

PERİYODİK ATEŞ, AFTÖZ STOMATİT, FARENJİT, SERVİKAL LENFADENİT (PFAPA) SENDROMU BEŞ OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF FIVE CASES WITH PERIODIC FEVER, APHTHOUS STOMATITIS, PHARYNGITIS, SERVICAL LYMPHADENITIS (PFAPA) SYNDROME

İbrahim Hakan BUCAK, Perihan Yasemen CANÖZ, Gökhan TÜMGÖR,
Abit DEMİR, Fatih TEMİZ, Mehmet TURGUT

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada tekrarlayan ateş yakınması ile başvuran ve PFAPA sendromu tanısı koyulan olguların klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: PFAPA tanısı koyulan olguların demografik, klinik ve fizik muayene özellikleri, laboratuvar sonuçları ve tedaviye yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastalarımız 16-84 aylar arasındaydı. Çalışmamız iki kız, üç erkek olgudan oluşmakta idi. Olguların tamamında periyodik ateş vardı ve birlikte en sık gözlenen bulgu farenjit idi. Laboratuvar incelemelerinde ortalama beyaz küre sayısı $8940 \pm 2106/\text{mm}^3$ ve serum immunglobulin değerleri normal idi. C-reaktif protein pozitifliği saptanmadı. Hiçbir olguda boğaz kültüründe patojen bakteri saptanmadı. Bir olguda demir eksikliği anemisi saptandı. Olguların hepsine metilprednizolone tedavisi 2 mg/kg/gün tek doz intramüsküler uygulandı. Olguların tedavi sonrası bir yıllık izlemlerinde periyodik ateşleri olmadı.

Sonuçlar: Tekrarlayan ateş ve tonsillofarenjit öyküsü olan hastalarda dikkatli bir anamnez, fizik muayene ve izlem ile PFAPA tanısı koyulabilir. PFAPA sendromu tanısı koyulan olgularda tedavide steroid kullanımı ilk seçenektir. Bu olguların erken tanı alması gereksiz antibiyotik kullanımını önleyecektir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar beş olguyu içermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, periyodik ateş, PFAPA sendromu

Yazışma Adresi:

Uz. Dr. İbrahim Hakan BUCAK
Adana Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Kliniği, Ömer Sabancı Cad. Seyhan /
ADANA

e-mail: ihbucak@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to evaluate the clinical features, laboratory findings and treatment results of cases diagnosed as PFAPA syndrome whom were applied for recurrent fever.

Materials And Methods: Clinical features, laboratory findings and treatment results of cases diagnosed as PFAPA syndrome were evaluated retrospectively.

Results: Our patients were between 16-84 months. Our study consisted of two female and three male cases. Mean white blood cell count was $8940 \pm 2106/\text{mm}^3$ and serum immunoglobulin values were normal in laboratory examinations. C-reactive protein positivity was not detected. Pathogen bacteria of throat culture was not detected in any case. Iron deficiency anemia was detected in one case. Treatment of 2 mg/kg /day methyl prednisolone intramuscularly single dose was administered to all cases. After the treatment of one year periodic follow up, cases had no fever.

Conclusion: PFAPA diagnosis was performed by careful history, physical examination and follow-up. Steroid use is the first choice in cases diagnosed as PFAPA. Early diagnosis of these cases will prevent the unnecessary use of antibiotic. The results which was obtained in this study include five cases.

Key Words: Childhood, periodic fever, PFAPA syndrome

GİRİŞ

PFAPA sendromu ilk kez 1987 yılında Marshall ve ark. tarafından periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenit birlikteliği olarak tanımlanmıştır (1). Hastalığın karakteristik özelliği; 5 yaşından önce başlayan (4 ± 3 yaş), ortalama 5 gün (3-6 gün) süren ve 3-6 haftada bir tekrarlayan yüksek ateş ($38-41^\circ\text{C}$) ile birlikte aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati görülmesidir (2). Olgularda karakteristik bulgularının yanı sıra baş ağrısı, vücutta döküntü, kas ve kemik ağrıları gözlenebilmektedir (3). PFAPA sendromunun etiolojisi henüz bilinmemekle birlikte sitokin regülasyon bozukluğu olduğu düşünülmüştür. Bu sendromda serum TNF-alfa, IL-1 seviyesinin değişmediği fakat IL-6 seviyesinin arttığı gösterilmiştir (4). Periyodik ateşle seyreden hastalıklarla klinik bulguları benzerdir fakat bu hastalıklarda mutas-

yon olduğu gösterilen genler (*MEFV*, *MVK*, *TNFRS1A*) PFAPA sendromunda tespit edilememiştir (5). Antibiyotik tedavisine yanıtız, öyküsünde periyodik ateş tespit edilen ateşli olgularda steroid tedavisine dramatik olarak cevap alındığı gösterilmiştir (1-6).

GEREÇ VE YÖNTEM

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Polikliniği ve Çocuk Servisinde 2009-2010 yılları arasında tekrarlayan ateş nedeniyle takip edilen ve tanı kriterlerine göre PFAPA sendromu tanısı alan beş olgunun dosyalara retrospektif incelendi (Tablo 1). Olguların yaş, cinsiyet, PFAPA sendromu tanı kriterlerini karşılayan klinik bulguları ile birlikte ateş derecesi, süresi ve periyodu, ek hastalık ve aile öyküsü, tam kan sayımı,

CRP, immunglobulinler, boğaz kültür sonuçları ve olguların tedavileri değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan beş olgunun yaş ortalaması 44.8 ± 30.9 ay (16-84 ay), üçü erkek (%60) ve ikisi kız (%40) idi. Olgularımızın klinik bulguları incelendiğinde, tüm olgularda ateş vardı. Ortalama ateş periyodu 25.2 ± 3.8 gün (21-28 gün), ateş süresi 4.8 ± 0.8 gün (4-6 gün) ve vücut ısısı 39.5 ± 0.5 °C (39-40°C) idi. PFAPA sendromu tanısı koyulan olguların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları tablo 2'de sunulmuştur. Olguların tama-

mında ateş ve farenjit, üçünde aftöz stomatit, birinde lenfadenopati tespit edildi. Olgularımızın beyaz küre sayıları, serum C-reaktif protein (CRP) ve immunglobulin düzeyleri normaldi. Boğaz kültürlerinde normal flora dışında üreme olmadı. Olguların oral steroid tedavisine tolerans (tadı nedeni ile) gösterememesi ve olguların kusmalarının olması nedeni ile metilprednizolone 2 mg/kg intramusküler tek doz uygulandı. Olgular ek hastalık açısından incelendiğinde; Olgu 2'nin demir eksikliği anemisi olduğu diğer olguların bilinen bir hastalığının olmadığı görüldü. Olguların tamamı 15 gün sonra kontrole çağrıldı daha sonra aylık takiplere alındı. Olgu 1'in dört ay sonra ateş şikayeti oldu. Muayenede tonsilliti olduğu görüldü ve antibiyotik tedavisi başlandı. İkinci günde ateşi düştü ve periyodik ateşi olmadı. Bir yıllık izlemde olguların periyodik ateşlerinin olmadığı görüldü.

Tablo 1: PFAPA tanı kriterleri (7).

1.Periyodik ateş şikayetinin 5 yaşından önce başlaması, (ortalama 4 ± 3 yaş)
2.Olgunun ataklar arasında normal olması
3.Siklik nötropeni ve enfeksiyon parametrelerinin dışlanması
4.Üst solunum yolları enfeksiyonu yokluğunda; aftöz stomatit, servikal lenfadenit ya da farenjit varlığı
5.Büyüme gelişmenin normal olması
6.Kortikosteroidlere dramatik cevap

TARTIŞMA

PFAPA sendromu; periyodik ateşle seyreden hastalıklardan biridir. Genellikle beş yaşından küçük olgularda tespit edilmektedir. Spesifik bir etnik grupta daha fazla görüldüğü belirlenmemiştir (7,8). Literatür incelendiğinde ateş bulgusunun 4-6 haftada bir 3-6 gün sürdü-

Tablo 2: PFAPA Sendromu tanısı ile izlediğimiz olguların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları

	Cinsiyet	Yaş	Ateş periyodu (gün)	Ateş süresi (gün)	Vücut ısısı (°C)	Aftöz stomatit	Farenjit	Lenfadenit	WBC (/mm ³)	CRP, (0-0,8)	İmmunglobulinler	Boğaz kültürü	Ek hastalık	Aile öyküsü
OLGU 1	E	7 yaş	28	5	39	Var	Var	Yok	7000	0.4	N	NBF	Yok	Yok
OLGU 2	E	28 ay	28	4	40	Yok	Var	Var	12000	0.6	N	NBF	Demir eksikliği anemisi	Yok
OLGU 3	K	24 ay	28	6	40	Var	Var	Yok	10000	0.5	N	NBF	Yok	Yok
OLGU 4	K	16 ay	21	4	39	Var	Var	Yok	7100	0.7	N	NBF	Yok	Yok
OLGU 5	E	6 yaş	21	5	39.5	Yok	Var	Yok	8600	0.2	N	NBF	Yok	Yok

CRP: C reaktif protein, E: Erkek, K: Kız, N: Normal, NBF: Normal boğaz florası, WBC: Beyaz küre sayısı

gü ve 40.5 °C'ye kadar çıktığı belirlenmiştir (3,8). Miller ve ark. 29 olguyu incelediği çalışmalarında ortalama ateş periyodu 21.6/gün, ateş süresi ortalama 4,6/gün olarak bildirilmiştir (9). Bu çalışmada olguların ateş periyodu 25.2 ± 3.8 gün (21-28 gün), ateş süresi 4.8 ± 0.8 gün (4-6 gün) ve ortalama vücut ısısı 39.5 ± 0.5 °C (39-40°C) olarak saptandı. Bu çalışmada yaş grubu ve ateş süresi ve periyodu açısından bulgular literatür bilgisi ile uyumlu idi.

Thomas ve ark'nın olgu serisi ile Padeh ve ark'nın olgu serisi klinik bulguları, sırası ile incelendiğinde; ateş (%100, %100), aftöz stomatit (%70, %68), farenjit (%72, %100) ve servikal lenfadenopati (%88, %100) olarak bildirilmiştir (10-11). Bu çalışmada olguların tamamında ateş ve farenjit, %60'ında aftöz stomatit, %20'sinde lenfadenopati tespit edildi.

Hastalığın seyri sırasında orta seviyede akut faz reaktanlarında artış beklendiği bildirilmiştir fakat bu durum tanı kriterleri arasında şart olarak sunulmamaktadır (3,8). Stojanov S ve ark'nın PFAPA sendromu tanısı ile takip ettiği altı olguyu inceledikleri çalışmada; semptomsuz dönem ile atak sırasında 6-12. saatler ve 18-24. saatlerde alınan örneklerde akut faz yanıtın giderek arttığını göstermişlerdir (12). Brown KL ve ark'nın PFAPA sendromlu olguların kan hücre ve inflamatuvar mediatör profilini inceledikleri çalışmada; atak sırasında serum CRP ve serum amiloid A seviyesinin semptomsuz dönemle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir (13). Fakat bu çalışmada; çalışmaya alınan olguların kan CRP düzeyleri incelendiğinde 10 olgudan iki olguya ait verilerin bulunmadığı ve bir olgunun ise CRP düzeyinin normal olduğu görülmektedir. Yine aynı çalışmada PFAPA sendromlu olgularda serum beyaz küre sayılarının arttığı bildirilmekle birlikte çalışmaya alınan 10 olgudan ikisinin serum beyaz küre sayısının normal olduğu belirtilmiştir (13). Bizim çalışmamızda ise olguların beyaz küre sayıları ve serum CRP düzeyleri beklenen aksine normal bulundu. Stojanov S ve ark ile Brown KL ve ark'nın çalışmalarında olgu sayılarının sırası ile 6 ve 10 olduğu görülmektedir (12,13). Bizim çalışmamızda da olgu sayımız beş idi. Bu durumda "PFAPA sendromu tanısı koyulan olgularda akut faz reaktanlarında artış beklenir ya da beklenmez" genellemenin yapılabil-

mesi için olgu sayılarının artırılmasının gerektiğini düşünmekteyiz. PFAPA sendromu ayırıcı tanısında; ateşli dönemde alınan örneklerde prokalsitonin seviyesinde artış bakteriyel enfeksiyon lehine önemli bir gösterge olarak kullanılmaktadır (13,14). Bizim çalışmamızda serum prokalsitonin seviyesine bakılmadı.

PFAPA sendromunun ayırıcı tanısında periyodik ateşle seyreden diğer hastalıklar, ailevi Akdeniz ateşi (AAA), hiperimmunglobulin D sendromu (HIDS), siklik nötropeni, ailesel soğuk ürtikeri (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS) ve Muckle-Wells sendromu düşünülmelidir (2,3,8). Olgularımızın immunglobulin seviyelerinin ve atak anında bakılan nötrofil sayılarının normal olması nedeni ile HIDS ve siklik nötropeni olmadığı düşünüldü. Tekrarlayan ateş, karın ağrısı, seröz membranların tutulumu ile artrit, artralji, göğüs ağrısı gibi bulgulara neden olan AAA, olgularımızın klinik ve laboratuvar bulguları uymaması nedeni ile düşünülmedi (8,15). Ailesel soğuk ürtikeri tanısı koyulan olguların soğuğa maruz kaldıklarında periyodik olarak ürtikeryal döküntü, artralji, ateş ve konjunktivit atakları görüldüğü, otozomal dominant kalıtım gösterdiği bildirilmiştir (2,7). Bizim olgularımızın hiçbirinde soğukla ilişkili ürtikeryal döküntü şikayeti, artralji ve konjunktivit bulgusu yoktu. Muckle-Wells sendromu triadı ürtiker, ilerleyici işitme kaybı ve amiloidoz olarak bildirilmektedir (3,7). Olgularımızda ürtiker ve işitme kaybı yoktu.

Tedavisiz olgularda ateş şikayeti; ateş düşürücülere yanıtızsızdır ve genellikle kendiliğinden sonlanmaktadır (6). PFAPA sendromu olgularında tedavide prednisolone 1-2 mg/kg/gün tek doz oral, İV veya intramuskuler önerilmektedir (6-8). Steroid tedavisine yanıt genellikle ilk 24 saat içinde olmaktadır (8). Çalışmamızda steroid tedavisine olguların tamamında yanıt alınması olgu sayımızın diğer çalışmalara göre daha az olmasına bağlandı. Medikal tedavide T-hücre kemotaksisini engelleyerek etki eden simetidin (H₂ reseptör antagonisti, uygulama dozu 20-40 mg/kg/gün) kullanılabilir. Simetidin kullanımı ile olumlu sonuçlar alındığı literatürde bildirilmiştir (6,7,10). Literatürde medikal tedaviye yanıtızsız olgularda tonsillektomi ve/veya adenoidektomi önerilmektedir (3,7,8,11,16). Olguların medikal tedaviden yarar görmeleri nedeniyle alternatif tedavilere ihtiyaç duyulmadı.

SONUÇ

Bu çalışmada PFAPA sendromu tanısı koyulan beş olgu ile ilgili veriler paylaşılmıştır. Tekrarlayan ateş yakınması ile başvuran olgularda iyi bir anemnez ve fizik muayene ile PFAPA sendromu tanısı koyulabilir. Çalışmamızda tüm olgularda steroid tedavisine yanıt alınması bu tedavi ile gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 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(1):155-9.
- Keleş S, Özdemir C, Bahçeciler NN, Barlan IB. Periyodik Ateş Sendromları. *Güncel Pediatri* 2007;5(9):57-61.
- Padeh S, Berkun Y. Auto-inflammatory fever syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33 (3):585-623.
- Brown KL, Wekell P, Osla V, Sundqvist M, Sävman K, Fasth A, et al. Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *BMC Pediatr* 2010;6:10:65
- Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Caorsi R, Brisca G, Malattia C, et al. Diagnosis and Management of Autoinflammatory Diseases in Childhood. *J Clin Immunol* 2008;28 Suppl 1: S73-S83.
- Zengin A, Kılıç SŞ. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenit Sendromu (PFAPA Sendromu). *Güncel Pediatri* 2009;7(3):147-50.
- Pinto A, Lindemeyer GR, Sollecito TP. The PFAPA syndrome in oral medicine: differential diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(1):35-9.
- Gedalia A. Hereditary Periodic Fever Syndromes. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007:1029-33.
- Miller LC, Sisson B, Tucker LB, Schaller JG. Prolonged fevers of unknown origin in children: patterns of presentation and outcome. *J Pediatr* 1996;129(3):419-23.
- Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135(1):15-21.
- Padeh S, Breznik N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135(1):98-101.
- Stojanov S, Hoffmann F, Kéry 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.
- Yoshihara T, Imamura T, Yokoi K, Shibata M, Kano G, Osone S, et al. Potential use of procalcitonin concentrations as a diagnostic marker of the PFAPA syndrome. *Eur J Pediatr* 2007;166(6):621-2.
- Yoshihara T, Imamura T, Yokoi K, Shibata M, Kano G, Osone S, et al. Potential use of procalcitonin concentrations as a diagnostic marker of the PFAPA syndrome. *Eur J Pediatr* 2007;166(6):621-2.
- Atas B, Caksen H, Arslan S, Tuncer O, Kirimi E, Odabas D. PFAPA syndrome mimicking familial Mediterranean fever: report of a Turkish child. *J Emerg Med* 2003;25(4): 383-5.
- 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):434-5.