

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit (PFAPA) sendromlu bir olgu

Ergin Çiftçi, Halil Özdemir, Sonay İncesoy, Erdal İnce, Ülker Doğru

Özet

Bu olgu sunumunda yineleyen ateş, boyunda şişlik, boğaz ağrısı ve ağızda yaralar çıkması yakınmalarıyla başvuran iki buçuk yaşında erkek hasta sunulmaktadır. Hastanın öyküsünden ataklarının 28 günde bir yinelediği ve 5-6 günde kendiliğinden düzeldiği öğrenildi. Atak sırasında akut faz reaktanlarının yükseldiği ve ataklar arasında tamamen normale döndüğü saptandı. Bu bulgularla hastada periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit (PFAPA) sendromu düşünüldü. Hastanın atakları tek doz prednizon ile dramatik biçimde düzeldi. İzlemede hastanın atakları kayboldu.

Anahtar kelimeler: aftöz stomatit, farenjit, lenfadenit, periyodik ateş, PFAPA sendromu

Summary

A patient with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome

In this case report, a 2.5-year-old boy with complaints of recurrent attacks of fever, sore throat, oral ulcers and swelling on the neck is presented. His history revealed that the attacks had recurred every 28 days and resolved within 5 to 6 days. His acute phase reactants were elevated during the attacks, and returned to normal at intervals. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome was suggested. The attacks of the patient dramatically resolved after a single dose of prednisone and completely disappeared during the follow-up.

Key words: aphthous stomatitis, lymphadenitis, periodic fever, PFAPA syndrome, pharyngitis

Giriş

Ateş, çocuklarda sık görülen ve öncelikle enfeksiyonu akla getiren semptomlardan biridir. Özellikle enfeksiyon hastalıklarına yatkın olan küçük çocuklarda yineleyen ateş atakları görülebilir. Buna karşın enfeksiyon dışı nedenlerle oluşan ve yineleyen ateş atakları ile seyreden bazı ender hastalıklar tanımlanmıştır (Tablo I) (1-3). Yineleyen ateş atakları olan bir çocukla karşılaşan hekimlerin bu hastalıklara

özgü bazı ipuçlarından yararlanarak tanı koymaları mümkündür. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit (PFAPA) sendromu bu ender hastalıklardan biridir (4). Bu sendromun klinik tablosu oldukça iyi tanımlanmasına karşın hastalığa özgü laboratuvar bulgusunun olmayışı hastalığın tanısını güçleştirmektedir. PFAPA sendromu ender görülse de, sendromu oluşturan ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenit gibi bulguların çocuklarda sık rastlanan muayene bulguları olması nedeniyle

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Ergin ÇİFTÇİ, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 06100, Dikimevi/ ANKARA

Fax: (0312) 362 05 81

e-posta:erginciftci@doctor.com

Alındığı tarih: 20.8.2003, kabul tarihi: 8.12.2003

Tablo I: Yineleyen ateş sendromları⁽¹⁾

	PFAPA	Ailevi Akdeniz ateşi	Ailevi ırlanda ateşi	Hiper IgD sendromu	Siklik nötropeni Genellikle<1	Juvenil romatoid artrit
Başlangıç yaşı (yıl)	Genellikle <5	Genellikle>5	Genellikle>5	Genellikle<1	Nadiren	Genellikle>5
Prednizona yanıt	Dramatik (tek doz)	Yok	Dramatik (tek doz)	Yok	Mukozit	Var (>tek doz)
Aftöz stomatit	Genellikle	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
Farenjit	Genellikle	Yok	Yok	Yok	Servikal	Yok
Adenit	Servikal	Yok	Yok	Jeneralize	3 gün	Jeneralize
Ateş süresi	5 gün	2 gün	2 gün	5 gün	21 gün	>7 gün
Ateş atakları arasındaki süre	21-42 gün	Haftalar-aylar	Haftalar-aylar	Haftalar-aylar	Var	Değişken
Periyodik ateş	Var	Yok	Yok	Yok	Otozomal resesif	Yok
Ailesel oluş	Yok	Otozomal resesif	Otozomal resesif	Otozomal resesif	(%30 olguda)	Nadiren
Laboratuvar tanısı	Yok	Gen analizi	Gen analizi	IgD (>100U/mL)	Nötropeni	Yok

PFAPA sendromunun çocuk hekimleri tarafından iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu nedenle kliniğimizde PFAPA sendromu tanısı alan bir hasta sunulmuştur.

Olgu Sunumu

İki buçuk yaşında erkek hasta, kliniğimize ateş ve boyunda şişlik yakınmalarıyla getirildi. Üç gün önce bu yakınmalarla başvurduğu doktor tarafından kriptik tonsillit ve lenfadenit tanısıyla amoksisilin-klavulonat tedavisi başlanmış ancak bu tedaviye karşın yakınmalarında düzelme olmamıştı. Hastanın muayenesinde fizik, motor ve mental gelişimi yaşına göre normaldi. Vücut sıcaklığı 39.4°C ölçüldü. Bilateral çene açısında 3x2 cm ağırlı, mobil lenfadenopati ve tonsillerde gri-beyaz membranlar saptandı. Hastanın laboratuvar bulgularında Hb: 12.1 g/dL, BK: 17 400/mm³ (%76 segment, %18 lenfosit, %6 stab), trombosit: 345 000/mm³, ESR: 80 mm/saat ve CRP: 19.5 mg/dL olarak saptandı. Lenfadenit ve tonsillit tanısı ile hastaya seftriakson 75 mg/kg/gün tedavisi başlandı. Bir gün sonra hastanın boğaz kültüründe normal boğaz florasının hakim olduğu saptandı. Enfeksiyöz mononükleoz açısından bakılan Epstein-Barr virus ve sitomegalovirus serolojisinde akut enfeksiyonu gösteren pozitiflik saptanmadı. Hastanın ateşi tedavinin dördüncü gününde normale döndü. Lenf bezleri küçüldü, aftöz lezyonları ve tonsillerindeki kriptleri kayboldu. Hastanın anamnezinden son bir yıl içinde buna benzer yaklaşık on

atak geçirdiği, bu ataklar sırasında boğaz kültürünün normal çıktığı, akut faz reaktanlarının yükseldiği, antibiyotik ve ateş düşürücü kullanılmasına karşın ateşin 5-6 gün sürdükten sonra normale döndüğü öğrenildi.

Yineleyen ateş nedeniyle ayrıntılı biçimde incelenen hastada ailevi Akdeniz ateşi (FMF) açısından DNA analizinde mutasyon saptanmadı. Kollajen-vasküler hastalıklar açısından bakılan ANA, anti-ds DNA, anti-nötrofil sitoplazmik antijen (ANCA) ve romatoid faktör normal sınırlarda bulundu. İmmün yetmezlik açısından bakılan serum IgA: 117 mg/dL, IgM: 84.4 mg/dL, IgG: 1030 mg/dL, IgD: 5 mg/dL, C3: 183 mg/dL ve C4: 32.6 mg/dL ile yaşına göre normal sınırlar içindeydi. Lenfoblastik transformasyon ve periferik lenfosit alt grupları normal sınırlarda bulundu. Bir adet BCG skarı olan hastanın PPD testi 8 mm ölçüldü. Bu bulgularla hastanın ataklarının PFAPA sendromu açısından izlenmesi planlandı. İzlem sırasında hastanın yaklaşık 4 haftada bir 5-6 gün süren ateş, ağız mukozasında aftlar, membranöz tonsillit ve servikal lenfadenopati ile seyreden atakları gözlemlendi. Bu bulgularla PFAPA sendromu düşünülen hastaya atak başlangıcında 1 mg/kg tek doz prednizon tedavisi verildi. Bu tedaviyle hastanın klinik bulguları bir gün içinde hızla düzeldi. Tedaviye alınan dramatik yanıt da göz önüne alınarak hastaya PFAPA sendromu tanısı konuldu. Hastanın bundan sonraki izleminde hastalığın ataklarında 1 mg/kg tek doz prednizon tedavisine devam edildi. Bu tedaviyle 6 ay izlenen hastanın izleminde atak araları giderek açılarak ataklar kayboldu. Hastanın son bir yıllık izleminde atak görülmedi. Bu dönemde

yeniden değerlendirilen hastanın fizik, motor ve mental gelişimi normal sınırlarda bulundu.

Tartışma

Nedeni belli olmayan ve yineleyen ateş ataklarıyla başvuran çocuklarda etnik köken, aile hikayesi, eşlik eden semptomlar ve basit laboratuvar testlerinden elde edilen verilerle tanı konabilir (2, 3). Ateşi açıklayacak bir hastalığın saptanmaması kaydıyla, altı ay içinde atak aralarının en az 7 gün olduğu 3 veya daha fazla kez 38.4°C'den yüksek ateş ataklarının olması, yineleyen ateş olarak tanımlanmaktadır (3). Yineleyen ateşi olan hastalarda öncelikle ateş ataklarının düzenli veya düzensiz aralıklı olup olmadığı belirlenmesi tanıda kolaylık sağlayabilir. Ülkemizde yineleyen ateşe yol açan en önemli hastalık olan ailevi Akdeniz ateşi (FMF) düzensiz aralıklı yineleyen ateşe neden olursa da, nadiren düzenli aralıklarla yineleyen ateşe de neden olabilir. Ağız mukozasında aftlar, genital bölgede ülserler, iridosiklit ve sinovit ile seyreden Behçet hastalığında görülen ateş PFAPA sendromunda görülenin tersine düzensiz aralıklı olup genellikle bir haftadan daha uzun sürer. Siklik nötropeni, düzenli aralıklı yineleyen ateş ile seyreden ve klinik bulguları PFAPA sendromuna büyük ölçüde benzerlik gösteren bir hastalıktır. Siklik nötropenide ortalama 21 günde bir tekrarlayan ve spontan olarak düzelen nötropeni söz konusudur (2,3).

Bizim hastamızın öyküsünde düzenli aralıklarla yineleyen ateş atakları vardı. Ateşe eşlik eden farenjit ve servikal lenfadenit nedeniyle, başvurduğu hekimler tarafından hastada sürekli enfeksiyon düşünülerek antibiyotik tedavisi başlanmıştı. Hastanın atakları verilen antibiyotik tedavisinden bağımsız olarak kendiliğinden iyileşmişti. Hastanın kliniğimize ilk başvurusunda yüksek ateşi ve akut faz reaktanlarının yüksekliği de göz önüne alınarak seftriakson tedavi başlanmıştı. Ancak başvuru sırasında hastanın öyküsü daha iyi alınsaydı, antibiyotik tedavisinden fayda görmeyeceği anlaşılabilirdi. Tam konulduktan sonra gözlenen diğer atakların hiçbirinde antibiyotik tedavisi verilmedi. Ataklar sırasında lökositoz ve sola kayma saptanan hastada siklik nötropeni tanısından uzaklaşıldı. Yapılan incelemelerde hastada FMF, kronik enfeksiyonlar ve immün yetmezlik olmadığı gösterildi. Hastanın ataklarının kendiliğinden düzeldiği gözlemlendikten sonra tedavi olarak prednizolon

verildi. Hastanın prednizolon aldıktan sonra saatler içinde semptomlarında iyileşme olduğu gözlemlendi. İzlendiği dönem içinde hastanın büyüme ve gelişmesi normal seyretti. Bütün bu bulgularla hastaya PFAPA sendromu tanısı konuldu (Tablo II).

Tablo II: PFAPA sendromu tanısı için kullanılan kriterler⁽⁵⁾

I	Erken yaşta (<5 yaş) başlayan, düzenli aralıklarla yineleyen ateş atakları
II	Üst solunum yolu enfeksiyonu olmadan aşağıdaki klinik bulgulardan en az birinin olması <ul style="list-style-type: none">a) Aftöz stomatitb) Servikal lenfadenitc) Farenjit
III	Siklik nötropeni tanısının elenmesi
IV	Ataklar arasında tamamen asemptomatik bir aralık bulunması
V	Büyüme ve gelişmenin normal olması

PFAPA sendromu ilk olarak 1987 yılında Marshall ve arkadaşları tarafından 12 çocuk hastada tanımlanmıştır (4). Hastalık çoğunlukla 5 yaşından küçük çocuklarda görülmektedir. Bu güne dek bildirilen en büyük serideki hastaların yaş ortalaması 2.8 yıl olarak bulunmuştur. Sendrom erkeklerde genellikle kızlardan daha sık görülmektedir. PFAPA sendromunun en önemli bulgusu 21-28 gün arası olmak üzere düzenli aralıklarla tekrarlayan ve genellikle 40.0-40.6°C'ye yükselen ateştir. Ateş ortalama 4 gün sürmekte ve spontan olarak gerilemektedir. Hastaların ateşinin antibiyotik ve non-steroid antiinflamatuar ilaçlara yanıt vermemesi dikkat çekicidir. Ateşle beraber aftöz stomatit %70, farenjit %72 ve servikal adenit %88 oranında eşlik etmektedir (5). Aftöz stomatit genellikle grup yapmayan 5 mm'den küçük, yüzeysel ülserler şeklindedir. Bunlar skar bırakmadan 5-10 gün içinde iyileşirler. Tonsillerde genellikle non-eksdatif eritem görülebildiği gibi kript ve membranlar da görülebilir. Hastaların atakları sırasında alınan boğaz kültürü normal boğaz florası olarak saptanır. Servikal lenfadenit genellikle bilateral, çapları 5 cm'yi geçmeyen, ağrısız, hareketli lenfadenopatilerdir. Servikal bölge dışındaki lenf bezlerinde büyüme görülmez. PFAPA sendromuna özgü bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Ataklar sırasında lökositoz ve eritrosit sedimantasyon hızında artış görülmektedir. Atak aralarında ise klinik ve laboratuvar

bulguları tamamen normale dönmektedir. Günümüze dek ayrıntılı araştırmalar yapılmasına karşın hiçbir hastada immünolojik bozukluk saptanmamıştır.

Hastalarda ataklar kendiliğinden sona ermekte ve uzun dönemde herhangi bir sekel gelişmemektedir (6-9). PFAPA sendromunun nedeni bilinmemekle birlikte viral ve otoimmün mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Hastalık kısmen siklik nötropenili hastaların klinik bulguları ile benzerlik göstermektedir. Siklik nötropeninin hematopoetik prekürsör hücrelerde bilinmeyen bir defektten veya sitokin regülasyonundaki bir bozukluktan kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Bu nedenle PFAPA sendromunun da immünolojik disregülasyondan kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Tek bir doz steroid ile PFAPA atağının yatıştırılabilmesi hastalığın enfeksiyondan çok inflamatuvar sitokinlerden kaynaklandığını düşündürmektedir (6-9). PFAPA sendromlu çocukların tedavisinde antibiyotikler, asetaminofen ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar etkisizdir. Buna karşın kortikosteroidler hastaların hemen hepsinde semptomları belirgin biçimde ortadan kaldırmaktadır. Önerilen steroid dozu genellikle oral yoldan tek bir kez 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri şeklindedir (1, 2, 6). Thomas ve ark. atağın ilk iki gününde 1 mg/kg prednizon verilmesinin, atağın üç ve dördüncü gününde bu dozun yarısının verilmesini önermişlerse de bu son iki dozun hastanın yanıtına göre verilmeyebileceğini de belirtmişlerdir (5). Bizim hastamızın atakları tek doz 1 mg/kg prednizon ile tamamen yatışmıştır.

Simetidin, supressor T hücreleri üzerindeki histamin H2 reseptörlerini bloke ederek ve bu etkisinin yanında interferon üretimini, nötrofil kemotaksisini, bazofillerden mediyatör salınımını, nötrofillerden lizozomal enzim salınımını, eozinofil kemotaksisini ve migratuvar inhibitör faktör üretimini artırarak immünmoduluar etkiler gösteren bir ilaçtır (10).

Simetidin, PFAPA sendromlu bazı hastalarda denenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır (11). Buna karşın daha büyük bir araştırma grubunda simetidin etkinliği yalnızca %29 olarak bulunurken atakları düzelen hastalarda da ilacın kesilmesiyle atakların yinelediği bildirilmiştir (5).

Hastalığın tonsillektomiye iyi yanıt verdiğini gösteren bildiriler bulunmasına karşın tonsillektomiden sonra PFAPA sendromu tanısı alan ve tonsillektomi sonrası atakları süren hastalar da bildirilmiştir (12-14).

Günümüzde yaygın kabul gören yaklaşım PFAPA

sendromunun bir tonsillektomi endikasyonu olmadığıdır. PFAPA sendromunda ataklar yıllar boyu sürebilmektedir. Ailelere çocukta sekel kalmayacağı, gelişiminin etkilenmeyeceği ve hastalığın kendiliğinden iyileşeceği anlatılmalıdır. PFAPA sendromu ender görülmesine karşın, benzer klinik bulguları olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Feder HM Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 253- 6.
2. Scholl P. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 563- 6.
3. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1071- 80.
4. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110: 43- 6.
5. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15- 21.
6. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135: 98- 101.
7. Long SS. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA)-What it isn't. What is it? *J Pediatr* 1999; 135: 1- 5.
8. Kimberly D, Mary G. Periodic fever and pharyngitis in young children: a new disease for the otolaryngologist. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1146- 9.
9. Lee WI, Yang MH, Chen LC, et al. PFAPA syndrome (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis). *Clin Rheumatol* 1999; 18: 207- 13.
10. Jorizzo JL, Sams WM, Jegosothy BV, Olansky AJ. Cimetidine as an immunomodulator: chronic mucocutaneous candidiasis as a model. *Ann Intern Med* 1980; 92: 192- 5.
11. Feder HM Jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 318- 21.
12. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child* 2002; 86: 434- 5.

Ergin Çiftçi. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit (PFAPA) sendromlu bir olgu

13. 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: 670- 3.
14. 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: 365- 9.