

İki Vaka Nedeniyle PFAPA Sendromu

Burçin NALBANTOĞLU *, Metin UYSALOL *, Erkut KARASU *, Burcu ÖZDİLEK *

İki Vaka Nedeniyle PFAPA Sendromu

Yineleyen veya periyodik ateş yakınmasına çocuk hekimliğinde nispeten sık rastlanmaktadır. PFAPA sendromu, yüksek ateş, servikal lenfadenopati, aftöz stomatit ve farenjit ile karakterizedir. Sekiz yaşında kız hasta olan ilk vakanın 3-4 haftada bir yineleyen ateş, farenjit ve aftöz stomatit atakları vardı. Ateşli dönem 5-6 gün sürmekte antibiyotik tedavisine yanıt alınamamaktaydı. Atak sırasında akut faz reaktanlarının yükseldiği ve ataklar arasında tamamen normale döndüğü saptandı. Bu bulgularla hastada PFAPA sendromu düşünüldü. Hastanın yakınmaları tek doz prednizon ile dramatik bir şekilde düzeldi. Üç buçuk yaşında erkek hasta olan ikinci vakanın ayda bir membranöz tonsillit, yüksek ateş yakınmaları vardı. Atakların bazılarında servikal lenfadenopati gözlenirken, aftöz stomatit hiç olmuyordu. Ataklar sırasında antibiyotik kullanımına rağmen, ateş 5-6 gün sürüyor ve akut faz reaktanları yüksek olarak bulunuyordu. Atak sırasında tek doz prednizon tedavisine yanıt veren hastaya PFAPA tanısı kondu. PFAPA sendromunun 5 yaş üzeri de görülebileceğini, aftöz stomatit olmadan da tanı koyulabileceğini vurgulamak ve iki atipik vaka nedeniyle PFAPA sendromunu vurgulamak ve literatürü derlemek istedik.

Anahtar kelimeler: PFAPA, tekrarlayan ateş, çocuklar

Çocuk Dergisi 2011; 11(4):177-180

Two Cases with PFAPA Syndrome

Recurrent or periodic fever is seen frequently in pediatric medicine. Diagnostic criteria of PFAPA syndrome is characterized by fever, cervical lymphadenopathy, aphthous stomatitis and pharyngitis. First case was a 8 year-old girl and she had recurrent attacks of fever, pharyngitis and aphthous stomatitis in every 3-4 weeks. Fever lasted 5-6 days and no response to antibiotics was received. Acute phase reactants elevated during the attacks and returned to normal between attacks. Symptoms of the patient dramatically returned to normal after single dose of prednisone. Second case was 3.5 year-old boy and he had recurrent attacks of membranous tonsillitis and high fever once a month. Cervical lymphadenopathy was observed in some of the attacks but without any aphthous stomatitis. Fever lasted 5-6 days despite antibiotic use and acute phase reactants elevated. Symptoms of the patient returned to normal after a single dose of prednisone. We want both to emphasize PFAPA syndrome with two atypic patients and also review the literature.

Key words: PFAPA, recurrent fever, children

J Child 2011; 11(4): 177-180

GİRİŞ

Ateş, çocuklarda sık görülen ve öncelikle infeksiyonu akla getiren semptomlardan biridir. Yineleyen ateş atakları, infeksiyon hastalıkları haricinde, bazı ender görülen hastalıkların başlıca bulgusudur⁽¹⁻³⁾. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit ile karakterize bir sendrom olan PFAPA bu ender hastalıklardan biridir⁽⁴⁾. Kortikosteroidler, semptomların kontrol altına alınmasında oldukça etkilidir, ancak yineleyen atakları önlemede başarılı değildir. Ateş

atakları genellikle 3-6 hafta arayla ortaya çıkar, bununla beraber hastaların bir kısmında ataklar daha kısa aralarla oluşabilir^(5,6). PFAPA sendromuna spesifik bir laboratuvar bulgusu olmadığı için tanı genellikle diğer nedenlerin ekarte edilmesi ve tedaviye yanıt alınması ile konmaktadır. Vakaların çoğu beş yaşın altında ve erkektir. Prognozu selim seyirli olup, uzun dönem sekel literatürde yer almamaktadır⁽⁷⁾.

Bu yazımızda tanı kriterlerini tam karşılamayan ancak, PFAPA sendromu tanısı konan iki vakayı sunmak ve literatürü gözden geçirmek istedik.

VAKA SUNUMLARI

Vaka 1: Sekiz yaşında kız hasta, kliniğimize ateş, boğaz ağrısı, ağızda yaralar yakınması ile getirildi. Dört gün önce bu yakınmalarıyla aile hekimine baş-

Alındığı tarih: 14.03.2011

Kabul tarihi: 30.05.2011

* Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Burçin Nalbantoğlu, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tekirdağ

e-posta: bnalbantoglu@nku.edu.tr

Tablo 1. PFAPA sendromu tanısı için kullanılan kriterler.

-
- I. Erken yaşta (<5 yaş) başlayan, düzenli aralıklarla yineleyen ateş atakları
 - II. Üst solunum yolu infeksiyonu olmadan aşağıdaki klinik bulgulardan en az birinin olması
 - a) Aftöz stomatit
 - b) Servikal lenfadenit
 - c) Farenjit
 - d) Aftöz stomatit
 - e) Servikal lenfadenit
 - f) Farenjit
 - III. Siklik nötropeni tanısının elenmesi
 - IV. Ataklar arasında tamamen asemptomatik bir aralık bulunması
 - V. Büyüme ve gelişmenin normal olması
-

vuran hastaya amoksisilin-klavulonolun tedavisi başlanmış, ancak bu tedaviye karşın yakınmalarında düzelme olmamıştı. Hastanın muayenesinde fizik, motor ve mental gelişimi yaşına göre normaldi. Vücut sıcaklığı 39,7°C ölçüldü. Tonsiller hiperemik ve hipertrofik, farinks hiperemik ve ağızda aftöz stomatit bulguları gözlemlendi. Lenfadenopatisi olmayan hastanın diğer sistem bulguları doğaldı. Hastanın laboratuvar bulgularında Hb: 12.8 g/dL, BK: 18 300/mm³ (% 81 segment, % 14 lenfosit, % 5 stab), trombosit: 246.000/mm³, Eritrosit çökme hızı: 86 mm/saat ve CRP: 16 mg/dL olarak saptandı. Serum biyokimyasal değerleri normal olarak değerlendirildi. Tam idrar, PA akciğer ve sinüs grafileri normal sınırlarda idi. İdrar, kan ve boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Hastanın atak esnasında alınan serolojik incelemesinde EBV ve CMV serolojisinde akut infeksiyonu gösteren bulgu saptanmadı. Hastanın ateşi iki gün sonra kendiliğinden düştü. Farinks muayenesi normale döndü ve ağız yaraları 2-3 gün içinde düzeldi.

Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde son 1 yıl içinde 8 kez aynı şekilde klinik tablonun yinelediği ve her seferinde yüksek ateş yakınmasının yaklaşık 5-6 gün kadar sürdüğü, ateş düşürücü ve çeşitli antibiyotiklere rağmen düşmediği ve hastanın ataklar arasında tamamen sağlıklı olduğu öğrenildi. Her atağında hastanın boğaz infeksiyonu geçirdiği doktorlar tarafından aileye söylenmişti.

Hasta dört hafta sonra tamamen aynı klinik tablo ile yine başvurdu. Yineleyen ateş, farenjit, aftöz stomatit

ile başvuran hastada PFAPA sendromu olabileceği düşünüldü. Hastadan boğaz kültürü alınıp kontrole çağrıldı. Ateşli 2. gününde boğaz kültüründe üreme olmayan hastaya tek doz oral prednizon (1 mg/kg) verildi. Tedaviyi takip eden 8 saat içinde ateşi düşen ve tekrar yükselmeyen hasta takibe alındı.

Vaka 2: Üç buçuk yaşında erkek hasta kliniğimize ateş, boğaz ağrısı ve boyunda şişlik yakınması ile başvurdu. İki gün önce bu yakınmalarla dış merkezde bir çocuk doktoruna başvuran hastaya oral sulbaktam-ampisilin tedavisi verilmişti. Hastanın muayenesinde fizik, motor ve mental gelişimi yaşına göre normaldi. Vücut sıcaklığı 39,2°C ölçüldü. Tonsiller hiperemik ve hipertrofik, farinks hiperemik ve submandibüler bölgede, ön ve arka servikal zincirde bilateral, mobil, en büyüğü 1x1 cm çok sayıda lenf bezi mevcuttu. Ancak en büyüğü 1x1 cm olduğu için lenfadenopati lehine değerlendirilmedi. Hastanın oral muayenesinde aftöz lezyonlar gözlenmedi. Hastanın diğer sistem bulguları doğaldı. Hastanın laboratuvar bulgularında Hb: 11.9 g/dL, BK: 19.700/mm³ (% 79 segment, % 11 lenfosit, % 8 stab), trombosit: 357.000/mm³, Eritrosit çökme hızı: 80 mm/saat ve CRP: 17.4 mg/dL olarak değerlendirildi. Tam idrar, PA akciğer ve sinüs grafileri normal sınırlarda idi. İdrar, kan ve boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Hastanın atak esnasında alınan serolojik incelemesinde EBV ve CMV serolojisinde akut infeksiyonu gösteren bulgu saptanmadı.

Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde son 10 ay içinde 7 kez benzer yakınmalarının olduğu ve her seferinde yüksek ateş yakınmasının yaklaşık 5-6 gün kadar sürdüğü, ateş düşürücü ve çeşitli antibiyotiklere rağmen düşmediği ve hastanın ataklar arasında tamamen sağlıklı olduğu öğrenildi. Her atağında hastanın boğaz infeksiyonu geçirdiği doktorlar tarafından aileye söylenmişti.

Hasta dört hafta sonra tamamen aynı klinik tablo ile tekrar başvurdu. Yineleyen ateş ve farenjit ile başvuran hastada PFAPA sendromu olabileceği düşünüldü. Hastadan boğaz kültürü alınıp kontrole çağrıldı. Ateşli 2. gününde boğaz kültüründe üreme olmayan hastaya tek doz oral prednizon (1 mg/kg) verildi. Tedaviyi takip eden 8 saat içinde ateşi düşen ve yine yükselmeyen hasta takibe alındı.

TARTIŞMA

Marshal ve ark. (4) 1987 yılında çocukluk döneminde periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati ile seyreden bir hastalık tablosu tanımladı. Daha sonra bu tablo PFAPA sendromu olarak adlandırıldı (8). PFAPA sendromunun etioloji ve patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir ve bu sendromla ilişkili gen spesifik mutasyonlar gösterilememiştir. Kortikosteroidlere dramatik yanıt, sitokinlerin düzensiz üretiminin ateş ataklarına neden olabileceğini düşündürmektedir. Ateş atakları sırasında, özellikle gamma-interferon, tümör nekroz faktör-alfa, interlökin (IL)-6 ve IL-1-beta gibi inflamatuvar sitokinlerin yükseldiği bazı çalışmalarda rapor edilmiştir (5,9).

Yineleyen ateş sendromlarının ayırıcı tanısında FMF, Hiper-IgD sendromu, siklik nötropeni, juvenil idiyo-patik artrit ve PFAPA sendromu bulunmaktadır. PFAPA sendromunun tanısı diğer olası hastalıklar ekarte edildikten sonra klinik olarak konmaktadır. Tanıda ateş ve ataklar arasında hastanın tamamen normal olması hem gerekli hem de ayırt edici özelliğe sahiptir (1). Yineleyen ateş atakları yıllarca sürebilir, ancak çocuk büyüdükçe bu atakların arası açılmaktadır (6,7). PFAPA sendromuna bağlı uzun dönem sekel bildirilmemektedir ve bu hastalar yaşları ile uyumlu normal büyüme ve gelişme eğrilerini takip etmektedirler.

Semptomlar, antibiyotik tedavisi ile düzelmezken, kendiliğinden düzelve beş günden sonra görülebilmektedir. Bununla beraber hastalık atağının herhangi bir zamanında verilecek tek doz prednizon tedavisi ile semptomların kısa sürede kaybolması, PFAPA için tanısal bir kriter olarak kullanılabilir. Hastalarımızda da atağın ikinci gününde verilen prednizon tedavisine dramatik yanıt alınmıştır. Hastaların yineleyen ataklarında da yanıt ayındır. Hastalık genellikle 5 yaş altında erkek çocuklarda görülmesine rağmen, ilk vakamız sekiz yaşında bir kız vakaydı. Yedi yaşına kadar hastanın benzer yakınmaları olmamıştı. Servikal lenfadenopati ateşle beraber %88 oranında gözlenmesine rağmen, hastamızda hiç gözlenmedi (5). Galanakis ve ark. (10) bir çalışmada vakaların yalnızca % 33'ünde aftöz stomatit ile karşılaştıklarını ve çalışmaya dahil olan hiçbir kız vakada aftöz stomatit tespit edilmediğini bildirmişlerdir. Ancak, bizim vaka-

mızda hemen her atakta aftöz stomatit tabloya eşlik etmekteydi. İkinci vakamız olan 3,5 yaşındaki erkek hastada ise aftöz stomatit hiç gözlenmedi. Geniş serili bir çalışmada aftöz stomatitin ateşe %70 oranında eşlik ettiği bildirilmiştir (5).

Steroid tedavisi, aktif atak sırasında semptomları kontrol altına almak için çok etkilidir, fakat yinelemeleri önlememektedir. Sık yineleyen ataklar aile ve çocuk için endişe kaynağı oluşturmaktadır. Feder ve ark. (11) bir çalışmalarında simetidinin tedavisinin atak sıklığını azaltabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak diğer çalışmalar bu bulguyu desteklememektedir. Tasher ve ark. (12) yaptıkları ilginç bir çalışmada kolşisin tedavisinin PFAPA profilaksisinde etkili olduğunu ve ataklar arası süreyi açtığını bildirmişlerdir. Dokuz hastanın sekizinde ataklar arası sürenin uzadığını bildirmişlerdir. Ancak, elbette bu çalışmanın desteklenmesi için daha fazla sayıda vakayla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Berkun ve ark.'nın (13) yaptığı bir başka çalışmada da FMF ile ilişkili MEFV gen mutasyonu saptanan PFAPA vakalarının hastalığı daha şiddetli geçirdikleri gösterilmiştir. Prednizon tedavisinden yarar görmeyen vakalara tonsillektomi uygulanabilmektedir. Ancak, tonsillektomiden sonra PFAPA sendromu tanısı alan ve tonsillektomi sonrası atakları süren hastalar bildirilmiştir (14,15). Şimdiye kadarki en geniş seri olan Thomas ve ark.'nın (5) yaptıkları bir çalışmada tedavide başarı oranları, steroid için % 90, tonsillektomi için % 75, tonsillektomi ve adenoidektomi birlikte yapıldığında ise % 86 olarak bulunmuştur. Garavello ve ark.'nın (16) literatürde bulunan 15 çalışmayı derleyerek yaptıkları bir çalışmada da tonsillektominin PFAPA sendromunda etkili bir tedavi seçeneği olduğunu, ancak cerrahi girişimin medikal tedaviden yarar görmeyen ve hastalık nedeniyle hayat kalitesi çok etkilenen hastalarda denenmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir.

Biz bu vaka sunumlarında, 5 yaş üzerinde lenfadenopatisi olmayan, ancak kliniği PFAPA ile uyumlu olan ve steroide dramatik yanıt aldığımız bir vaka ile yine hiç aftöz stomatit ve lenfadenopatisi gözlenmeyen ancak steroid tedavisine yanıt veren iki vakayı sunmak istedik. PFAPA sendromunda ataklar yıllar boyu sürebilmektedir. Ailelere çocukta sekel kalmayacağı, gelişiminin etkilenmeyeceği ve hastalığın kendiliğinden iyileşeceği anlatılmalıdır. Sonuç olarak, tekrar

eden yüksek ateş atakları olan hastalarda antibiyotiklerin uygunsuz kullanımından önce periyodik ateş sendromlarını akla getirmemiz gerektiğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

- Feder HM Jr.** Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12(3):253-6.
<http://dx.doi.org/10.1097/00008480-200006000-00014>
PMid:10836162
- Scholl P.** Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000;12(6):563-6.
<http://dx.doi.org/10.1097/00008480-200012000-00009>
PMid:11106276
- John CC, Gilsdorf JR.** Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(11):1071-80.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200211000-00020>
PMid:12442033
- Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR.** Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110(1):43-6.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(87\)80285-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(87)80285-8)
- Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM, et al.** Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135(1):15-21.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70321-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70321-5)
- Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P.** Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135(1):98-101.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70335-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70335-5)
- Long SS.** Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA): what it isn't. What is it? *J Pediatr* 1999;135(1):1-5.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70316-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70316-1)
- Marshall GS, Edwards KM.** PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(9):658-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-198909000-00026>
PMid:2797967
- Stojanov S, Hoffmann F, Kery A, Renner ED, Hartl D, Lohse P, et al.** Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw* 2006;17(2):90-7.
PMid:16840027
- Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES.** PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child* 2002;86(6):434-435.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.86.6.434>
PMid:12023179 PMCID:1762991
- Feder HM Jr.** Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(4):318-21.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199204000-00011>
PMid:1565557
- Tasher D, Stein M, Dalal I, Somek E.** Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr* 2008;97(8):1090-2.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00837.x>
PMid:18462461
- Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, Padeh S.** The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40(5):467-72.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.06.009>
PMid:20828792
- Parikh SR, Reiter ER, Kenna MA, Roberson D.** Utility of tonsillectomy in 2 patients with the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(6):670-3.
<http://dx.doi.org/10.1001/archotol.129.6.670>
PMid:12810475
- Berlucchi M, Meini A, Plebani A, Bonvini MG, Lombardi D, Nicolai P.** Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112(4):365-9.
PMid:12731633
- Garavello W, Pignataro L, Gaini L, Torretta S, Somigliana E, Gaini R.** Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011; 5.