

Periyodik Ateş Sendromları Periodic Fever Syndromes

Öz

Periyodik ateş sendromları tanı ve tedavi açısından hekimleri zorlayan heterojen bir grup hastalıkları tanımlamak için kullanılan bir deyimdir. Bu yazıda hiperimmünoglobülin D sendromu, tümör nekroz faktör reseptör-1 periyodik sendromu, periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit sendromu ve Kriyoprin-ilişkili periyodik sendromları ve diğerleri, klinik, tanı, patogenez ve tedavi yaklaşımları açısından kısaca gözden geçirilmektedir.

Abstract

The periodic syndromes represent a heterogeneous group of disorders that can be very difficult for practicing physicians to diagnosis and treat. This article presents an orderly approach to hyperimmunoglobulin D syndrome; tumor necrosis factor receptor-1 periodic syndrome; periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome; and cryopyrin-associated periodic syndromes and others by highlighting the disease presentation, diagnosis, pathogenesis, and treatment.

Periyodik ateş sendromları, dar anlamda düzenli periyodisite gösteren (siklik nötropeni ve periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati (PFAPA)) ateş sendromlarını veya daha geniş anlamda kesin bir periyodik patern göstermeyen; ancak reküran ateş epizotları ile seyreden hastalıkları (Ailevi Akdeniz ateşi, Hiberian ateşi, Tümör nekroz faktör reseptör-ilişkili periyodik sendrom (Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome=TRAPS), hiperigd sendromu, Muckle-Wells sendromu) kapsamaktadır.

Bu tablolar doğal bağışıklık sisteminin doğumsal bir bozukluğu sonucu gelişen otoinflamatuvar hastalıklardır. Enfeksiyon veya otoimmün reaksiyon (otoantikolar veya otoreaktif T lenfositleri saptanamaz) yokluğunda gelişen tekrarlayan ateş epizotları ile karakterizedirler.

Doğal bağışıklık sistemi birçok mikroorganizmaya karşı vücudun ilk yanıtını oluşturur ve bu sırada Toll-like reseptörler gibi birçok virus ve bakteride ortak ekspre-

Prof. Dr. Ayper SOMER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp
Fakültesi Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp
Fakültesi Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı
Fatih / İstanbul

Tel/phone: +90 0212 414 20 00

mail: ayper.somer@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Periyodik ateş, hiperimmünglobülin D, PFAPA sendromu.

Keywords:

Periodic fever, hyperimmunoglobulin D, PFAPA syndrome.

Geliş Tarihi - Received

05/12/2017

Kabul Tarihi - Accepted

25/10/2017

se edilen ve “patojen-ilişkili moleküler patern” (PAMPs) olarak adlandırılan sınırlı sayıdaki molekülü tanıyan “patern tanıyıcı reseptörleri” (PRRs) kullanır. Bu patern tanıyıcı reseptörler hücre içi proteinleri aktive ederek inflamasyonu uyarırlar. Hücre içi sensörler olarak da adlandırılan bu proteinler ise nükleer-faktör- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), hücre apoptozisi ve interlökin-1 β 'yi (IL-1 β) regüle eder. Hücre içi proteinlerindeki mutasyonlar IL-1 β yapımında ve salınımında artışa ve buna bağlı gelişen semptom ve bulgulara neden olmaktadır.

En sık saptanan kalıtsal periyodik ateş hastalıkları; Ailevi Akdeniz Ateşi, Tümör nekroz faktör reseptör-ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) ve hiperimmünoglobulin D sendromudur (HIDS) (Tablo 1). Kriyoprin-ilişkili periyodik sendromlar (cryopyrin-associated periodic syndrome=CAPS) ise Muckle-Wells sendromu (MWS), ailevi soğuk otoinflamatuvar sendromu (Familial cold autoinflammatory syndrome=FCAS) (diğer adı ailevi soğuk ürtikeri) ve kronik infantil nörolojik kütanöz ve artiküler hastalığıdır (Chronic infantile neurologic cutaneous and articular=CINCA) (diğer adı neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık= Neonatal-onset multisystem inflammatory disease=NOMID). Bu gruba yakın zamanda piyojenik artrit, piyoderma gangrenosum ve akne (PAPA) hastalığı ve Blau sendromu (familiyal sistemik juvenil granulomatozis olarak da bilinir) eklenmiştir. HIDS'de çok nadir olmakla birlikte tüm ailevi periyodik ateş tablolarının en önemli ve sık komplikasyonu sekonder amiloidoz gelişimidir. Ailevi Akdeniz Ateşi ve HIDS otozomal resesif hastalıklar iken TRAPS, PAPA ve Blau sendromu otozomal dominant kalıtım göstermektedir. Bir diğer periyodik ateş hastalığı PFAPA sendromudur ancak bu tablonun otoinflamatuvar bir sendrom olduğu kesin değildir. Periyodik ateş tabloları içinde yer almayan diğer otoinflamatuvar hastalıklar Crohn hastalığı, Behçet hastalığı, erken-başlangıçlı çocukluk sarkoidozu, sistemik juvenil idiyopatik artrit ve kronik reküran mültifokal osteomyelittir (Majeed sendromu).

Periyodik ateş sendromlarının prototipi ve en sık rastlanılanı olan Ailevi Akdeniz Ateşi bir sonraki bölümlerde ayrıntılı olarak ele alındığından burada bahsedilmeyecektir.

Hiperimmünoglobülin D Sendromu (HIDS): Bu hastalık otozomal resesif geçiş gösteren bir periyodik ateş nedenidir. Özellikle Danimarka ve Fransa kökenli ailelerde görülür. 12.kromozomun 12q24 bölgesinde bulunan mevalonat kinaz (MVK) genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişmektedir. Bu enzim kolesterol ve isopreno-

id sentez yolağında yer almaktadır. İsooprenoidin son ürünlerinin yapımının durmasının IL-1 β yapımını arttırdığı ve bu yüzden inflamasyon ve ateşin geliştiği düşünülmektedir. HIDS hastalarında MVK enzim aktivitesi %1-8 arasındadır. Bu enzimin tam eksikliğinde ise mevalonik asidüri olarak adlandırılan ve ağır mental gerilik, ataksi, miyopati, katarakt ve tartı alamama bulguları ile karakterize farklı bir klinik tablo gelişmektedir. Bu hastalıkta MVK enzim aktivitesi saptanamayacak düzeydedir. MVK geninde 100'den fazla mutasyon bildirilmektedir. En sık saptanan mutasyonlar Dutch kökenli olan V3771'dir.

Hastalık sıklıkla yaşamın ilk yılında başlar. Tekrarlayan, 3-7 gün süren ateş epizotları vardır. Beraberinde karın ağrısı, ishal, bulantı ve kusma sıktır. Diğer klinik bulgular arasında servikal lenfadenopati, döküntü, aftöz ülserler, simetrik poliartrit veya oligo artrit veya artralji ve nadiren splenomegali yer almaktadır. Bazı vakalarda ataklar haftalarca sürebilir. Ataklar sırasında lökositoz, akut faz reaktanlarında ve inflamatuvar sitokinlerde artış saptanır.

HIDS zor tanı konulan bir hastalıktır ve tanı semptomların başlangıcından 10 sene sonrası konabilmektedir. Aynı ay içinde ölçülen 2 ayı serum IgD düzeyinin yüksek olması (>100 mU/mL) HIDS tanısını destekleyen bir bulgudur ve vakaların %80'inden fazlasında mevcuttur. Ancak küçük çocuklarda IgD düzeyleri normal de olabilir. Benzer şekilde başka otoinflamatuvar hastalıklarda da yüksek IgD düzeyleri saptanabilmektedir. Tanıda diğer bir bulgu da ataklar arasında idrarda mevalonik asid düzeyinde artışın saptanmasıdır. HIDS semptomları yıllar boyunca sebat etmekle birlikte zamanla şiddeti azalmaktadır. Ailevi Akdeniz Ateşi ve TRAPS hastalarından farklı olarak amiloidoz gelişimi de son derece nadirdir. Bu durumun nedeni açıklanamamaktadır. Diğer nadir komplikasyonlar arasında eklem kontraktürleri ve abdominal yapışıklıklar yer almaktadır.

Özgün bir tedavisi yoktur. Buna karşın kolşisin, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar ve glukokortikoidler ile tedavi birçok vakada semptomlarda gerileme sağlamaktadır. Bazı vakalarda IL-1 reseptör antagonisti (anakinra) ve TNF- α (etanercept) ile yanıt alındığı bildirilmektedir. Simvastatin tedavisi de bir hasta grubunda başarılı bulunmuştur. Kemik iliği nakli ile düzelen bir vaka da vardır.

Tümör Nekroz Faktör (TNF) Reseptör-İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS): TRAPS otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal periyodik ateş nedeni olup erişilebilen TNF reseptör geni A1'daki (TNFRSF1A) mutas-

Tablo 1. Kalıtsal Periyodik Ateş tabloları ve klinik özellikleri.

Klinik Özellikler	AAA	FCAS	MWS	CINCA/ NOMID	TRAPS	HIDS.
Atak süresi	12-72 st	dakikalar-24 st	1-3 gün	Devamlı	Sıkça>7 gün	3-7 gün
Deri bulguları	Erizipeloid eritem	Soğuk ürtikeri benzeri döküntü	Ürtiker	Ürtiker	Gezici maküler döküntü, miyalji ile birlikte	Gövde, ekstremitelerde gezici olmayan makülopapüler döküntü, ürtiker
Abdominal bulgular	Peritonit, kabızlık> ishal	Bulantı	Bazen karın ağrısı	Nadir	Peritonit, ishal veya kabızlık	Şiddetli ağrı, kusma, ishal >kabızlık, nadiren peritonit
Plevral, perikardiyal tutulum	Sıklıkla plörezi	Görülmez	Nadir	Nadir	Plörezi, perikardit	Nadir
Artrit	Monoartrit, bazen uzayan, diz veya kalça	Poliartralji	Poliartralji, oligoartrit, büyük eklemler	Eklemlerde erizipel, kontraktürler, aralıklı veya kronik artritler	Artralji, monoartrit veya pauci artrit, geniş eklemler	Sistemik poliartrit, artralji
Göz tutulumu	Nadir	Konjunktivit	Konjunktivit, episklerit	Konjunktivit, Üveit, görme kaybı	konjunktivit, periorbital ödem	Nadir
Nörolojik Bulgular	Baş ağrısı, aseptik menenjit	Baş ağrısı	Sensorinöral sağırılık	Baş ağrısı, sağırılık, aseptik menenjit, mental retardasyon	Nadir	Baş ağrısı
Lenf bezleri Dalak	Splenomegali > lenfadenopati	Görülmez	Nadir	Adenopati, hepatosplenomegali	Splenomegali > lenfadenopati	Servikal adenopati
Vaskülit	Henoch-Schoenlein purpurası, poliarteritis nodosa	Görülmez	Görülmez	Bazen	Henoch-Schoenlein purpurası, lenfosittik vaskülit	Kütanöz vaskülit, nadiren Henoch-Schoenlein purpurası,
Amiloidoz	MEFV ve SAA genotiplerine bağlı risk, aile öyküsü, cinsiyet, tedavi uyumu	Nadir	%25 sıklıkta	Adolesan dönemine erişen vakaların bir kısmında	%10 sıklıkta	Nadir
Protein	Pirin	Kriyopirin	Kriyopirin	Kriyopirin	Tümör nekroz faktör reseptör 1a	Mevalonat kinaz
Kalıtım	Otozomal resesif	Otozomal dominant	Otozomal dominant	Otozomal dominant	Otozomal dominant	Otozomal resesif

yon sonucu gelişir. Bu hastalık daha önceleri ailevi Hi-berian ateşi, ailevi periyodik ateş veya otozomal dominant reküran ateş gibi farklı adlar ile de anılmaktaydı. Bu nadir hastalık özellikle İrlanda ve İskoç kökenli ailelerde görülmekle birlikte son yıllarda Afrika kökenli Amerikalılar, Japonlar, Porto Rikolular ve Finlandiyalılar gibi çok farklı etnik kökenlerde de bildirilmektedir. Hastalık

geni 12.kromozomun 12p13 bölgesinde bulunur ve TNF reseptör proteininin 1A tipini (TNFR1) kodlar. Bu gendeki mutasyon hücre yüzeyindeki TNFR1 molekülünde bir bozukluğa neden olur ve bunun sonucunda TNF- α nötralize edilemez. Bu gende 50'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Özellikle bu mutasyonlardan sistein aminoasitlerini ilgilendirenlerin daha yüksek penetrans gösterdiği,

daha ağır klinik seyir ve yüksek sekonder amiloidoz ile birlikte olduğu bildirilmektedir.

Hastalık kısa, aralıklı ateşli dönemlerle karakterizedir. Ateş 4-6 gün sürer ve şiddetli karın ağrısı, bulantı ve kusma ile birlikte. Oligoartrit, miyalji, döküntü, konjunktivit ve tek taraflı periorbital ödem sıktır. Artralji ise daha nadirdir. Akut TRAPS atakları Ailevi Akdeniz Ateşi epizotlarından biraz daha uzun sürer ve 3 haftaya kadar uzayabilir. Hastaların %25'inde gen mutasyon tipine ve atak süresine bağlı olarak amiloidoz gelişebilir. Amiloidoz birçok organı etkilemekle birlikte karaciğer ve böbrek tutulumu yoğundur ve bu organların yetersizliği şle sonuçlanır. Akut faz reaktanlarında artış olabilir. Eriyebilen TNF reseptör tip 1A düzeylerinde düşüş saptanırken TNF düzeylerindeki artış tipiktir.

Kolşisin TRAPS ataklarında ve amiloidoz gelişimini önlemede etkisizdir. Prednizon (1 mg/kg; maksimal 20 mg/doz) tedavisi atak uzunluğunun ve şiddetinin azaltılmasında etkilidir. Rekombinan TNF-reseptör füzyon proteini olan etanercept tedavisi (25 mg SC, haftada 2 kez), atakların sıklığını, süresini ve şiddetini azaltır. Etanercept aynı zamanda steroid kullanımını da azaltır ve amiloidoz gelişimini önler. Buna karşın hastaların hepsinde beklenen yanıt alınamayabilir. IL-1 reseptör antagonisti (anakinra) de TRAPS tedavisinde etkili bulunmuştur.

Muckle-Wells Sendromu (MWS), Familial Soğuk Otoinflamatuvar Sendromu (FCAS) ve Kronik İnfan-til Nörolojik Kütanöz ve Artiküler hastalık (CINCA): Birbirinden farklı bu 3 hastalık otozomal dominant kalımlı olup 1.kromozomun 1q44 bölgesinde bulunan soğuk-ilişkili anti-inflamatuvar sendromu geninde (CISA1) gelişen mutasyonlara bağlıdır. Bu gen pirin ile birçok bölgesinde benzerlik gösteren kriyopirin proteinini kodlamaktadır. Bu protein soğuk ürtikeri ile ilişkili olduğu için kriyopirin adını almıştır. CISA1 geninde 50'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Pirine benzer şekilde kriyopirin de polimorf nüveli lökositler ve monositlerde bulunur ve ASC olarak adlandırılan bir adaptör proteinini aktifler. Ailevi Akdeniz Ateşinde olduğu gibi kriyopirin mutasyonları IL-1 β düzeylerinde artışa neden olur ve bu durum farklı klinik tabloların gelişmesinden sorumludur. Her 3 hastalık da ürtikeryal döküntü, artralji, artrit, göz tutulumu ve amiloidoz gelişimi ile karakterize periyodik febril ataklarla seyredir. Deri döküntüleri klasik ürtikeryal histopatolojik bulgular ile ayırt edilebilmektedir. Bu vakalarda perivasküler alanda mast hücreleri yerine polimorfonükleer lökosit infiltrasyonlarının görülmesi ti-

piktir. FCAS'da otoinflamatuvar ataklar yaygın soğuk temasından 8 saat sonra başlar. Tipik olarak lokalize soğuk teması semptomları tetiklememektedir. Eklem bulguları poliartralji (el, diz ve bilekler) şeklinde olup vakaların %90'ında vardır. MWS ve CINCA ise ilerleyici sensorinöral işitme kaybı, optik sinir tutulumu ve kronik aseptik menenjit ile birlikte. CINCA daha şiddetli seyredir ve tipik olarak yenidoğan döneminde başlayan deri döküntüsü, nörolojik tutulum ve özellikle dizleri tutan destrüktif, major malformasyon ve sakatlıkla sonuçlanan artropati ile seyredir.

Bu hastalıkların bilinen tedavisi yoktur. Kolşisin, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar ve glukokortikoidler kısmi düzelme sağlayabilir. Rekombinan IL-1 reseptör antagonisti olan anakinraya belirgin yanıt gösteren vakalar bildirilmektedir. Anakinra özellikle görme ve işitmeyi düzeltmede yararlıdır. Bazı vakalarda 6 aylık tedavi sonrası amiloidozda gerilemeye neden olduğu bildirilmektedir.

IL-1 reseptör antagonisti eksikliği püstüler döküntü, inflamasyon ve steril multifokal osteomyelit ile seyreden bir otoinflamatuvar sendroma neden olmaktadır. Bu vakalarda kaburgalarda genişleme, periostal elevasyon, osteopeni gelişimi genellikle 1 yaşın altındaki vakalarda bildirilmektedir. Anakinra tedavisi ilk seçenektir.

Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenozum ve Akne (PAPA) ve Blau sendromu: Pirin fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması ve özellikle diğer proteinlerle etkileşimlerinin belirlenmesi diğer iki klinik tablonun PAPA ve Blau sendromunun da keşfedilmesine neden olmuştur. PAPA sendromu otozomal dominant bir hastalık olup kromozom 15'in 15q24 lokusunda bulunan adaptör protein prolin serin treonin fosfataz-interacting proteinini (PSTPIP1) kodlayan gendeki mutasyonlar sonucu gelişmektedir. Piyoderma gangrenozum ve deride ülserasyonlara neden olan ciddi kistik akneler ekstremitelerde yaygındır ve travma ile tetiklenmektedir. Gelişen artritler ise tipik olarak sterildir ve sinovyal sıvı nötrofilden zengindir.

Blau sendromu ise nadir bir otozomal dominant hastalık olup erken başlangıçlı granülomatöz artrit, üveit, döküntü ve parmaklarda fleksiyon kontraktürleri ile seyredir. Hastalık 16.kromozomun 16q12 bölgesinde yer alan CARD15 (caspase-recruitment domain 15 protein) veya diğer adıyla NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2 protein) proteinin kodlayan gendeki mutasyonlar sonucu gelişmektedir. PAPA ve Blau sendromunda ateş major bir bulgu olmamakla birlikte bu tab-

lolar ailevi periyodik ateş sendromları ailesinin yeni saptanmış hastalıkları olarak ele alınmaktadır.

Siklik Nötropeni: Siklik nötropeni beş yaş altı çocuklarda görülür ve 19p13.3 bölgesindeki nötrofil elastaz genindeki mutasyon sonucu gelişir. Otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Hastalık kemik iliğinde miyeloid seride maturasyon duraksaması ile karakterizedir. Nötropeni ve ateş eşlik eder. Ateş epizotları oldukça düzenlidir ve 21 gün arayla gelir, 3-5 gün kadar sürer. Ataklar sırasında nötrofil sayısı 500 hücre/mm³ altına iner (sıklıkla <200 hücre/mm³). Hastalık yaklaşık 100 yıl önce tanımlanmıştır. Granülosit koloni stimülan faktöre yanıt vermesi 1989 yılında, nötrofil elastazı kodlayan ELA2 genindeki mutasyon sonucu geliştiği ise 1999 yılında bildirilmiştir.

Siklik nötropeni tanısı sıklıkla erken çocukluk döneminde konmaktadır. Hastalığın major bulguları ateş ataklarının bir saat dakikliğinde tekrarlaması ve beraberinde farenjit, ağız ülserleri ve lenfadenopatinin olmasıdır. Nötropeni ya ateşli dönemin hemen öncesinde veya ateşli dönemde görülür. Bazı vakalar minor travma sonrası gelişen tekrarlayan bakteriyel selülitler sonucu tanı almaktadır. Periodontit ve gingivitis ön plandadır ve genellikle ateşli dönemi izleyen ikinci haftada gelişirler. Ağız ülserleri PFAPA sendromunun aksine daha derindir, ağrılıdır ve daha uzun sürelidir. Pedodontal hastalık çocukluk çağına geçici dişlerinin kaybına neden olabilir. Ateş PFAPA veya Hiper IgD sendromundaki kadar yüksek ve dirençli değildir. Nötropenik dönemlerde enfeksiyöz komplikasyonlar görülebilir. Rekürren bakteriyel enfeksiyonlar (selülit, otitis media, farenjit) siklik nötropenin diğer periyodik otoinflamatuvar hastalıklardan ayırt edilmesine yardımcıdır. Bazı hastalarda göreceli olarak daha hafif bakteriyel enfeksiyonlar görülürken diğerlerinde spontan bakteriyel peritonit, nötropenik epizodlarda yaşamı tehdit eden gram-negatif veya Clostridium septisemisi veya septik şok ile sonuçlanan ileokolonik ülserasyonlar gelişebilmektedir. Hastalar oral ülserasyonların tekrarlamasına rağmen ataklar arasında son derece iyidirler.

Nötropenik dönemde periferik kan nötrofil düzeyi 3-5 gün süreyle 200 hücre/mm³'ün altına inmektedir. Daha sonra yavaşça artış gösterir ve 2000 hücre/mm³ düzeylerine kadar çıkar. Nötropeni sırasında ateş, stomatit ve lenfadenopati ortaya çıkar ve nötropeni periferik tipik olarak immatür miyelosit hücrelerinin çıkması ile düzeyler. Saat dakikliğinde periyodik ateş atakları olan veya bu

hastalıkla ilgili herhangi bir bulgusu veya aile öyküsü olan çocuklarda iyilik dönemlerinde bir sonraki ateş atağına kadar haftada 2 kez nötrofil sayısına bakılmalıdır. Tanı ateşli dönemlerde nötropenin gösterilmesi ve genetik analiz ile konur. Kalıtım otozomal dominant olmakla birlikte bulgular bazı vakalarda hafif olabilir ve ailedeki diğer vakalar gözden kaçabilir.

Rekombinan granülosit koloni stimülan faktörün (G-CSF) günlük ve subkutan olarak uygulanması siklik nötropeni tedavisinde ana yaklaşımdır. G-CSF'in hücre içi sinyalleri etkilemesinin yanı sıra nötrofil yapımını da uyardığı düşünülmektedir. G-CSF'in yan etkileri osteopeni ve osteoporozdur ve bu aşamada bifosfonat tedavisinin yardımcı olduğu konusunda veriler vardır.

Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit (PFAPA) Sendromu: Diğer bir periyodik ateş sendromu olan PFAPA veya diğer adıyla Marshall sendromu periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit atakları ile karakterizedir. Hastalık ilk kez 1987 yılında tanımlanmıştır. PFAPA sporadik olarak görülür ve etnik özellik göstermez. Semptomlar 2-5 yaş civarında başlar ve tekrarlayan ateş, halsizlik, eksüdatif görünümlü ancak kültür negatif tonsillit, servikal lenfadenopati, aftöz ülserler ve daha nadir olarak başağrısı, karın ağrısı ve artralji atakları ile karakterizedir. Epizotlar 4-6 gün sürer, antipiretik veya antibiyotik tedavisine yanıt vermez ve genellikle yılda 8-12 epizot sıklığında görülür. Ataklar sırasında hafif hepatosplenomegali, hafif lökositoz ve akut-faz reaktanlarında artış olabilir. Zaman içinde atakların hem sıklığında hem de şiddetinde azalma görülür.

PFAPA sendromunun etioloji ve patogenezi bilinmemektedir. Bu sendromun enfeksiyöz veya immunogenetik bir disregülasyon sonucu mu geliştiği de net değildir. Klinik deneyimler non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların veya asetaminofen gibi antipiretiklerin PFAPA sendromunun klinik bulgularını kontrol etmekte yetersiz olduğunu göstermektedir. Hastaların büyük kısmı tek doz prednisone (1-2 mg/kg) veya betametazon (0.3mg/kg) tedavisine dramatik yanıt vermekte ve semptomlar 24 saat içinde tamamen gerilemektedir. Ek olarak, simetidin (20-40 mg/kg/gün, 3-4 dozda) tedavisinin 6 aylık kullanım sonrası uzamış bir remisyon sağladığı gösterilmiştir. Bazı vakalarda ise tonsillektomi sonrası tam rezolüsyon sağlanmaktadır. Hasta çocuklarda normal büyüme gerçekleşir ve 4-8 sene sonra uzun süreli sekel gelişmeden spontan rezolüsyon bildirilmektedir. Buna karşın PFAPA sendromu ile izlenen bir hastaya 22 yaşında TRAPS tanısı konduğu da unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD008669.
2. Frenkel J, Houten SM, Waterham HR, et al. Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinemia D. *Rheumatology* 2001; 40: 579-84.
3. Gedalia A. Hereditary Periodic Fever Syndromes. In: Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2011: 855-860.e1.
4. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *N Eng J Med* 2006; 355: 581-92.
5. Grateau G. Clinical and genetic aspects of hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology* 2004; 43: 410-5.
6. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, et al. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 607-12.
7. Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC. Neutrophil elastase mutations define a 21-day biological clock in cyclic hematopoiesis. *Nat Gen* 1999; 23: 433-6.
8. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): Emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine* 2002; 81: 349-68.
9. Lierl M. Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist. *Allergy* 2007; 62: 1349-58.
10. Long SS, Edwards KM. Prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: In: Long SS, Pickering LK, Grober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders 2012: 117-27.e4.
11. Marcuzzi A, Piscianz E, Kleiner G, et al. Clinical genetic testing of periodic fever syndromes. *BioMed Research International* 2013; Article ID 501305; 1-8.
12. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amiloidosis: a new heredo-familial syndrome. *QJM* 1962; 31: 235.
13. Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011; 159: 958-64.