

Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenit Sendromu (PFAPA Sendromu)

Periodic Fever Accompanied by Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome (PFAPA Syndrome)

Aysel Zengin, Sara Şebnem Kılıç*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Bursa

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı
Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Sara Şebnem Kılıç
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı
16059 Görükle, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 295 04 18
Faks: +90 224 442 81 43
E-posta: sebnemk@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 03.04.2009

Kabul Tarihi/Accepted: 27.08.2009

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

ÖZET

PFAPA sendromu etyolojisi bilinmeyen, ani başlayan yüksek ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati atakları ile seyreden ve tekrarlayıcı özellik gösteren bir hastalıktır. Genellikle beş yaşından küçüklerde ve erkeklerde daha sık görülen bu sendrom selim seyirlidir. Uzun dönemde sekel gelişmez. Klinik tablo oldukça iyi tanımlanmasına karşın hastalığa özgü laboratuvar bulgularının olmaması tanıyı güçleştirmektedir. Tedavide steroid ve bazı vakalarda tonsillektomi uygulanmaktadır. (*Güncel Pediatri 2009; 7: 147-50*)

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

SUMMARY

PFAPA syndrome is a chronic disease of unknown etiology characterized by sudden onset of high fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenopathy. This syndrome, which usually observes under 5 years of age and common in boys, has a benign course and with no long-term sequelae. Although clinical findings are clear enough, as there is no specific test for these diseases, it is sometimes hard to diagnose. Treatment options; steroid therapy and sometimes tonsillectomy. (*Journal of Current Pediatrics 2009; 7: 147-50*)

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

Giriş

PFAPA sendromu periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenitin eşlik ettiği tekrarlayıcı yüksek ateş atakları ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen bir klinik antitedir. İlk olarak 1987 yılında Marshall ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra bu tablo 1989 yılında sendroma adını veren İngilizce "Periodic Fever", "Aphthous Stomatitis", "Pharyngitis", "Adenitis" kelimelerinin baş harflerinden türetilen isimle anılmıştır (1).

Çocuklarda nedeni bilinmeyen ateşin ayırıcı tanısında Ailesel Akdeniz Ateşinin de içinde bulunduğu periyodik ateş sendromları göz önüne alınmalıdır. PFAPA sendromu için spesifik laboratuvar testleri olmadığından, enfeksiyon gibi ateşin diğer olası nedenleri ekarte edildikten sonra klinik olarak tanı alır.

Ortalama 5 gün (3-6 gün) süren ve 3-6 haftada bir tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, af-

töz stomatit ve yüksek ateş (38-41°C) ataklarıyla kendini gösterir (2-3). Ateş ataklarının genellikle düzenli görülmesi nedeniyle, çoğu zaman aile bir sonraki atağın ne zaman ortaya çıkacağını tahmin edebilir (5).

Patofizyoloji

Etyolojide viral ve otoimmün mekanizmalar ileri sürülmele beraber, kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir (1,4,6). Hastalığın oluş mekanizmasında sitokin regülasyon bozukluklarından şüphelenilmektedir. Ataklar sırasında TNF-alfa, IFN-gama ve IL-6 seviyelerinde artış olması inflamasyon durumun yansıtmaktadır (1,5). Oral lezyonların patogeneğinde lokal olarak dokuda artmış bulunan IL-2, IL-6 ve IL-10 gibi sitokinlerin rolü olabilir (7). PFAPA sendromunda enfeksiyon ajanlarının antijenlerine ya da epitoplara karşı immünolojik cevapta beklenmeyen aşırı bir yanıt olabileceği öne sürülmüştür (6). Ya-

pılan çalışmalarda IFN- γ ve IL-2 üretimi sağlıklı çocuklara oranla anlamlı yüksek bulunmuştur. Asemptomatik dönemde, serum IL-1 β , IL-6, TNF-alfa ve IL-12p70 kontrolle göre önemli ölçüde artmıştır. Anti-inflamatuar IL-4, IL-10 gibi sitokinlerin serum düzeyi ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur. Febril ataklar arasında bile pro-inflamatuar sitokinlerde gözlenen bu artış, sürekli pro-inflamatuar sitokin salınımı ve azalmış bir anti-inflamatuar yanıt nedeniyle PFAPA sendromunda immün sistemde bir disregülasyon olduğunu düşündürmektedir (8). Steroidlerin ateş ataklarını giderebilmesi nedeniyle hastalığın inflammatuar süreç sonucunda ortaya çıktığı savını destekler. Hastalığa yol açması olası genin saptanması amacı ile yapılan tüm genetik çalışmalar sonuçsuz kalmıştır. Yalnızca İsrail’de yapılan bir çalışmada PFAPA’lı hastalarda MEFV geninde heterozigot mutasyonların yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (9).

PFAPA’lı çocuklar ile ilgili önemli bir veri de ailesel geçişin olmamasıdır. Tıp kaynakçasında nadiren kardeş olgular bildirilse de tam bir ailesel geçiş gösterilememiştir (10).

Klinik

PFAPA sendromunda, ateş her epizotta bulunmakla birlikte diğer üç bulgu olan farenjit, aftöz stomatit ve servikal lenfadenopati aynı epizotta görülmeyebilir. Literatürde ateş dışında en sık görülen bulgunun servikal lenfadenopati (%88) olduğu, bunu farenjit (%72) ve aftöz stomatitin (%70) izlediği bildirilmiştir. Ateş atakları aniden ortaya çıkar. Sıklıkla da ateş düşürücü ve antibiyotik tedavilerine yanıtıdır. Ateş çoğunlukla 39°C derecenin üzerindedir. Kısa süreli düşüşler olsa da genellikle hep yüksek kalır. PFAPA hastalığına ait en önemli bulgulardan birisi de ateşin yüksek olmasına karşın çocuğun genel durumunun çoğunlukla bozulmamasıdır. Bu bulgu hastalığın enfeksiyonlarla ayırıcı tanısının yapılmasında oldukça yararlıdır. Ateş ortalama 3-5 günlük süreden sonra kendiliğinden düşer. Hastalığın tek geçici tedavi yöntemi olan kortikosteroidlerin uygulamasını izleyen 3-4 saat içinde ateş hızla düşer ve kaybolur. Bir sonraki атаğa dek ateş normal düzeylerde kalır (5). Atak sırasında hastaların tümünde boynun her iki tarafında zincir şeklinde yer alan ağrılı ve iri lenfadenopatiler görülür. Lenfadenopatiler çenenin hemen altından başlar ve ön servikal zincir boyunca yayılır. Servikal bölge dışında vücudun başka yerlerinde lenfadenopati görülmesi bu sendromun bir özelliği değildir (11,12). Hastaların çoğunda tipik bir kriptomatik tonsillit tablosu vardır. Tonsiller genellikle hipertroftiktir. Farenks üzerinde ise belirgin bir farenjit tablosu yer alır. Hastalardan alınan boğaz kültürü ve

hızlı streptokok testleri negatiftir. Hastalardaki tonsillit tablosu kullanılan antibiyotik tedavilerine yanıtıdır, kullanılan kortikosteroid tedavisinin ardından kriptomatik hızla kaybolur (11-12). Aftöz ülser ise en sık gözden kaçan bulgudur. Minör aft karakterinde olup genellikle hafif ağrılıdır ve iz bırakmadan iyileşir (4). Aftöz lezyon, non-keratinize mukozada inflamasyonlu kırmızı sınırı olan oval, beyaz veya sarı renkte oral ülser olarak görülür (13). Diğer belirtiler arasında baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, terleme, titreme, kranial nörit ve nadiren artralji görülebilir. PFAPA’lı çocuklarda artralji ya da miyalji benzeri kas-iskelet sistemine ait yakınmalar görülürken artrrit bulgusuna hiç rastlanmaz (14). Bazı hastalarda hepatosplenomegali de görülebilir. Diğer temel özellik ise ataklar arasında hastanın tamamen sağlıklı olmasıdır (9).

PFAPA sendromunun sıklığı bilinmemekle birlikte sanıldığından daha yaygın olduğu düşünülmektedir. Mevcut kanıtlara göre bu sendromla ilişkili coğrafik veya etnik faktörler saptanmamıştır. Tekrarlayan ateş atakları yıllarca sürebilir, ancak çocuk büyüdükçe bu atakların arası açılmaktadır (5-10). Vakaların çoğu beş yaşın altında olup, erkeklerde daha sık görülmektedir (15). Sendromun bazı çocuklarda kronik olmasına rağmen genellikle 4 ile 8 yıl içinde kendiliğinden iyileşir. Bugüne kadar PFAPA sendromuna bağlı uzun dönem sekel bildirilmemiştir ve bu hastalar yaşları ile uyumlu normal büyüme ve gelişme eğrilerine sahiptir (4-6). Hastalık bazen erişkin dönemine taşınabilir ve erişkinlerde de benzer klinik bulgular ortaya çıkabilir (16).

Şimdiye kadar yayımlanmış en geniş serilerde (Thomas ve Padeh ve ark.’nın çalışması) saptanan klinik bulgular Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. PFAPA sendromunda görülen klinik bulgular

Semptom	Thomas kriterleri (4) (%)	Padeh kriterleri (5) (%)
Ateş	100	100
Tonsillit	72	100
Kıvrıklık	-	100
Servikal lenfadenopati	88	100
Aft	70	68
Baş ağrısı	60	18
Karın ağrısı	49	18
Artralji	79	11
Üşüme hissi	80	-
Öksürme	13	-
Bulantı	32	-
İshal	16	-
Ürtiker	9	-

Laboratuvar

Hastalığa özgü belirli laboratuvar parametreleri bulunmamaktadır. Atak sırasında hafif artmış lökosit sayısı (tipik olarak $<13000 \text{ mm}^3$) ve eritrosit sedimentasyon hızı (genellikle $<60 \text{ mm/saat}$) mevcut iken, ataklar arasında bu tetkikler normale dönmektedir (5). PFAPA sendromu olan çocuklarda febril epizotlar sırasında CRP düzeylerinde artış olması inflamatuvar mekanizmaların sürece dahil olduğunu göstermektedir (17). Hastaların çoğunun tonsillit nedeniyle çalışılan streptokok için yapılan boğaz kültürleri negatiftir (18). Serum IgD ve IgE seviyelerinde hafif artış görülebilir. Ayrıca ayırıcı tanı açısından Ig'ler, IgG alt grupları, antinükleer antikor, C3, lenfosit CD4/CD8 oranı, Epstein-Barr virüs ve adenovirüs serolojisi çalışılmalıdır.

Ayırıcı Tanı

PFAPA'ya özgü spesifik semptomlar olmadığından ve sıklıkla diğer sendromlara benzer klinik bulgular gösterdiğinden PFAPA'nın gerçekten ayrı bir klinik durum olup olmadığı konusunda tartışma söz konusudur. PFAPA tanısı dikkatli bir öyküye ve detaylı muayeneye dayanmalıdır. Yakın takip ciddi bir hastalığın diğer var olan semptomlarının erken süreçte belirlenmesine yardım edecektir.

Ateş çocukluk çağının önemli bir bulgusu olup en sık olarak viral üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında görülebilir (2). Ateşin tekrarladığı ve ayırıcı tanıda enfeksiyonların dışlandığı durumlarda neoplastik ve romatolojik hastalıklar (Behçet Hastalığı, Juvenil Romatoid Artrit); konjenital veya kazanılmış immün yetmezlik hastalıkları (hipogamaglobulinemi, IgG alt grup eksikliği, hiper IgM sendromu, hiper IgE sendromu, siklik nötropeni ve AIDS), çeşitli endokrin ya da metabolik bozukluklarının da bu duruma sebep olabileceği hatırlanmalıdır.

Ateşin belirli zaman aralıklarıyla tekrarladığı ve sebebinin anlaşılamadığı durumlarda periyodik ateş sendromları düşünülmelidir. Genel olarak periyodik ateş sendromlarında tekrarlayan ateşli dönemler arasında en az yedi gün bulunması ve altı aylık bir zaman dilimi içinde en az üç sefer ateşli dönemin görülmesi ortak bulgudur. Ateşsiz ara dönemlerde hasta tamamen asemptomatiktir. Klinik tablo sistemik enflamasyon ataklarıyla karakterizedir (3). Periyodik ateşe neden olan tablolar arasında PFAPA sendromu, Hiperlg D sendromu (HIDS), Tümör nekroz faktörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), Ailesel soğuk ürtikeri (FCU) ve Muckle-Wells sendromu (MWS) ile siklik nötropeni sayılabilir (19).

Tedavi

PFAPA'lı çocuklarda 3-4 günlük atak döneminde yüksek ateş ve diğer klinik bulgular kullanılan antibiyotik tedavisine yanıtıdır. Hastalardaki yüksek ateş seviyesi ateş düşürücü (parasetamol, ibuprofen, asetil salisilik asit) tedavilerden de etkilenmez. Kendiliğinden düzelme genellikle beş gün içinde görülmektedir (3-5). Bununla beraber glukokortikoidler semptomları kontrol etmede oldukça etkilidir. Atağın herhangi bir zamanında verilecek tek doz prednizolon tedavisi (1-2 mg/kg/gün) ya da yarı ömrü daha uzun olan betametazon 0,3 mg/kg/gün kullanımı sonrası 2 ile 4 saatte dramatik olarak klinik düzelme olması tanısal bir kriter olarak kullanılabilir (5). Bazı merkezlerde ise profilaktik olarak simetidin tedavisiyle atak arası süresinin uzatılmasında orta derece başarı sağlanmıştır. İmmunomodulator özelliği de bulunan simetidin supresör T hücrelerini baskıladığı, nötrofil ve eozinofillerin kemotaksisini bozarak etki ettiği düşünülmektedir (20). Ayrıca kolşisinin de atakların arasının açılmasında etkili olduğu bildirilmektedir (21). Tonsillektomiyle de çocukların bazılarında atakların önüne geçilmiş, ancak bütün vakalarda başarı sağlanamamıştır (4,17). Başarı sağlanan vakalarda da PFAPA sendromu kendi kendine gerileme eğilimi taşıdığından, semptomlardaki düzelme cerrahi işleme bağlanmayabilir. Thomas ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki toplumda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde; steroid tedavisi %90, tonsillektomi %75, tonsillektomi ve adenoidektomi %86 oranında başarılı bulunmuştur.

Sonuç

Sonuç olarak tekrarlayan yüksek ateş, aftöz stomatiti lenfadenopatisi olan ve antibiyotik kullanımına rağmen klinik olarak yanıt alınamayan olgularda PFAPA sendromu akla getirilmelidir.

Kaynaklar

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110:43-6.
2. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16:443-69.
3. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135:15-21.
4. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever syndrome in children. *Ped Infect Dis J* 2002; 21:1071-7.

5. Padeh S, Brezniak 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; 135:98-101.
6. Scholl PR. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:563-6.
7. Aridogan BC, Yıldırım M, Baysal, V, Inaloz HS, Baz K, Kaya S. Serum Levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, and IFN-gamma in Behçet's disease. *J Dermatol* 2003; 31:236-9.
8. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr* 2008; 97:1090-2.
9. Dagan E, Gerschoni-Baruh R, Khatib I, Mori A, Brik R. MEFV, TNF1 α , CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int* 2009 Jul 5. [Epub ahead of print]
10. Sampaio ICRM, Rodrigo MJ, Marques JGDPM. Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA syndrome). *Ped Inf Dis J* 2009; 28:254-5.
11. Pinto A, Lindemeyer RG, Sollecito TP. The PFAPA syndrome in oral medicine: differential diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102:35-9.
12. Feder HM. Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:253-6.
13. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003; 33:200-7.
14. Padeh S, Brezniak 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; 135:98-101.
15. Long SS. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA): clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000; 135:1-5.
16. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome in adults. *IMAJ* 2008; 10:358-60.
17. Hernandez-Bou S, Giner M, Plaza AM, Sierra JI, Martin Mateos MA. PFAPA syndrome: with legal to case. *Allergol Immunopathol* 2003; 31:236-9.
18. Kurtaran H, Karadag A, Catal F, Aktas D. PFAPA syndrome: a rare cause of periodic fever. *Turk J Pediatr* 2004; 46:354-6.
19. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:1071-80.
20. Feder HM JR. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:318-21.
21. Leong SC, Karkos PD, Apostolidou MT. Is there a role for the otolaryngologist in PFAPA syndrome? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolarygol* 2006; 70:1841-5.