcus* Beta-hemolítico do Grupo A (SBGA) e as infecções virais por adenovírus, vírus influenza, vírus parainfluenza, vírus Epstein-bar e enterovírus³⁷. O diagnóstico de infecção por *streptococcus* em sua maioria é feita com cultura da orofaringe. Métodos mais modernos que contam com diagnóstico molecular da infecção por SBGA, trazem resultados com a mesma sensibilidade (93%) e especificidade (100%) da cultura, mas em intervalo mais curto de tempo, 1 dia, ao contrário de 2 ou 3 dias. O diagnóstico de faringites virais pode ser feito através de teste rápido da orofaringe, especialmente em períodos de epidemia de H1N1 ou outros vírus. Contudo, a correlação clínica e o acompanhamento médico é sempre importante, pois o teste não diferencia colonização de infecção.

Análise genética

Até este momento, nenhum gene foi associado à PFAPA. Porém, curiosamente, não é incomum algum

indivíduo na mesma família ser afetado pela mesma doença, e também já foram identificados casos de PFAPA em gêmeos monozigóticos³⁸. Variantes *frameshift* no gene CARD8 foram localizadas em maior prevalência numa coorte de PFAPA (13,2% na coorte PFAPA vs. 3,2% da população geral) na Suíça. Nesta mesma coorte, tais variantes foram associadas à presença de sintomas fora do período da crise, principalmente aftas orais e linfonodomegalia cervical³⁹.

A investigação por mutações no TNFRSF1A, MVK, NLRP3, AIM2, and NOD2/CARD15 em coortes de PFAPA em Israel, Turquia, Itália, Eslovênia e Suíça também não identificou aumento da prevalência de mutação desses genes em pacientes com PFAPA comparados com controles⁴⁰.

Sabidamente, parte da população geral carrega alguma variante conhecida patogênica em algum gene, e não tem manifestações clínicas associadas, os chamados “carreadores saudáveis”. Estudos de prevalência de PFAPA em populações endêmicas para Febre Familiar do Mediterrâneo demonstraram que, a depender da etnia em análise, entre 28-50% dos pacientes podem ser portadores de variantes no gene MEFV. Entretanto, clinicamente, estes pacientes não possuem características clínicas de FFM, o que leva a crer que tais variantes não são patogênicas⁴¹⁻⁴⁴.

Tratamento

Tratamento da crise aguda

Uma das etapas da investigação diagnóstica da PFAPA, que não é um critério diagnóstico, envolve a prova terapêutica com dose única de corticosteroide no primeiro dia da crise febril, também conhecido como terapia em demanda⁴. Uma única dose de prednisona (1-2 mg/kg) ou betametasona (0,1 a 0,2 mg/kg) apresenta dramática e rápida resolução dos sintomas, e essa resposta pode ser observada em até 90% dos pacientes^{11,12}. Contudo, devido a recorrência, o uso de corticosteroides em demanda parece ter o mesmo efeito imunossupressor que uso crônico. Além disso, a terapia com corticosteroides em demanda pode encurtar os períodos intercrise nos pacientes com PFAPA⁴⁵.

Profilaxia de crises com colchicina, cimetidina e lisado bacteriano

Diversas terapias poupadoras de corticosteroide são consideradas na PFAPA. Uma destas terapias é

com uso de colchicina, que é um anti-inflamatório, bloqueador da migração e adesão neutrofílica, mas cujo correto mecanismo de ação ainda é desconhecido. A principal hipótese é que ela age impedindo a formação e ativação do citoesqueleto através da formação de um complexo colchicinatubulina. Ela tem meia vida que varia de 20-40 horas e biodisponibilidade entre 24 e 88% após ingerida, e aproximadamente 40% age ligada à albumina⁴⁶. A colchicina é a droga de escolha no tratamento da FFM e Doença de Behçet, e alguns pacientes com Hiper IgD também podem apresentar resposta parcial à colchicina. Na PFAPA, ela é eficaz em reduzir o número de crises, principalmente naqueles portadores de variantes genética no gene MEFV⁴³⁻⁴⁴.

Outra opção terapêutica utilizada para induzir a remissão da PFAPA é a cimetidina, um antagonista do receptor de tipo 2 de histamina que, apesar de ser um potente inibidor da secreção do ácido gástrico, apresenta também propriedades imunomoduladoras, inibindo a ativação e quimiotaxia de linfócitos T CD8+3. No entanto, há controvérsias sobre a sua eficácia, visto que na posologia de 150 mg 1 a 2 vezes por dia (ou 20-40 mg/kg/dia), apenas 27-44% dos pacientes com PFAPA apresentam remissão da doença^{3,8,45}.

Partindo do pressuposto de que a microbiota oral pode ser PAMP (*pathogen-associated molecular pattern*), diversos estudos utilizam desta teoria para racionalizar novas terapias para a PFAPA. Um exemplo, como forma de prevenção da doença, é o uso de imunomoduladores (Pidotimod) a lisados bacterianos. Num estudo italiano, a resposta a estas drogas foi parcial em 67,5% dos participantes do estudo (n=37), e resposta completa em 10,8%^{47,48}.

Ainda seguindo a linha da microbiota como causa da PFAPA, o uso de extratos bacterianos também foi considerado. A bactéria probiótica *Streptococcus salivarius* K12 produz duas bacteriocinas, denominadas salivaricina A2 e B, que podem interferir com o crescimento de diferentes bactérias orais geralmente envolvidas na patogênese da faringotonsilite e/ou otite média. Di Pierro et al. estudaram o probiótico K12 formulado como comprimidos orais que dissolvem lentamente (contendo pelo menos 1 bilhão de unidades formadoras de colônias/comprimido de *Streptococcus salivarius* K12) em quatro crianças diagnosticadas com síndrome de PFAPA. Três dos quatro pacientes não apresentaram episódios de febre nem nenhum sinal de PFAPA durante os 3 meses de tratamento com o probiótico⁴⁹.

Tratamento cirúrgico

A tonsilectomia das palatinas é uma cirurgia rotineiramente indicada pelos otorrinolaringologistas para pacientes com sintomas obstrutivos das vias aéreas superiores e amigdalites de repetição que apresentem: pelo menos 7 episódios em 1 ano, ou 5 ou mais episódios por ano por 2 anos consecutivos, ou 3 ou mais episódios por ano por 3 anos consecutivos⁵⁰. Este procedimento, em linhas gerais, tem bons resultados clínicos, e poucos índices de complicações, como sangramentos e/ou infecções.

Nos últimos anos, inúmeros estudos mostraram a eficácia da tonsilectomia em pacientes com PFAPA, sobretudo para aqueles com crises recorrentes e com curto intervalo de tempo intercrises, além dos casos com contraindicação ou refratários ao tratamento clínico. A cirurgia, na maioria dos pacientes, elimina as crises febris recorrentes, sendo, atualmente, considerada terapia definitiva para a PFAPA.

Revisão sistemática da Cochrane de 2014 demonstrou evidência de moderada qualidade (uma vez que se deriva de dois ensaios clínicos pequenos, somando 67 crianças acometidas) que a tonsilectomia apresenta benefício significativo quando comparada com a não realização da cirurgia na imediata resolução dos sintomas com um número necessário a ser tratado para benefício (NNTB) igual a 2, e uma redução substancial na frequência e gravidade de sintomas. A Cochrane recomenda cautela e participação dos pais e responsáveis pela criança com PFAPA na decisão em realizar a tonsilectomia, uma vez que é bem estabelecido que crianças com PFAPA podem evoluir com resolução espontânea dos quadros, e que medicamentos podem ser administrados com o intuito de reduzir o número de episódios e sua gravidade. Eles ainda concluem que é incerto se a cirurgia combinada com adenoidectomia teria algum benefício adicional à tonsilectomia isoladamente⁵¹.

Em 2016, Lantto et al. publicaram um estudo retrospectivo de pacientes que foram submetidos à tonsilectomia por febre recorrente, num total de 108 pacientes, com 58 pacientes preenchendo critérios para PFAPA. Estes foram comparados aos 50 pacientes com febre recorrente que não preenchiam critérios para PFAPA. No grupo que preenchia critérios para PFAPA houve uma resolução completa dos sintomas em 97% dos casos (56/58), e no grupo que não preenchia os critérios de Thomas, 100% teve resolução da febre após a tonsilectomia, sugerindo que a tonsilectomia também poderia ser sugerida a pacientes com episódios apenas de febre recorrente (34 casos),

ou cuja a idade de início dos sintomas fosse superior a 5 anos de idade (21 casos)⁵².

Já o estudo de Aktas et al., de 2019, mostrou uma resolução de sintomas em 91% dos pacientes com PFAPA submetidos a tonsilectomia com ou sem adenoidectomia, entretanto tal estudo apresenta um número de participantes pequeno (23 participantes)⁵³.

Apesar dos bons resultados, há relatos na literatura de pacientes, principalmente na faixa etária adulta, com persistência ou recidiva da PFAPA, mesmo após a realização da tonsilectomia das palatinas, o que reforça o transtorno imunológico inerente a essa síndrome febril.

Uso de imunobiológicos na PFAPA

Como imunologicamente a síndrome caracteriza-se por excesso na produção de interleucina 1, o bloqueio desta citocina parece ser eficaz e está indicado, mas reservado aos casos refratários ao tratamento clínico e à tonsilectomia⁵⁴.

Dos bloqueadores de interleucina 1 atualmente disponíveis no mercado, temos: anakinra (Kineret, Sobi); canakinumabe (Ilaris, Novartis); e riloncept (Arcalyst, Regeneron). Há descrição na literatura apenas do uso de anakinra e canakinumabe no tratamento de PFAPA em crianças e adultos (Kortus-Gotze & Hoyer, *Anti-IL1b monoclonal antibody in two adult patients with PFAPA syndrome in a single centre experience*). Não há relatos do uso de riloncept nesta patologia.

Conclusão

As febres recorrentes são síndromes frequentes na prática médica do Imunologista e Alergista pediátrico e adulto e abordagem clínica sistemática, ampla e multidisciplinar permite o diagnóstico preciso e tratamento correto.

A PFAPA é uma síndrome autoinflamatória rara, de manifestação predominantemente faringotonsilar, e sinais como dores abdominais, diarreia, artrites, linfonodomegalias ou hepatoesplenomegalias são sinais de alerta para outras síndromes monogênicas autoinflamatórias, imunodeficiências primárias ou síndromes imunodesregulatórias. Até o momento, a PFAPA é considerada uma doença autoinflamatória não genética, e o diagnóstico é de exclusão.

O tratamento cirúrgico com remoção das tonsilas é considerado curativo e deve ser encorajado, além de ser extremamente necessário manter acompa-

nhamento após a tonsilectomia para confirmação da remissão da doença.

O uso de drogas poupadoras de corticoide ainda é incerto, e o uso de imunobiológicos deve ser reservado somente para pacientes refratários ao tratamento cirúrgico, e com grande impacto na qualidade de vida.

Referências

1. Forsvoll J, Kristoffersen EK, Oymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr.* 2013;102(2):187-92.
2. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987;110(1):43-6.
3. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr.* 1999;135(1):15-21.
4. 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(1):98-101.
5. Wekell P, Karlsson A, Berg S, Fasth A. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatr.* 2016;105(10):1140-51.
6. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child.* 2006;91(12):981-4.
7. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(3):135-47.
8. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr.* 2010;99(2):178-84.
9. Sampaio I, Marques JG. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis: report of 21 cases. *Acta Med Port.* 2011;24(1):37-42.
10. Kyvsgaard N, Mikkelsen T, Korsholm J, Veirum JE, Herlin T. Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Dan Med J.* 2012;59(7):A4452.
11. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(6):1125-9.
12. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):678-85.
13. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J.* 2008;10(5):358-60.
14. Yasuura S, Harada Y. A case of adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome in Japan. *J Gen Fam Med.* 2017;18(5):261-4.
15. Cantarini L, Vitale A, Sicignano LL, Emmi G, Verrecchia E, Patisso I, et al. Diagnostic Criteria for Adult-Onset Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Front Immunol.* 2017;8:1018.
16. Rigante D, Vitale A, Natale MF, Lopalco G, Andreozzi L, Frediani B, et al. A comprehensive comparison between pediatric and adult patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol.* 2017;36(2):463-8.
17. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(17):7148-53.

18. Brown KL, Wekell P, Osla V, Sundqvist M, Sävman K, Fasth A, et al. Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *BMC Pediatr.* 2010;10:65.
19. Licameli G, Lawton M, Kenna M, Dedeoglu F. Long-term surgical outcomes of adenotonsillectomy for PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138(10):902-6.
20. Manthiram K, Li SC, Hausmann JS, Amarillyo G, Barron K, Kim H, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) PFAPA Subcommittee. Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Rheumatol Int.* 2017;37(6):883-9.
21. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8(9):658-9.
22. Chen X, Peng W, Zhang Z, Wu Y, Xu J, Zhou Y, et al. ELANE gene mutation-induced cyclic neutropenia manifesting as recurrent fever with oral mucosal ulcer: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(10):e0031.
23. Caorsi R, Rusmini M, Volpi S, Chiesa S, Pastorino C, Sementa AR, et al. CD70 Deficiency due to a novel mutation in a patient with severe chronic EBV infection presenting as a periodic fever. *Front Immunol.* 2018;8:2015.
24. Mascarenhas F, Barros MT, Mendonça L, Kokron C, Bouffleur K, Torres P, et al. Descriptive review of clinical data from 186 records of outpatients with IgA deficiency accompanied at a quaternary hospital in Brazil. *The World Allergy Organ J.* 2015;8(Suppl 1):A162.
25. Parker AR, Skold M, Ramsden DB, Oejo-Vinyals JG, López-Hoyos M, Harding S. The Clinical Utility of Measuring IgG Subclass Immunoglobulins During Immunological Investigation for Suspected Primary Antibody Deficiencies. *Lab Med.* 2017;48(4):314-25.
26. Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood.* 2010;116(14):e35-40.
27. Lo B, Fritz JM, Su HC, Uzel G, Jordan MB, Lenardo MJ. CHAI and LATAIE: new genetic diseases of CTLA-4 checkpoint insufficiency. *Blood.* 2016;128(8):1037-42.
28. Steiner A, Harapas CR, Masters SL, Davidson S. An Update on Autoinflammatory Diseases: Relopathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2018 May 30;20(7):39.
29. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics.* 2009;124(4):e721-8.
30. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(2):119.
31. De Pauli S, Lega S, Pastore S, Grasso DL, Bianco AMR, Severine GM, et al. Neither hereditary periodic fever nor periodic fever, apthae, pharyngitis, adenitis: Undifferentiated periodic fever in a tertiary pediatric center. *World J Clin Pediatr.* 2018;7(1):49-55.
32. Forsvoll JA, Oymar K. C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Acta Paediatr.* 2007;96(11):1670-3.
33. Kraszewska-Głomba B, Szyma ska-Toczek Z, Szenborn L. Procalcitonin and C-reactive protein-based decision tree model for distinguishing PFAPA flares from acute infections. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016;16(2):157-61.
34. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med.* 2013;28(3):285-91.
35. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341(8844):515-8.
36. Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, Lacroix J, Gauvin F. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(4):407-13.
37. Tonsillitis Understood. Microbiological Causes of Pharyngo-Tonsillitis [site de Internet]. Disponível em: <http://tonsillitisunderstood.blogspot.it/p/microbiological-causes-of-pharyngo.html>
38. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Pediatrics.* 2016;138(3).
39. Cheung MS, Theodoropoulou K, Lugin J, Martinon F, Busso N, Hofer M. Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome Is Associated with a CARD8 Variant Unable To Bind the NLRP3 Inflammasome. *J Immunol.* 2017;198(5):2063-9.
40. Manthiram K, Lapidus S, Edwards K. Unraveling the pathogenesis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis through genetic, immunologic, and microbiologic discoveries: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(5):493-9.
41. Pehlivan E, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kul Cinar O, Kasapcopur O. PFAPA Syndrome in a Population with Endemic Familial Mediterranean Fever. *J Pediatr.* 2018;192:253-5.
42. Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, Mori A, Brik R. MEFV, TNF1 α , CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int.* 2010;30(5):633-6.
43. Gunes M, Cekic S, Kilic SS. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants? *Pediatr Int.* 2017;59(6):655-60.
44. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):471-4.
45. Peridis S, Pilgrim G, Koudounakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(11):1203-8.
46. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine: old and new. *Am J Med.* 2015;128(5):461-70.
47. Buongiorno A, Pierossi N. [Effectiveness of pidotimod in combination with bacterial lysates in the treatment of the pfapa (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis) syndrome]. *Minerva Pediatr.* 2015;67(3):219-26.
48. 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.
49. Di Piero F, Campana A, Panatta ML, Antenucci V, De Vincentiis G. The Use of Streptococcus salivarius K12 in Attenuating PFAPA Syndrome, a Pilot Study. *Altern Integr Med.* 2016;5:222.
50. Tratado de Otorrinolaringologia. Organização Shirley Shizue Nagata Eignatari, Wilma Terezinha Anselmo-Lima. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2018.
51. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong L, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014, Issue 9.
52. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Renko M. Long-Term Outcome of Classic and Incomplete PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis) Syndrome after Tonsillectomy. *J Pediatr.* 2016;179:172-7.
53. Aktas O, Aytuluk HG, Caliskan SK, Erdur O, Cirik AA. Long-term follow-up of tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019;85(1):78-82.
54. Frediana B, Cantarini L, Vitale A, Galeazzi M. A case of resistant adult-onset Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Cervical adenitis (PFAPA) syndrome responsive to anakinra. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(4):593.

Conflito de interesses: Leonardo Oliveira Mendonça recebeu prêmio 2017-2018 da Sociedade Europeia de Imunodeficiências (ESID - European Society for Immunodeficiencies) como *fellowship* de longa duração em Doenças Autoinflamatórias no Instituto Giannina Gaslini, Gênova, Itália.

Correspondência:
Leonardo Oliveira Mendonça
leonardo.oliveira.mendonca@gmail.com