

# PFAPA Sendromunda Mefv Gen Mutasyonlarının Hastalık Üzerine Etkisi

## The Effect of Mefv Gene Mutations in Patients With PFAPA Syndrome

Semanur ÖZDEL, Esra BAĞLAN, Mehmet BÜLBÜL

S.B.Ü, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM, Çocuk Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Kalıtsal olmayan otoinflamatuvar hastalıklardan biri olarak sınıflandırılan PFAPA (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) sendromu; periyodik ateş, farenjit, servikal lenfadenit ve stomatit ile seyretmektedir. Altta yatan hematolojik bozukluk ve/veya üst solunum yolu enfeksiyonlarının olmaması, PFAPA sendromu tanısının doğrulanması için zorunludur. Hastalığa tanı koydurucu özgül bir laboratuvar belirteci bulunmamaktadır. Ülkemiz 1/5 taşıyıcılık oranı ile dünya üzerinde ailesel Akdeniz ateşi taşıyıcılığının en fazla olduğu toplumlardan birisidir. Bu yüksek taşıyıcılığın romatoid artrit, ankilozan spondilit, PFAPA sendromu gibi çeşitli romatizmal hastalıkların şiddetini arttırdığı iyi bilinmektedir. Bu çalışmada ailesel Akdeniz ateşi taşıyıcılığının PFAPA sendromlu çocuklarda klinik ve laboratuvar bulguları, hastalık seyri ve şiddeti üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya PFAPA sendromu tanısı konulmuş ve MEFV gen analizi gönderilmiş 70 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, atak sayısı ve şiddeti, atakta laboratuvar değerleri (lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein), MEFV gen analiz sonuçları önceden hazırlanmış formlara kaydedilmiştir. MEFV gen mutasyonu pozitif olan 33 hasta ile MEFV gen mutasyonu negatif olan 37 hasta demografik verileri, klinik özellikler ve hastalık seyri açısından karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** MEFV gen mutasyonu taşıyan PFAPA'lı hastalarda atak süresi ve sıklığı mutasyon taşımayan hastalara göre daha fazlaydı ( $p < 0.05$ ). Ayrıca atakta laboratuvar değerleri (lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein) MEFV gen mutasyonu taşıyanlarda taşımayanlara göre daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Klinik bulgular ve cinsiyet açısından fark gözlenmedi.

**Sonuç:** PFAPA sendromunda MEFV gen taşıyıcılığı hastalık şiddetini arttıran nedenlerden biri olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** PFAPA sendromu, Ailesel Akdeniz ateşi, Ateş

### ABSTRACT

**Objective:** The periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome is a condition characterized by recurrent episodes of fever accompanied by aphthous stomatitis, cervical adenitis, and pharyngitis. The absence of underlying hematological disorder and/or upper respiratory tract infections is mandatory for confirmation of PFAPA syndrome diagnosis. There is no specific laboratory test confirming a diagnosis of PFAPA syndrome. Our country is one of the communities with the highest number of familial Mediterranean fever carriers worldwide, with a rate of 1/5. It is well known that this high carriage increases the severity of various rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, PFAPA syndrome. In this study, it was aimed to investigate the effect of familial Mediterranean fever carriage on clinical and laboratory findings, disease course and severity in children with PFAPA syndrome.

**Material and Methods:** The cohort consisted of 70 children with PFAPA syndrome who were tested for MEFV gene mutations. Demographic data, clinical findings, attack frequency and duration, laboratory values (leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein), MEFV gene analysis results were recorded to pre-prepared forms.

ÖZDEL S : 0000-0001-5602-4595  
BAĞLAN E : 0000-0001-5637-8553  
BÜLBÜL M : 0000-0001-9007-9653

**Çıkar Çatışması / Conflict of Interest:** Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

**Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval:** Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Etik Kurulu'ndan 112019/2000 numaralı etik kurul izni alınmıştır.

**Yazarların katkısı / Contribution of the Authors:** ÖZDEL S ve BAĞLAN E: Araştırmanın fikrini oluşturmaya katkı sağlamıştır. Araştırmanın tasarlanma aşamalarına, verilerin toplanması/ışlenmesi, analizi ve yorumlanmasına katkı sağlamıştır. Araştırmanın önemli bölümlerinin yazılmasında sorumluluk almıştır. BÜLBÜL M: Araştırma taslağının hazırlanmasına ve içeriğe ilişkin önemli fikirsel/kavramsal kritik düzenlemelerde bulunmuştur. Araştırmanın yürütülmesini organize etmiş, ilerlemesini gözetmiş ve sorumluluğunu almıştır. Araştırmanın teslim edilmesinden önce, dil ve yazınsal düzeltmelerden bağımsız olarak bilimsel anlamda çalışmayı yeniden değerlendirmiştir.

**Atıf yazım şekli / How to cite:** Özdel S, Bağlan E, Bülbül M. PFAPA Sendromunda Mefv Gen Mutasyonlarının Hastalık Üzerine Etkisi. Turkish J Pediatr Dis 2020;14: 258-263.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Semanur ÖZDEL  
S.B.Ü, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM,  
Çocuk Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
E-posta: semanurozdel@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 24.01.2020  
Kabul tarihi / Accepted : 07.04.2020  
Elektronik yayın tarihi : 13.05.2020  
Online published  
DOI: 10.12956/tchd.679712

Demographic variables, clinical characteristics, and disease course of 33 PFAPA patients with and 37 without MEFV gene mutations were compared.

**Results:** The duration and frequency of attacks were more frequently in patients with PFAPA carrying the MEFV gene mutation compared to the patients without mutation ( $p < 0.05$ ). Attack acute phase reactants (leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein) were higher in patients carrying the MEFV gene mutation compared to patients without mutation ( $p < 0.05$ ). No differences were observed in all clinical parameters and gender.

**Conclusion:** MEFV gene mutations in PFAPA Syndrome may be one of the reasons that increase disease severity.

**Key Words:** PFAPA syndrome, Familial Mediterranean fever, Fever

## GİRİŞ

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati (PFAPA) sendromu; nedeni bilinmeyen otoinflamatuar bir hastalık olup genellikle 3-6 gün süren aftöz stomatit, lenfadenopati, baş ağrısı, karın ağrısı, kas-iskelet sistemi ağrısının eşlik ettiği, düzenli olarak tekrarlayan yüksek ateş atakları ile karakterizedir. İlk kez 1989 yılında Marshall ve ark.(1) tarafından tanımlanmıştır. Genetik kökenli olmadığı düşünülen bu otoinflamatuar hastalığın etiyojisi halen tam olarak bilinmemektedir (2). Genellikle erken çocukluk döneminde (2-5 yaş) görülmektedir. Ataklar genellikle düzenli aralıklarla tekrarlar, ataklar arasında hastalar tamamen yakınmasız olup normal büyüme ve gelişime sahiptirler (3-5).

PFAPA sendromunun tanısı bir dışlama tanısıdır. Hastalığa özgün herhangi bir laboratuvar bulgusu yoktur. Altta yatan hematolojik bozukluk ve / veya üst solunum yolu enfeksiyonlarının olmaması, PFAPA sendromu tanısının doğrulanması için zorunludur. Tanısında hastaların normal büyüme ve gelişmeye sahip olması, atak aralarında da tamamen normal muayene ve akut faz belirteçlerine sahip olması önemlidir. Ayrıca atak esnasında döngüsel beyaz küre düşüklüğünün de dışlanması gereklidir (5). PFAPA sendromunun tanısı benzer hastalık paterni ve klinik örtüşme nedeniyle, özellikle ülkemiz gibi 1/1000 tahmini prevalans ve 1/5 taşıyıcılık oranı ile dünya üzerinde ailesel Akdeniz ateşi yoğunluğunun en fazla olduğu toplumlarda zor olabilmektedir (6).

Ailesel Akdeniz ateşi, ateş yüksekliğine eşlik eden periton, sinovya ve plevra tutulumu ile karakterize; 6-72 saat süren ve kendi kendine iyileşen akut inflamasyon atakları ile ortaya çıkan; etnik kökenli bir hastalıktır. PFAPA sendromunun aksine ailesel Akdeniz ateşi iyi tanımlanmış, otozomal resesif kalıtılan monogenik bir otoinflamatuar hastalıktır. Özellikle; Yahudi, Türk, Ermeni ve Arap toplumlarında sık görülmektedir (7-9). Ailesel Akdeniz ateşine neden olan gen (MEFV; MEditerranean FeVer) 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) bulunmaktadır. 1997 yılında iki ayrı araştırma grubu tarafından yürütülen çalışmalar sonucu pozisyonel olarak klonlanmıştır (10,11). Bu MEFV geninin ürünü olan pirin, sistemik inflamatuvar yanıt ve apoptozun düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır (12,13). Bu nedenle, MEFV genindeki mutasyonlar ailesel Akdeniz ateşine neden olmanın yanı sıra, proinflamatuvar bir duruma yol açarak asemptomatik taşıyıcılarda subklinik inflamasyona yol açmakta ve romatoid artrit, multipl skleroz, vaskülit, Crohn ve Behçet hastalığı gibi hastalıklarda hastalığın

şiddetini arttırabilmektedir (14-16). Türkiye’de MEFV gen mutasyonu taşıyıcılığı yaygın olduğundan, PFAPA hastalarının da çoğunun MEFV gen mutasyonları taşıması beklenmektedir (9, 17).

Bu çalışmada MEFV gen mutasyonlarının PFAPA sendromlu çocuklarda klinik ve laboratuvar bulguları, hastalık seyri ve şiddeti üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada, 2017-2019 yılları arasında tekrarlayan ateş yakınması nedeniyle çocuk romatoloji polikliniğine başvuran ve PFAPA sendromu tanısı konulan 100 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. MEFV gen analizi gönderilen 70 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 37 tanesinde MEFV gen mutasyonu negatif gelirken, 33 hastada MEFV geninde 10.egzonda 1 patojenik mutasyon saptandı. PFAPA sendromu tanısı Thomas ve ark. (18) tarafından belirlenmiş kriterlere uygun olarak konuldu. Bu kriterlere göre (a) Düzenli aralıklarda tekrarlayan ateş ( $>38.3^{\circ}\text{C}$ ) yakınmalarının beş yaşından önce başlamış olması; (b) Üst solunum yolu enfeksiyonu olmaksızın farenjit/ eksüdatif tonsillit, aftöz stomatit ve servikal lenfadenit bulgularından en az birinin olması; (c) Klinik öykü ve laboratuvar bulgularıyla sıklık nötropeni ve diğer tekrarlayıcı ateş sendromlarının dışlanmış olması; (d) Ataklar arasında yakınmasız dönemlerin olması; (e) Normal büyüme ve gelişmenin olması. Her hastada ataklar sırasında boğaz kültürü çalışılarak A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu dışlandı. Hastalar en az iki atakta araştırmacı hekim tarafından değerlendirildi. Ayrıca klinik ve laboratuvar bulgularıyla immün yetmezlik, diğer otoimmün hastalıklar ve ailesel Akdeniz ateşi gibi diğer otoinflamatuar hastalıklar dışlandı. Hastalara en az 3 ay takip edildikten sonra PFAPA tanısı konuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, aile öyküsü, atakların başlangıç yaşı, tanı konulma yaşı, atak sıklığı, atak süreleri, atak sırasındaki klinik bulguları, inflamasyon belirteçleri [hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP)], MEFV gen analizi sonuçları önceden hazırlanmış formlara kaydedildi. Atak sırasında tekrarlayan karın ağrısı yakınması bulunan ve ailesel Akdeniz ateşi tanısı konulan hastalar ile MEFV gen analizi gönderilmemiş PFAPA hastaları çalışma grubundan çıkarıldı. En yaygın görülen 8 MEFV varyantı (M694V, M694I, M680I, K695R, R761H, A744S, P369S, V726A) Sanger sekanslaması ile test edildi.

Hastalar MEFV gen mutasyonu taşıyıp taşıyamamasına göre iki gruba ayrıldı; Grup 1 MEFV gen mutasyonu taşıyan PFAPA hastalarını; Grup 2 MEFV gen mutasyonu negatif olan PFAPA hastalarını içermektedir. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların atak sayısı ve süresi, ataktaki laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. Çalışma için Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Etik Kurulu'ndan 112019/2000 numaralı etik kurul izni alınmıştır.

İstatistiksel değerlendirmede IBM SPSS Statistics 21,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılan sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD), sayılar ve yüzdelere ifade edildi. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya MEFV gen analizi gönderilen 70 hasta alındı. Çalışmaya alınan çocukların, 34'ü (%48.6) kız, 36'sı (%51.4) erkek ve ortalama yaş  $5.70 \pm 2.05$  yılı. Hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaş  $24.9 \pm 16.7$  aydı, ortalama tanı alma yaşı ise  $4.16 \pm 1.70$  yılı. Ortalama takip süresi  $13.53 \pm 6.65$  aydı. Tüm hastalarda atakta ateş ve eksudatif tonsillofarenjit mevcuttu. Ayrıca hastaların %85.7'sinde oral aft, %81.4'ünde lenfadenopati, %28.5'unda karın ağrısı,

%22.9'unda eklem ağrısı, %7'sinde baş ağrısı, %4.2'sinde ishal mevcuttu. Çalışmaya alınan hastaların 37'sinde (%52.9) MEFV geninde mutasyon saptanmazken 33 hastada (%47.1) ise heterozigot mutasyon vardı. En sık saptanan mutasyon M694V heterozigot ( $n=21$ ) mutasyonuydu. Ayrıca 8 hastada M680I, 2 hastada V726A, 2 hastada ise A744S heterozigot mutasyonu saptanmıştı. Kırk dokuz (%70) hastanın ailesinde birinci ve ikinci dereceden akrabalarında PFAPA öyküsü vardı. Hastaların ortalama atak süreleri  $80.43 \pm 39.87$  saatken, yılda geçirdikleri atak sayısı ortalama  $19.46 \pm 9.27$  olarak bulundu. Tüm hasta grubunun özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

Hasta grupları karşılaştırıldığında Grup 1'deki hastalarda atakta inflamasyon belirteçleri (lökosit sayısı, ESH ve CRP değerleri) Grup 2'deki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ). Ayrıca Grup 1'deki hastaların atak süresi ve atak sıklığı Grup 2'deki hastalara göre anlamlı derecede fazla saptandı ( $p < 0.05$ ) (Tablo II). Her iki grupta yakınma başlama yaşı, tanı alma yaşı, ataktaki klinik bulgular benzer olarak bulundu ( $p > 0.05$ ) (Tablo II).

MEFV gen mutasyonu taşıyan 33 hastanın 28'i, MEFV gen mutasyonu taşımayan 37 hastanın 10'u kolşisin tedavisi almaktaydı. Bu hastaların kolşisin tedavisi öncesi ve sonrasında ateş sıklığı ve süresi karşılaştırıldığında MEFV gen mutasyonu taşıyan hastalarda kolşisin tedavisi sonrasında öncesine göre

**Tablo I:** Tüm hasta grubunun özellikleri.

	(ortalama $\pm$ SD)
Hasta sayısı (n)	70
Kız/Erkek (n/n)	34/36
Yakınma başlama yaşı (ay)	$24.91 \pm 16.76$
Tanı alma yaşı (yıl)	$4.16 \pm 1.70$
Atak süresi (saat)	$80.43 \pm 39.87$
Atak sıklığı (yıl)	$19.46 \pm 9.27$
Atakta lökosit sayısı ( $\times 10^3 / \mu l$ )	$13.80 \pm 4.36$
Atakta eritosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	$45.75 \pm 19.03$
Atakta C-reaktif protein (mg/dL)	$55.49 \pm 30.84$

**Tablo II:** Hasta gruplarının karşılaştırılması.

	Grup 1 MEFV gen mutasyonu taşıyan hastalar (ortalama $\pm$ SD)	Grup 2 MEFV gen mutasyonu taşımayan hastalar (ortalama $\pm$ SD)	p
Hasta sayısı (n)	33	37	70
Kız/Erkek (n/n)	19/14	15/22	0.245
Yakınma başlama yaşı (ay)	$23.34 \pm 18.19$	$26.78 \pm 14.95$	0.396
Tanı alma yaşı (yıl)	$4.38 \pm 1.95$	$3.89 \pm 1.32$	0.232
Atak süresi (saat)	$85.30 \pm 44.70$	$75.06 \pm 34.02$	0.032
Atak sıklığı (yıl)	$28.81 \pm 9.91$	$20.44 \pm 8.60$	0.013
Atakta lökosit sayısı ( $\times 10^3 / \mu l$ )	$14.89 \pm 4.90$	$12.54 \pm 3.27$	0.025
Atakta eritosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	$52.62 \pm 21.01$	$37.28 \pm 12.40$	0.001
Atakta C-reaktif protein (mg/dL)	$66.80 \pm 29.38$	$41.43 \pm 26.94$	0.000

**Tablo III:** MEFV gen mutasyonu taşıyan PFAPA hastalarının kolşisin öncesi ve kolşisin sonrası atak sıklık ve süreleri.

	Kolşisin Öncesi (ortalama ± SD)	Kolşisin Sonrası (ortalama ± SD)	p
Hasta sayısı (n)	28	28	
Atak süresi (saat)	97.71 ± 43.29	25.29 ± 9.43	0.003
Atak sıklığı (yıl)	18.43 ± 11.06	5.29 ± 8.53	0.001

ateş sıklıkları ve sürelerinin anlamlı derecede istatistiksel olarak azaldığı görüldü ( $p < 0.05$ ) (Tablo III). MEFV gen mutasyonu taşımayan hastalarda ise bir fark saptanmadı.

## TARTIŞMA

PFAPA sendromu, en sık görülen otoinflamatuar hastalıklardan birisidir. PFAPA sendromu tanısı klinik bir tanıdır ve hastaların tekrarlayan ataklarının hekim tarafından görülerek iyi analiz edilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda MEFV gen mutasyonu taşıyan hastaların ataklar sırasında daha yüksek inflamatuvar belirteçlere sahip olduğu ve ayrıca kolşisin tedavisine de daha iyi yanıt verdikleri görüldü.

Literatürdeki önceki çalışmalarla uyumlu olarak kohortumuzda hafif bir erkek baskınlığı saptandı. En sık görülen klinik bulgular yine literatürle uyumlu olarak ateş, eksudatif tonsillit, aftöz stomatit ve lenfadenopatiydi (5, 6, 18). Yine ortalama başlangıç yaşı (24.9 ay) ve ortalama tanı yaşı (4.16 yıl) literatürdeki önceki çalışmalarla benzer bulundu (5, 6, 18).

Beş yaş altı çocuklarda PFAPA sendromu ataklarının enfeksiyonlardan ve ailesel Akdeniz Ateşi gibi diğer otoinflamatuar hastalıklardan ayrımı güç olabilmektedir (3, 19). Çalışmamıza dahil edilme kriteri olarak Thomas kriterlerini alsak da kesin PFAPA tanısı için aynı hekim tarafından en az 2 atağının ve laboratuvar bulgularının görülmesi ve ataklarının periyodik olması tanı kriterleri olarak alınmıştır. Bizim kohortumuzda MEFV gen mutasyon taşıma oranı %47 ile yüksek olarak bulundu. Berkun ve ark. (20) yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde bu oranı %52 bulmuşlardır. Bununla birlikte, bu iki çalışmada da MEFV gen analizi gönderilen hastalar seçildiği için seçim yanlılığı olmuş olup, bu çalışmalar PFAPA sendromunda MEFV gen mutasyonlarının prevalansını incelemek için kullanılamaz. Türkiye’de yakın zamanda seçilmemiş PFAPA hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, %25’lik bir sıklıkla genel popülasyonda beklenen rakama yakın MEFV gen mutasyonu tespit edilmiştir (6). Bu nedenle MEFV gen mutasyon taşıyıcılarında PFAPA sendromuna yatkınlık iddia edilemez.

Şimdiye kadar hiçbir genetik varyantın PFAPA etiyojisi ile ilgili olduğu gösterilememiştir (21, 22). Son zamanlarda, PFAPA’lı hastalarda MEFV gen mutasyonlarının rolü bir araştırma konusu olmuştur. Literatürde bununla ilgili yapılan çalışmalarda %27-65 MEFV gen mutasyon insidans oranı bildirmiştir (23, 24). Pehlivan ve ark. (6) üç yüz elli dokuz PFAPA hastasının değerlendirildiği

çalışmasında hastalarının 93 tanesinde heterozigot MEFV gen mutasyonu saptanmış olup, en sık %38.7 ile M694V heterozigot mutasyonu görülmüştür. Türkiye’den yapılan 400 PFAPA’lı hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada en sık görülen mutasyon yine M694V heterozigot mutasyonudur (25). Bu durumun sebebi M694V mutasyonlarının ülkemizde genel olarak en yaygın mutasyon olarak bulunmasından kaynaklanıyor olabilir (9). Berkun ve ark. (20) İsrail’de yaptıkları çalışmalarında %73 ile en sık M694V heterozigot mutasyonunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde %63.6 ile en sık M694V heterozigot mutasyonu görülmüştür.

Berkun ve ark. (20) 2011’de yaptıkları çalışmada MEFV gen mutasyonu taşıyan 65 PFAPA’lı hasta ile MEFV mutasyonu taşımayan 59 hastayı karşılaştırmışlar, MEFV gen mutasyonu taşıyan hastalarda bizim çalışmamızın aksine atak süresini MEFV gen mutasyonu taşımayanlara göre daha kısa bulmuşlardır. Çelikkoy ve ark. (26) ile Batu ve ark. (27) yaptıkları çalışmalarda ise MEFV gen mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastalarda klinik, laboratuvar, atak süresi ve sıklığı açısından fark bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda ise atak süresi ve sıklığı MEFV gen mutasyonu taşıyanlarda daha fazla çıkmıştır. Yine bizim çalışmamızda atakta inflamasyon belirteçleri MEFV gen mutasyonu taşıyanlarda taşımayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu farklı sonuçlara bakarak MEFV gen mutasyonlarının PFAPA’lı hastalarda fenotipi nasıl değiştireceği ve hangi yönde etkilenebileceğini söylemek zor gibi görünmektedir.

PFAPA sendromunun tedavisi konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Tedavinin amaçları esas olarak akut atakları kontrol etmek ve atak sıklığını azaltmaktır. Atakların önlenmesi veya atak sıklığının azaltılması için şimdiye kadar simetidin, kolşisin, interlökin-1 inhibitörleri ve D vitamini gibi çeşitli ilaçlar kullanılmıştır. Ama en etkin tedavisi tonsilloadenektomi olarak kabul edilmektedir (29-31). PFAPA’lı hastaların tedavisinde kolşisinin etkisi tartışmalıdır. Fakat son yıllarda PFAPA ataklarının önlenmesinde kolşisinin etkili kullanımı ile ilgili artan sayıda çalışma vardır (32, 33). PFAPA sendromunda kolşisinin tam olarak nasıl etki ettiği bilinmemektedir. Bununla birlikte kolşisinin PFAPA’da ailesel Akdeniz Ateşi’ndeki gibi hücre iskeletinde yer alan aktinin yeniden organizasyonu yoluyla pürin inflamazomunu etkilediği, mononükleer hücrelerden interlökin-1 $\beta$  salımını inhibe ettiği ve bu şekilde atakları önlediği düşünülmektedir (34-36). Gunes ve ark. (25) 356 PFAPA’lı hastanın %89’una düzenli kolşisin tedavisi vermiş ve kolşisin alan hastaların %85’inde atak sıklıklarının azaldığını göstermişlerdir. Atak arası süreleri kolşisin



tedavisi ile ortalama 18.8 ± 7.9'den 49.5 ± 17.6'ya uzamıştır. Tasher ve ark. (28) çalışmasında da benzer şekilde kolşisin tedavisi alan hastalarda atak arası süre ortalama 1.7 haftadan 8.4 haftaya uzamıştır. İsrail'den yapılan başka bir çalışmada ise, kolşisin tedavisinden sonra PFAPA sendromu ataklarında önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir (33). Pehlivan ve ark. (6) PFAPA'lı hastalarının kolşisin tedavisinden fayda gördüklerini gösterirken Batu ve ark. (27) ise hastalarında belirgin bir fark bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda da MEFV gen mutasyonu taşıyan hastalar kolşisinden fayda görürken MEFV gen mutasyonu taşımayan hastalarda belirgin bir fark görülmemiştir. Burada kolşisin yanıtının hastadan hastaya farklılık gösterdiğini söylemek mümkün gibi görünmektedir. MEFV taşıyıcılığının PFAPA hastalarında hastalığa ne yönde etki edebileceği ile ilgili kesin birşeyler söyleyebilmek için daha geniş sayıda hasta popülasyonunda, çok merkezli, iyi düzenlenmiş çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın kısıtlılıkları tek merkezden yapılması, hasta sayısının kısıtlı olmasıdır. Ayrıca kolşisin tedavisi verilen ve verilmeyen hastalarda belirgin bir standardizasyon olmaması da çalışmanın kısıtlılıklarından sayılabilir.

Sonuç olarak; ülkemiz gibi ailesel Akdeniz ateşinin yaygın olarak görüldüğü bir ülkede PFAPA'lı hastalarda ulaşılabilen durumlarda MEFV gen analizi bakılmasını ve özellikle heterozigot mutasyonlarda kolşisin tedavisinin başlanmasının akılda tutulması gerektiği düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

- Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:658-9.
- Theodoropoulou K, Vanoni F, Hofer M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: a Review of the Pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:18.
- Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. *Rheumatol Int* 2019; 39:29-36.
- Padeh S, Breznik N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, Migdal A, Pras M, Passwell JH. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135:98-101.
- Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, Rigante D, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:1125-9.
- 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.
- Barut K, Sahin S, Adrovic A, Sinoplu AB, Yucel G, Pamuk G, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int* 2018; 38:67-74.
- Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean fever: recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. *Front Immunol* 2017; 8:253.
- Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 1-11.
- French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25-31.
- Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell* 1997; 90: 797-807.
- Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood* 2008; 112:1794-803.
- Berkun Y, Ben-Chetrit E. Pyrin and cryopyrin—similar domain sequence but opposite inflammatory consequence. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(4 Suppl 45): S6-8.
- Rabinovich E, Livneh A, Langevitz P, Breznik N, Shinar E, Pras M, et al. Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the Mediterranean fever gene. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1009-14.
- Fidder H, Chowdhury Y, Ackerman Z, Pollak RD, Crusius JB, Livneh A, et al. The familial Mediterranean fever (MEFV) gene as a modifier of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 338-43.
- Shinar Y, Livneh A, Villa Y, Pinhasov A, Zeitoun I, Kogan A, et al. Common mutations in the familial Mediterranean fever gene associate with rapid progression to disability in non-Ashkenazi Jewish multiple sclerosis patients. *Genes Immun* 2003; 4:197-203.
- Yaşar Bilge Ş, Sarı İ, Solmaz D, Şenel S, Emmungil H, Kılıç L, et al. The distribution of MEFV mutations in Turkish FMF patients: multicenter study representing results of Anatolia. *Turk J Med Sci* 2019; 49:472-7.
- Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135:15-21.
- Harel L, Hashkes PJ, Lapidus S, Edwards KM, Padeh S, Gattorno M, et al. The first international conference on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis syndrome. *J Pediatr* 2018; 193:265-74.
- Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, et al. The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40:467-2.
- Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazato Y, Kamioka I, Murase M, et al. Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011; 158:155-9.
- Akelma AZ, Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Mete E, Bozkaya D, Tufan N, et al. Is PFAPA syndrome really a sporadic disorder or is it genetic? *Med Hypotheses* 2013; 81:279-81.
- Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, Mori A, Brik R. MEFV, TNF1rA, CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int* 2010; 30: 633-6.
- Taniuchi S, Nishikomori R, Iharada A, Tuji S, Heike T, Kaneko K. MEFV Variants in Patients with PFAPA Syndrome in Japan. *Open Rheumatol J* 2013; 7: 22-5.
- Gunes M, Cekiç S, Kılıç SS. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants? *Pediatr Int* 2017; 59:655-60.
- Celiksoy MH, Ogur G, Yaman E, Abur U, Fazla S, Sancak R, et al. Could familial Mediterranean fever gene mutations be related to PFAPA syndrome? *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27:78-82.

27. Batu ED, Kara Erođlu F, Tsoukas P, Hausmann JS, Bilginer Y, Kenna MA, et al. Periodic Fever, Aphthosis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome: Analysis of patients from two geographies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68:1859-65.
28. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr* 2008; 97:1090-2.
29. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15-21
30. 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* 2020; 74: 1203–8.
31. Manthiram K, Li SC, Hausmann JS, Amariljo G, Barron K, Kim H, et al. Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Rheumatol Int* 2017; 37: 883-9.
32. Dusser P, Hentgen V, Neven B, Kone-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Jt Bone Spine* 2016; 83: 406-11.
33. 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; 45:471-4.
34. Taskiran EZ, Cetinkaya A, Balci-Peynircioglu B, Akkaya YZ, Yilmaz E. The effect of colchicine on pyrin and pyrin interacting proteins. *J Cell Biochem* 2012; 113: 3536–46.
35. Balci-Peynircioglu B, Akkaya-Ulum YZ, Avci E, Batu ED, Purali N, Ozen S, Yilmaz E. Potential role of pyrin, the protein mutated in familial Mediterranean fever, during inflammatory cell migration. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36 Suppl 115:116-24.
36. Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int* 2019; 39: 957-70