

## Otoinflamatuvar Periyodik Ateş Sendromları

### Autoinflammatory Periodic Fever Syndromes

Şerife Gül Karadağ<sup>1</sup> , Nuray Aktay Ayaz<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Ş.G.K. 0000-0002-3232-0055; N.A.A. 0000-0003-3594-7387

**Atıf/Citation:** Karadağ SG, Aktay Ayaz N. Otoinflamatuvar periyodik ateş sendromları. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2020;20(1):27-32.  
<https://doi.org/10.26650/jchild.2020.1.0005>

#### Öz

Otoinflamatuvar periyodik ateş sendromları, bulguları çoğunlukla çocukluk çağında başlayan, tekrarlayan ateş ve inflamasyon atakları ile karakterize doğal immün sistem bozukluğu sonucu ortaya çıkan hastalıklar grubudur. Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) Türkiye gibi Akdeniz ülkelerinde en sık görülen periyodik ateş sendromudur. Diğer herediter otoinflamatuvar periyodik ateş sendromları nadir hastalıklar olarak sınıflandırılmaktadır. Bu derlemede; AAA, tümör nekroz faktör (TNF) reseptörü ilişkili periyodik ateş sendromu (TRAPS), mevalonat kinaz (MVK) eksikliği, kriyopirin ilişkili periyodik ateş sendromu (CAPS) ve periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit (PFAPA) sendromunun klinik özellikleri, önerilen sınıflandırma kriterleri ve tedavi seçenekleri değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Otoinflamatuvar hastalık, periyodik ateş sendromu, ailevi Akdeniz ateşi, kolşisin

#### ABSTRACT

Autoinflammatory periodic fever syndromes are a group of diseases mostly presenting in childhood and characterized by recurrent fever and inflammation attacks as a result of an innate immune system activation. Familial Mediterranean fever (FMF) is the most common periodic fever syndrome in Mediterranean countries such as Turkey. Other hereditary autoinflammatory periodic fever syndromes are classified as rare diseases. In this review, the clinical features, recommended classification criteria and treatment options of FMF, tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic fever syndrome (TRAPS), mevalonate kinase (MVK) deficiency, cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS), and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome were evaluated.

**Keywords:** Autoinflammatory disease, periodic fever syndrome, familial Mediterranean fever, colchicine

#### GİRİŞ

Otoinflamatuvar hastalıklar sistemik inflamasyon epizodlarıyla seyreden, enfeksiyöz ajanın ve otoantikör üretiminin bulunmadığı çoğunlukla bebeklik ve çocukluk çağında başlayan temel olarak doğal immün sistemin bozukluğu sonucu ortaya çıkan hastalıklar grubudur. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit (PFAPA) sendromu dışında herediter periyodik ateş sendromları çoğunlukla monogenik kalıtım gösterir. Otoinflamatuvar hastalığı olan çocuklarda klinik ve laboratuvar olarak inflamasyon belirtilerinin eşlik ettiği periyodik ateş atakları mevcuttur. Klinik inflamasyonun özelliği altta yatan genetik bozukluğa göre değişiklik gösterir ve inflamasyon atağı sırasında laboratuvar incelemelerinde akut faz yanıtını gösteren C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum amiloid A (SAA) düzeylerinin artmış olduğu gözlenir (1,2). Son 20 yılda

otoinflamatuvar hastalığa ve değişik klinik özelliklere neden olabilecek 30'dan fazla gen bulundu. Aynı zamanda poligenik ve edinilmiş otoinflamatuvar karakterde bir çok hastalık da bulunmaktadır. Ülkemizde AAA sık olarak gözlenirse de otoinflamatuvar hastalıklar nadir hastalıklar sınıfında yer almaktadır (3).

Otoinflamatuvar hastalıklar çoğunlukla doğal immün sistemin hücre ve moleküllerinin aracı olduğu abartılmış inflamasyon ile karakterizedir. Çoğunluğu monogenik kalıtım gösteren otoinflamatuvar hastalıklar inflamazom denilen hücre içi kompleksleri oluşturan proteinleri kodlayan genlerde mutasyonlar sonucu oluşur. İnflamazom mikroorganizmalar gibi ekzojen etkenlerle aktive olabileceği gibi pirin proteini gibi endojen etkenlerle de aktive olabilmektedir. İnflamazom aktive olduğunda prokaspaz 1 kaspaz 1'e, pro-interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) aktif formu olan IL-1 $\beta$ 'ya dönüşür. Böylelikle doğal immün sistem hücreleri

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Şerife Gül Karadağ E-mail: [sgulkaradag@gmail.com](mailto:sgulkaradag@gmail.com)

**Başvuru/Submitted:** 26.07.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 01.10.2019 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 08.10.2019 • **Kabul/Accepted:** 14.10.2019



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

sitokinler üretilip salgılayarak inflamasyonu başlatırlar (4). Bu mekanizma nedeniyle otoinflatuar hastalıkların tedavisinde IL-1 blokajı yapan tedaviler oldukça önem arz eder.

### PERİYODİK ATEŞ SENDROMLARI

- Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)
- Tümör Nekroz Faktör Reseptörü İlişkili Periyodik Ateş Sendromu (TRAPS)
- Mevalonat Kinaz (MVK) Eksikliği-Hiperimmunglobolin D Sendromu (HIDS)
- Kriyopirin İlişkili Periyodik Ateş Sendromu (CAPS)
- Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit (PFAPA)

#### Ailevi Akdeniz Ateşi

AAA otozomal resesif özellikte monogenik kalıtım gösteren otoinflatuar hastalıkların en sık gözlenenidir. AAA prevalansı Türkler, Araplar, Ermeniler ve Yahudiler gibi Doğu Akdeniz coğrafyasında yaşayan etnik gruplarda diğer ülkelere göre daha yüksektir (5). Hastalığın Türkiye'deki prevalansı 1/1000 olarak bildirilmiştir (6,7). Türkiye'de 1990'lı yılların başında yapılan AAA ile ilgili saha çalışmasında hastalığın prevalansı Karadeniz Bölgesi, Orta ve Doğu Anadolu'da Akdeniz Bölgesi'ne göre daha yüksek bulunmuştur (8,9). Saha çalışmalarında Sivas ve Tokat'ta hastalığın prevalansı yüksek bulunurken (3/1000-8,8/1000) (10), Balkanlara komşu kuzeydoğu illerinde hastalığın prevalansı oldukça düşük saptanmıştır (6/10000) (11).

Hastalığa yol açan gen *Mediterranean FeVer* (MEFV) geni olup, AAA ile ilişkisi 1997'de bulunmuştur (12,13). MEFV geni 10 ekzon içeren 16. kromozomda lokalize (16p13.3) olup, 781 aminoasitten oluşan pirin proteinini kodlar. Pirin proteini; *nucleotide binding oligomerization domain, leucine-rich repeat and pyrin domain containing 3* (NLRP3) inflamazom kompleksi için esansiyel proteindir ve mutasyonu kaspaz-1 aktivasyonu ve IL-1 $\beta$  üretiminde artışa yol açarak inflamasyona neden olur (14). AAA ile ilişkili mutasyonların çoğunluğu MEFV geninin 2,3,5 ve 10. ekzonlarında lokalizedir. En sık saptanan mutasyonlar ise ekzon 10'da M694V, M680I, V726A, M694I ve ekzon 2'de E148Q'dur (7,15). M694V mutasyonu en sık gözlenen ve en patojen MEFV mutasyonudur. Homozigot M694V mutasyonuna sahip bireylerde hastalık daha erken yaşta başlarken, artrit ve amiloidoz riski artmış olup, hastalık aktivitesini kontrol etmek için daha yüksek dozlarda kolşisine ihtiyaç duyulur (7,16).

Ataklar hastaların yaklaşık %90'ında 20 yaşından önce başlar (17). Ortalama atak başlangıç yaşı ise 3-9 yaş olarak bilinmektedir (7). AAA'da ataklar çoğunlukla 1-4 gün sürüp kendini sınırlayıcı özelliktedir. Bazı hastalarda soğuk hava, emosyonel stres, menstruasyon, egzersiz ve uzun süre ayakta kalma atakları tetikleyebilir (18,19).

AAA, tekrarlayan ateş, serozal ve sinovial membranların inflamasyonu ile karakterize olup inflamasyon atakları kendini sınırlayıcı özellikte olsa da bazı hastalarda subklinik inflamasyon da gözlenebilmektedir. AAA için geliştirilmiş tanı kriterleri bulunmaktadır. Bunlardan ilki erişkinler için geliştirilmiş Tel Hashomer kriterleridir. Bu kriterler daha sonra Livneh kriterleri olarak

revize edilmiştir (20). Üçüncü olarak ise 2009 yılında çocuklar için Türkiye'de pediatrik kriterler geliştirilmiştir (21) (Tablo 1). Üç tanı kriterinde de tanıda MEFV gen mutasyonu kullanılmamaktadır. Son olarak 2019 yılında MEFV gen mutasyonunun da tanı kriterlerinde olduğu yeni sınıflama kriterleri önerilmiştir (22) (Tablo 1).

Çoğunlukla diz ve ayak sırtına lokalize erizipel benzeri eritem hastaların %25'inde ataklara eşlik etmektedir (3). Perikardit ve testis tutulumu nadiren de olsa atak bulgusu olarak gözlenebilir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde rutin fizik muayenede splenomegali ve hepatomegali saptanabilir (7). AAA tedavi edilmediğinde tekrarlayan inflamatuvar ataklar AA tipi amiloidoza ve sonucunda son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir. Kolşisin tedavisinden önce özellikle Akdeniz ülkelerinde hastalığa ait en önemli mortalite nedeni AA tipi amiloidozdu. Diğer olası komplikasyonlar eroziv artrit, tekrarlayan ataklara bağlı serozal adezyonlar ve vaskülitlerdir (3). Bu komplikasyonlar çok nadir gözlenir ve uzun süreli profilaktik tedavi ile AAA hastalarında hem komplikasyonların hem de ölüm oranlarının yaşa uygun sağlıklı kontroller ile çok yakın olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (23).

AAA tedavisinde esas tedavi ömür boyu kolşisin kullanımınıdır. Kolşisin atak sıklığını ve atak şiddetini azaltarak hayat kalitesini arttırmakta ve aynı zamanda sekonder amiloidozu önlemektedir (24). Tedavi dozu olarak; <5 yaş için  $\leq 0,5$  mg/gün, 5-10 yaş için 0,5-1,0 mg/gün; >10 yaş ve erişkinler için 1,0-1,5 mg/gün önerilmektedir (2). Tedaviye yanıt, hasta uyumu, toksisite ve yan etki açısından hastaların 6 ay aralıklarla kontrol edilmesi gerekir. Kolşisinin en sık gözlenen yan etkileri ishal ve bulantıdır (25). Laktoz intoleransı olan bireylerde kolşisinin gastrointestinal yan etkileri daha fazla gözlenebilir (26). Karaciğer enzimlerinde 2 kat ya da daha fazla artış varsa kolşisin dozu azaltılıp hasta gözlenmelidir (27). Her ne kadar kolşisin tedavisine yanıt oldukça iyi olsa da hastaların yaklaşık %2'sinde kolşisin direnci bulunmaktadır (25). Bu hastalarda Anti-IL-1 tedaviler (anakinra, kanakinumab, rilonacept) kullanılmaktadır.

#### Tümör Nekroz Faktör Reseptörü İlişkili Periyodik Ateş Sendromu

TRAPS otozomal dominant geçişli, oldukça nadir görülen, ilk olarak 1982'de ailevi Hibernian ateşi olarak tanımlanmış otoinflatuar periyodik ateş sendromudur. Hastalığa neden olan gen 12. kromozoma lokalize olan Tumor Necrosis Factor Receptor SuperFamily member 1A (TNFRSF1A) genindeki mutasyon 1999'da bulunduktan sonra hastalığın adı TRAPS olarak kabul edilmiştir (28). TRAPS'a ait klinik özellikler AAA'dan farklılıklar göstermektedir. Ataklar devamlı ya da sürekli olup haftalarca sürebilir. Uluslararası Pediatrik Romatoloji Organizasyonu (PRINTO) tarafından 2015 yılında otoinflatuar periyodik ateş sendromları için geliştirdiği sınıflama kriterlerinde TRAPS tanısı için gerekli kriterler; atak süresi >6 gün, periorbital ödem, miyalji, migratuvar döküntü (genellikle uzuvlara ve gövdeye yayılan, eritematöz karakterde, çoğunlukla miyaljinin olduğu yere lokalize), kusma ve aftöz stomatitin eşlik etmediği, peritonite neden olmayan karın ağrısı ve ateş epizodları olarak belirlenmiştir. Ataklar sırasında lökositoz, CRP, SAA ve ESH yüksekliğiyle

**Tablo 1: Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı için önerilen tanı kriterleri****Livneh Kriterleri (1997)**

Tanı: 1 ya da daha fazla major bulgu, ya da 2 minor bulgu ya da 1 minor ve 5 destekleyici bulgu

**Major Bulgu:**

- Aynı tipte  $\geq 3$  atak, rektal vücut sıcaklığı  $\geq 38^\circ\text{C}$ , 12-72 saat süren
- Peritonit
- Plövit ya da perikardit
- Monoartrit (kalça, ayak bileği, diz)
- Sadece ateş

**Minor Bulgu:**

- Karın, göğüs ve eklemde 1 ya da daha fazlasını içeren inkomplet ataklar
- Egzersizle bacak ağrısı
- Kolşisin yanıtı

**Destekleyici kriterler:**

- Ailede AAA öyküsü
- Uygun etnik köken
- Hastalık başlangıcı için  $< 20$  yaş

Atak özellikleri: Ciddi özellikte olması, spontan remisyon, semptomsuz intervaller, geçici inflamatuvar yanıt artışı, anormal beyaz küre sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, SAA, fibrinojen, epizodik proteinüri/hematüri, gereksiz laparotomi öyküsü, akraba evliliği öyküsü

**Yalçınkaya Kriterleri (2009)** $\geq 3$  atak ve aşağıdakilerden  $\geq 2$  olması gerekli;

- Aksiller vücut sıcaklığının  $>38^\circ\text{C}$  olduğu 6-72 saat süren ateş
- Karın ağrısı 6-72 saat süren
- Göğüs ağrısı 6-72 saat süren
- Oligoartrit 6-72 saat süren
- AAA için aile öyküsü

**Yeni Eurofever/PRINTO kriterleri (2019)**

MEFV geninde homozigot ya da birleşik heterozigot patojenik mutasyon olması ve aşağıdakilerden 1'i;

- Atakların 1-3 gün sürmesi
- Artrit
- Göğüs ağrısı
- Karın ağrısı

Ya da

MEFV geninde 1 patojenik mutasyon, ya da 1 patojenik+1 klinik önemi belirsiz mutasyon, ya da 2 klinik önemi belirsiz mutasyon olması ve aşağıdakilerden 2'si;

- Atakların 1-3 gün sürmesi
- Artrit
- Göğüs ağrısı
- Karın ağrısı

AAA; Ailevi Akdeniz ateşi, SAA: Serum amiloid A, PRINTO; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, MEFV; MEDiterranean FeVer

artmış akut faz yanıtı gözlenir. Tedavi edilmediğinde TRAPS'ta AA amiloidoz için artmış risk bulunmaktadır. Yapılan erişkin çalışmasında TRAPS için AA amiloidoz riski %18 olarak bildirilmiştir (29).

TRAPS tedavisinde ataklarda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) atakların şiddetini azaltsa da inflamatuvar atağı sonlandırmada etkisi kısıtlıdır. Kortikosteroidler atakları sonlandırabilmekte ancak etkisi zamanla azalma eğilimindedir (30). Etanersept (Anti-TNF) tedavisinin inflamatuvar parametreleri ve semptomları iyileştirmede oldukça etkili olduğu gösterilmiştir ancak, uzun süre kullanımında etkisinin azalması nedeniyle ilk seçenek olarak düşünülmemektedir (31). IL-1 blokajı amacıyla kullanılan anakinra tedavisi TRAPS'ın semptomlarını gidermede, atağı sonlandırmada ve önlemede oldukça etkilidir (32). Aynı şekilde kanakinumabın da açık etiketli, plasebo kontrollü çalışmada tedavide etkili olduğu gösterilmiştir (33).

**Mevalonat Kinaz Eksikliği-Hiperimmunglobulin D Sendromu**  
MVK eksikliği, kolesterol ve izopren sentezinde rol alan MVK enzimini kodlayan MVK geninde mutasyon sonucu oluşan otozomal resesif geçişli otoinflatuar periyodik ateş sendromudur (14). MVK'nın intrasellüler enzim aktivitesine göre hastalığın ciddiyeti iki farklı klinik fenotip olarak ortaya çıkar. Otoinflatuar hastalıkta rezidual enzim aktivitesi %10 civarındadır, metabolik hastalık olan mevalonik asidüride ise saptanabilir enzim aktivitesi neredeyse hiç yoktur. Mevalonik asitin artışıyla beraber nonsterol izoproneidlerin ve ürünlerinin azalması GTPaz'ların ektopek aktivasyonu ve kaspaz 1 aktivasyonu yoluyla IL-1 üretiminde artışa yol açar (34). MVK eksikliğinde tanı; MVK geninde iki mutasyon olmasıyla ya da bir mutasyon varlığında, atak sırasında artmış idrar mevalonik asit atılımı veya lökosit ve fibroblastlarda azalmış MVK enzim aktivitesi olması ile konulur. Serum Ig D ölçümü sensitivitesi ve spesifitesi düşük olduğundan kullanışlı bir tanı testi değildir. Bu yüzden hastalığa önceden

kullanılan HİDS adlandırması yerine MVK eksikliği daha uygun olarak görülmektedir (35). MVK oldukça nadir bir hastalık olup, dünyada MVK eksikliği olan hasta sayısı 300 civarındadır. Bunun nedeni hastalığın hafif seyirli olması, hastalık hakkındaki bilgi yetersizliği ve erişkin dönemde hastalık semptomlarının kaybolması olabilir (36).

MVK eksikliğinde yaklaşık 3-6 gün süren tekrarlayan ateş ataklarına, lenfadenopati (çoğunlukla servikal), karın ağrısı, kusma, ishal, aftöz stomatit, ağrılı eritematöz maküler, makülopapüler, noduler, ürükeriyal ya da morbiliform döküntüler, artralji, miyalji, artrit, gözde inflamasyon ve baş ağrısı eşlik edebilir (37). Hastaların %50'sinde ateş ataklarının aşı, stres veya enfeksiyonlar gibi tetikleyici nedeni bulunmaktadır (3). Tedavi edilmediği takdirde diğer otoinflamatuvar hastalıklarda olduğu kadar yüksek olmasa da artmış AA amiloidoz riski bulunmaktadır.

AAA'nın aksine MVK eksikliğinde kolşisin yanıtı sınırlıdır. Kolesterol ve izopren yoluyla ilişkili enzim mutasyonu olduğundan statinler denenmiş, ancak etkisiz olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden tedavide kolşisin ve statinler önerilmemektedir. NSAİİ'ler ile semptomlar azaltılabilir. Atak esnasında kısa süreli kortikosteroidlerin tek başına ya da NSAİİ'lerle kullanımı inflamatuvar atağı baskılayabilir. Kısa süreli IL-1 blokajı steroid yan etkisini önlemek için denenebilir. Atakların sıklığı fazla ise veya subklinik inflamasyon varlığında sürekli anti IL-1 veya etanersept tedavisi önerilmektedir. Dirençli hastalarda allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılabilir (38).

### **Kriyopirin İlişkili Periyodik Ateş Sendromu**

Kriyopirin ilişkili periyodik ateş sendromu (CAPS), kriyopirin kodlayan NLRP3 genindeki mutasyon sonucu oluşan otoinflamatuvar periyodik ateş sendromudur. NLRP3 proteini NLRP3 inflamazom kompleksi için anahtar rol oynayıp, değişik uyarılar sonucu aktive olduğunda kaspaz-1 aktivasyonu ile pro-IL-1'in matür IL-1'e dönüşümüne neden olur (14). Klasik olarak CAPS otozomal dominant kalıtılsa da, germline mutasyon yerine hastaların önemli bir kısmında hastalığa somatik mutasyonlar neden olmaktadır (3).

Önceden; ailevi soğuk ilişkili otoinflamatuvar sendrom (FCAS), Muckle-Wells sendromu (MWS) ve kronik infantil nörolojik kutanöz ve artikuler sendrom (CINCA)/neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık (NOMID) olmak üzere üç farklı hastalık olarak sınıflandırılıyordu. Bunun yerine farklı hastalıklardan ziyade CAPS'in hafif, orta ve ağır ciddiyetteki spektrumları olarak adlandırılmaktadır (3). Artmış IL-1 üretimi ile kronik inflamasyonun tetiklendiği, doğumdan itibaren yüksek ateş, halsizlik, karakteristik ürtikeryal döküntü, gözlerde kızarıklık gibi bulgulara yol açar. Çocukluk çağında başlayan sensorinöral işitme kaybı, korneadan optik sinire kadar gözün herhangi bir yerdeki inflamasyona bağlı görme kaybı, iskelet deformiteleri, kognitif bozukluk ve AA amiloidoz olmak üzere geri dönüşümü olmayan hasarlara neden olabilir (39). Akut semptomlar aralıklı olarak soğuk ve nemli çevrenin tetiklenmesiyle gelişebilir. İki günden kısa süren, soğukla tetiklenen ateş, ürtiker, eklem bulguları ve bazen konjonktivit eşlik ettiği ataklar CAPS'in hafif formu (FCAS) için tipiktir. Orta şiddetteki CAPS hastalarında (MWS),

ateş, ürtiker ve eklem bulgularına işitme kaybı, konjonktivit ve episklerit eşlik etmektedir (14). En ağır formu olan NOMID/CINCA tipinde kronik inflamasyon sonucu, hiç düşmeyen ateş, geçmeyen ürtiker, optik sinir ödemi, işitme kaybı, kronik menenjit, hidrosefali, mental retardasyon, dizlerde aşırı kemik büyümesi, frontal bombeleşme bulgusu ve lenfadenopati gözlenmektedir. Tedavi edilmediğinde mortalitesi yüksektir (40).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada CAPS'te hastaların yarısında değişken derecede nörolojik bulguların olduğu ve bunların en çok gözlenenleri sırasıyla; baş ağrısı, nöbetler, papil ödem, entellektüel bozukluk, aseptik menenjit, işitme kaybı ve optik atrofi olarak bildirilmiştir (41).

CAPS için oluşturulmuş tanı kriterlerinde; inflamatuvar belirteçlerin (CRP, SAA) artışına ek olarak CAPS'e ait karakteristik 6 bulgunun: ürtiker benzeri döküntü, soğukla tetiklenen ataklar, sensorinöral işitme kaybı, kas-iskelet sistemi semptomları (artralji, artrit, miyalji), kronik aseptik menenjit, iskelet anomalileri (epifizyal aşırı büyüme, frontal bombeleşme) 2 ya da daha fazlasının varlığında tanı konulmaktadır.

CAPS hastalığında klinik gidişat 2000'li yılların başlarında IL-1 blokajı yapan ajanların kullanılmasıyla tamamen değişmiştir (42). Anti-IL-1 tedavi olarak anakinra, kanakinumab ve rilnasept kullanılabilir.

### **Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit Sendromu**

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit sendromu (PFAPA) ilk olarak 1987'de Marshall ve ark. tarafından çocukluk çağının en sık periyodik ateş sendromlarından biri olarak tanımlanmıştır (43). Altta yatan neden tam olarak anlaşılamaştır ancak ortaya çıkış mekanizmasında poligenik ve edinilmiş multifaktöriyel nedenlerin olduğu düşünülmektedir. Son yapılan çalışmalarda PFAPA patogenezinde inflamazom aracılı doğal immün yanıtın ilk olarak aktifleşip, takip eden T hücre aracılı edinsel immün yanıtın rolü olduğunu göstermektedir (44-46). Ancak inflamasyonu tetikleyen bir faktör tanımlanmamıştır. Yapılmış çalışmalarda tonsillektomi materyallerinde patogenezi açıklayacak bir neden bulunamamıştır. Bir çalışmada PFAPA'sı olan çocukların tonsiller mikrobiyotalarının sağlıklı çocuklardan farklı olduğu öne sürülmüştür (47). Klasik olarak 5 yaştan küçük çocuklarda, erkeklerin daha fazla etkilendiği, düzenli periyodisitesi olan 2-8 haftada bir, 3-7 gün süren ateş ataklarıyla karakterizedir. Üst solunum yolu enfeksiyonu olmaksızın ateş ataklarına aftöz stomatit, lenfadenopati ve farenjit eşlik eder (48). Asemptomatik dönemde çocuklar sağlıklıdır, büyüme ve gelişmeleri tamamen normaldir. Çoğu çocukta ataklar yıllar içinde ve adolesan dönemde sonlanır ancak, ataklar nedeniyle çocuğun ve ailesinin yaşam kalitesinde ciddi etkilenmeye neden olur. PFAPA sendromu tedavisinde medikal ve cerrahi seçenekler bulunmaktadır. En etkili medikal tedavi atak sırasında tek doz kortikosteroid uygulanmasıdır (49). Atak sırasında hastaya kortikosteroid uygulandığında ateş saatler içinde düşer ve semptomlar düzelir. Kortikosteroidle ateşin düşmediği vakalarda tanı gözden geçirilmelidir. Tedavide tonsillektominin yapılan vaka serilerinde %80-90 oranında başarılı olduğu gösterilmiştir. Tonsillektomi

sonrası atakların devam ettiği hastalarda monogenik otoinflamatuvar hastalıklar gözden geçirilmelidir. Özellikle AAA hastalığının endemik olduğu ülkemizde atakların devam ettiği hastalarda, MEFV gen analizi yapılmalıdır (46,50). Profilaktik kolşisin tedavisine olumlu yanıt alınabilir. PFAPA hastalığının kendiliğinden yıllar içinde geçtiği düşünülecek olursa, cerrahinin komplikasyonları da göz önüne alınarak ilaç tedavilerinin atakların kontrol altına alındığı hastalarda daha uygun olduğu düşünülmektedir (48).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- Ş.G.K., N.A.A.; Veri Toplama-Ş.G.K.; Veri Analizi/Yorumlama- Ş.G.K., N.A.A.; Yazı Taslağı- Ş.G.K., N.A.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi-N.A.A.; Son Onay ve Sorumluluk-Ş.G.K., N.A.A.; Malzeme ve Teknik Destek- Ş.G.K., N.A.A.; Süpervizyon-Ş.G.K., N.A.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- Ş.G.K., N.A.A.; Data Acquisition Ş.G.K.; Data Analysis/Interpretation- Ş.G.K., N.A.A.; Drafting Manuscript- Ş.G.K., N.A.A.; Critical Revision of Manuscript- N.A.A.; Final Approval and Accountability- Ş.G.K., N.A.A.; Technical or Material Support- Ş.G.K., N.A.A.; Supervision- Ş.G.K., N.A.A.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR/REFENCES

- Kastner DL, Aksentjevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell* 2010;140(6):784-90.
- Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory diseases with periodic fevers. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19(7):41.
- Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31(4):596-609.
- Moll M, Kuemmerle-Deschner JB. Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders. *Clin Immunol* 2013;147(3):242-75.
- Ozen S. Update on the epidemiology and disease outcome of Familial Mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32(2):254-60.
- Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998;25(12):2445-9.
- Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean fever. *Presse Med* 2019;48:61-76.
- 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):1-11.
- Kisacik B, Yildirim B, Tasliyurt T, Ozyurt H, Ozyurt B, Yuces S, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. *Rheumatol Int* 2009;29(11):1307-9.
- Onen F, Sumer H, Turkey S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(4):31-3.
- Cakir N, Pamuk ON, Dervis E, Emeryuz N, Uslu H, Benian O, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int* 2012;32(4):895-908.
- French FMFC. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17(1):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(4):797-807.
- 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.
- Yasar Bilge S, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, Kilic L, et al. The distribution of MEFV mutations in Turkish FMF patients: multicenter study representing results of Anatolia. *Turk J Med Sci* 2019;49(2):472-7.
- Sonmez HE, Esmeray P, Batu ED, Arici ZS, Demir S, Sag E, et al. Is age associated with disease severity and compliance to treatment in children with familial Mediterranean fever? *Rheumatol Int* 2019;39(1):83-7.
- Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43(2):227-53.
- Yenokyan G, Armenian HK. Triggers for attacks in familial Mediterranean fever: application of the case-crossover design. *Am J Epidemiol* 2012;175(10):1054-61.
- Karadag O, Tufan A, Yazisiz V, Ureten K, Yilmaz S, Cinar M, et al. The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2013;33(4):893-7.
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1879-85.
- Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, Aktay N, Cakar N, Duzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* 2009;48(4):395-8.
- Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentjevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019;78(8):1025-32.
- Twig G, Livneh A, Vivante A, Afek A, Shamiss A, Derazne E, et al. Mortality risk factors associated with familial Mediterranean fever among a cohort of 1.25 million adolescents. *Ann Rheum Dis* 2014;73(4):704-9.
- Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Shemer J, Sohar E, Pras M. Colchicine in the treatment of AA and AL amyloidosis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23(3):206-14.
- Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119(2):474-83.
- Fradkin A, Yahav J, Zemer D, Jonas A. Colchicine-induced lactose malabsorption in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci* 1995;31(10):616-20.



27. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;75(4):644-51.
28. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97(1):133-44.
29. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, Gilbertson JA, Bybee A, Russell TL, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum* 2013;65(4):1116-21.
30. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen 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.
31. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, Singh H, He DY, Muenz LR, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 2012;64(3):908-13.
32. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federici S, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1516-20.
33. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Abrams K, Davis N, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):173-8.
34. Mandey SH, Kuijk LM, Frenkel J, Waterham HR. A role for geranylgeranylation in interleukin-1beta secretion. *Arthritis Rheum* 2006;54(11):3690-5.
35. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland MO, Delpech M, Grateau G, et al. Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology* 2007;46(10):1597-600.
36. Sanchez-Manubens J, Iglesias E, Anton J. Canakinumab for the treatment of hyperimmunoglobulin D syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15(3):215-20.
37. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(11):2795-805.
38. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2015;74(9):1636-44.
39. Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Kone-Paut I, Cantarini L, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis* 2015;74(11):2043-9.
40. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002;46(12):3340-8.
41. Kilic H, Sahin S, Duman C, Adrovic A, Barut K, Turanli ET, et al. Spectrum of the neurologic manifestations in childhood-onset cryopyrin-associated periodic syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2019;23(3):466-72.
42. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):607-12.
43. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110(1):43-6.
44. Brown KL, Wekell P, Osla V, Sundqvist M, Savman 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.
45. 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(4):18.
46. Batu ED, Batu HB. Recurrence of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome after tonsillectomy: case-based review. *Rheumatol Int* 2019;39(6):1099-105.
47. Tejesvi MV, Uhari M, Tapiainen T, Pirttila AM, Suokas M, Lantto U, et al. Tonsillar microbiota in children with PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(6):963-70.
48. Thomas KT, Feder HM, Jr., Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135(1):15-21.
49. 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.
50. Adrovic A, Yildiz M, Kanber M, Ulkersoy I, Gucuyener N, Koker O, et al. Performance of recently proposed periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome criteria in a region endemic for familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2019; 40(1):91-96.