

# Periyodik Ateş Sendromları

## Periodic Fever Syndromes

Sevgi Keleş\*, Cevdet Özdemir\*, Nerin Nadir Bahçeciler\*\*, Işıl Berat Barlan\*\*\*

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, \*Uzm.Dr., \*\*Doç.Dr., \*\*\*Prof.Dr.

### ÖZET

Çocukluk çağında ateş etyolojisinin tam olarak aydınlatılmadığı durumlarda 'periyodik ateş sendromları' düşünülmelidir. PFAPA sendromu, Hiper IgD sendromu, Tümör nekroz faktörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), Ailesel soğuk ürtikeri, Muckle-Wells sendromu, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ve Siklik Nötropeni bu sendromları oluşturmaktadır. Bu hastalıklar otoimmün etyoloji veya infeksiyon olmadan sistemik inflamasyon ataklarıyla karakterizedir. Tekrarlayan ateş atakları olan bir çocukla karşılaşan hekimlerin bu hastalıklara özgü bazı ipuçlarından yararlanarak tanı koymaları mümkündür. Klinik tablo oldukça iyi tanımlanmasına karşın hastalığa özgü laboratuvar bulgularının olmayışı tanıyı güçleştirmektedir. Bu yazıda bu hastalıklardan bahsedilmektedir. (*Güncel Pediatri 2007; 5: 57-61*)

**Anahtar kelimeler:** Ailesel soğuk ürtikeri, ailevi akdeniz ateşi, hiperIgD, Muckle-Wells, siklik nötropeni, periyodik ateş, PFAPA, TRAPS.

### SUMMARY

When common infectious agents and other causes of fever such as neoplastic and rheumatologic diseases, immune deficiencies, various endocrinologic and metabolic disorders are differentiated, periodic fever syndromes must be brought in mind in recurrent fever attacks of childhood. Among periodic fever syndromes PFAPA, hyper-IgD syndrome, tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), familial cold urticaria, Muckle-Wells syndromes, familial Mediterranean fever and cyclic neutropenia are well described. Although clinical findings are clear enough, as there is no specific test for these diseases, it is sometimes hard to diagnose. Hereby, we reviewed these diseases which may cause recurrent fever attacks in children. (*Güncel Pediatri 2007; 5: 57-61*)

**Key words:** Cyclic neutropenia, familial cold urticaria, familial mediterranean fever, hyperIgD, Muckle-Wells, periodic fever, PFAPA, TRAPS

### Giriş

Ateş çocukluk çağının önemli bir bulgusu olup en sık olarak viral üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında görülebilir (1). Ateşin tekrarladığı ve ayırıcı tanıda enfeksiyonların dışlandığı durumlarda neoplastik ve romatolojik hastalıklar, bağışıklık sistemi yetersizlikleri, çeşitli endokrin ya da metabolik bozuklukların da bu duruma sebep olabileceği hatırlanmalıdır. Ateşin belirli zaman aralıklarıyla tekrarladığı ve sebebinin anlaşılmadığı durumlarda ise '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 (2).

Ateşsiz ara dönemlerde hasta tamamen asemptomatiktir. Klinik tablo sistemik enflamasyon ataklarıyla karakterizedir (1). Periyodik ateşe neden olan tablolar arasında PFAPA sendromu, Hiper Ig 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.

### PFAPA Sendromu (Marshall Sendromu)

PFAPA sendromu ilk olarak 1989 yılında Marshall ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları çok belirgin olmakla birlikte aftöz stomatit, farenjit ve servikal len-

fadenopati eşliğinde ortalama 5 gün (3-6 gün) süren ve 3-6 haftada bir tekrarlayan yüksek ateş (38-41 °C) ataklarıyla karakterizedir (1,2,3). Sendroma adını veren PFAPA İngilizce'deki 'Periodic Fever Aphthous Stomatitis Pharyngitis Adenitis' kelimelerinin baş harflerinden türetilmiştir. Diğer belirtiler arasında baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, terleme, titreme, kas ve kemik ağrıları, kranial nörit ve nadiren artralji görülebilir (1,2,4). Ateş ataklarının genellikle düzenli ortaya çıkması nedeniyle, çoğu zaman aile bir sonraki atağın ne zaman ortaya çıkacağını tahmin edebilir (3). PFAPA sendromu için tanı kriterleri Tablo 1'de belirtilmiştir (1).

PFAPA sendromunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın oluşum mekanizmasında sitokin regülasyonundaki fonksiyon bozukluklarından şüphelenilmektedir. Ataklar sırasında TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve IL-6 seviyelerinde artış olması inflamasyon durumunu yansıtmaktadır (1,5). Kendini sınırlayan bir seyrinin olması nedeniyle, gerçek bir otozomal ya da resesif genetik geçiş olup olmadığı bilinmemektedir (4).

Literatürde ateş dışında en sık görülen bulgunun servikal lenfadenopati (%88) olduğu, bunu farenjit (%72) ve aftöz stomatit (%70) izlediği bildirilmiştir. Servikal bölge dışında vücudun başka yerlerinde lenfadenopati görülmesi bu sendromun bir özelliği değildir. Aftöz ülser en çok gözden kaçan bulgudur. Minör aft karakterindedir, genellikle hafif ağrılıdır ve iz bırakmadan iyileşir (3).

Bu hastaların laboratuvar testlerinde akut faz reaktanlarının (C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) arttığı gözlemlenir. Lökositoz ve periferik yaymada sola kayma görülür. Genellikle hemoglobin düzeyi normaldir. Ataklar arasında ise lökosit sayıları ve sedimentasyon hızı normal seviyelere iner. PFAPA tanısının kesinleştirilmesi için benzer bulgu ve belirtilerle ortaya çıkan siklik nötropeninin ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir.

PFAPA sendromunda aralıklı ateş aylarca sürebilir. Ancak çocuk büyüdükçe ataklar arasındaki süre giderek uzar. Sendrom bazı çocuklarda kronik olmasına rağmen genellikle 4 ile 8 yıl içinde kendiliğinden

iyileşir (3). Bugüne kadar PFAPA sendromuna bağlı uzun dönem sekel bildirilmemiştir (3,4).

PFAPA sendromlu çocuklar genel olarak antipiretiklere ek olarak çoğu zaman antibiyotik tedavisi alıp, birçok laboratuvar tetkiki istenilmiş olarak karışımıza çıkabilirler. Ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra bu çocuklara klinik belirtiler ilk ortaya çıktığında tek doz prednizolon (1-2mg/kg) verildiğinde belirtilerin çarpıcı bir biçimde hemen kaybolduğu görülmüştür (1-3). Bu tedavinin ataklar arasındaki süreyi kısalttığı da bildirilmektedir. Bazı merkezlerde ise profilaktik olarak simetidin tedavisiyle orta derecede başarı sağlanmıştır. İmmunomodulator özelliği de bulunan simetidin supresör T hücrelerini baskılayarak, nötrofil ve eozinofillerin kemotaksisini engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir (6). Tonsillektomiyle çocukların bazılarında atakların önüne geçilmiş, ancak bütün vakalarda başarı sağlanamamıştır (3,4,7).

## Hiper IgD Sendromu (HIDS)

Mevalonat kinaz genindeki mutasyonun neden olduğu otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ve cilt tutulumu hastalığın karakteristik özelliğidir (8). Hiper IgD sendromlu hastaların hemen hepsinde ateş vardır. Hastaların %94'ünde lenfadenopati ve %80'inden fazlasında da ishal görülür. Diğer bulgular baş ağrısı, karın ağrısı, poliartrit, deri döküntüsü ve splenomegalidir. Bu hastalarda deri döküntüsü maküler, makülopapüler, ürtikeryal, nodüler veya nadiren purpurik olabilir (9). Lenfadenopati özellikle servikal yerleşimlidir. Fakat diğer bölgelerde de görülebilir (10). Karın ağrısına periton tutulumunun bulguları eşlik etmez. Büyük eklemleri tutan artrit, artralji hastaların %70-80'inde görülür (1,2,10).

Hiper IgD sendromlu hastaların büyük çoğunluğunda ilk atak sütçocukluğu döneminde başlar. Aşılama (antijen uyarısı sonucunda), travma, fiziksel ve duygusal stres ve enfeksiyonlar atakları tetikler. Atak sıklığı çok değişkendir ve haftada bir ile yılda iki kez arasında değişir. Ataklar genellikle 3 ile 7 gün sürer. Ateş ani başlar ve genellikle 40 °C'nin üstündedir (1,10).

Ataklar sırasında genellikle eritrosit sedimentasyon hızı yükselir. Lökositoz ve periferik yaymada sola kayma görülür. Hiper IgD sendromlu hastalarda genellikle serum IgD düzeyi 100 mg/dL'nin üzerindedir. Ancak serum IgD düzeyinin üç yaşın altındaki bazı çocuklarda normal seviyelerde olduğu bildirilmiştir (2). Bu hastaların yaklaşık %80'inde de ayrıca serum IgA seviyeleri yüksek olarak tespit edilebilir (10). Kesin tanı mevalonat kinaz enzim aktivitesindeki azalmanın gösterilmesi ile konulur. Mevalonat kinazın

**Tablo 1.** PFAPA sendromu için tanı kriterleri

- 1- Beş yaş altında başlayan düzenli aralıklarla tekrarlayan ateşin olması
- 2- Beraberinde ÜSYE semptomları olmaksızın aşağıdakilerden en az birinin olması
  - \*Aftöz stomatit
  - \*Servikal lenfadenit
  - \*Farenjit
3. Ataklar arasında hastanın semptomsuz olması
4. Büyüme ve gelişmenin normal olması
5. Siklik nötropeninin ayırıcı tanıda dışlanmış olması

ürünü olan mevalonik asitin idrarda gösterilmesi de tanıya yardımcı olabilir. Mevalonik asidüride de idrarda bu üründe artış olmaktadır. Mental retardasyon, gelişme geriliği, serebellar ataksi ve dismorfik yüz görünümünün olması ile Hiper IgD sendromundan ayırt edilir (1).

Kolşisin, steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) bazı vakalarda belirtilerin giderilmesinde etkili olabilmektedir (10). Günümüzde anti TNF- $\alpha$ , anti-IL-6 ve lökotrien reseptör antagonistleri tedavide denenmektedir (2). Hiper IgD sendromunda renal tutulum ve amiloidoz riski düşüktür. Literatürde progresif kresentik glomerulonefrit ve son dönem böbrek yetmezliği olan hiper IgD sendromlu bir hasta da bildirilmiştir (11). Ataklar yaşla azalma eğilimi gösterir. Tedavi verilirse bile bu hastalarda prognoz genellikle iyidir.

### **Tümör Nekroz Faktörü (TNF) Reseptörüyle Bağlantılı Periyodik Sendrom (TRAPS)**

TNF reseptörlerini kodlayan genlerde mutasyon sonucu TNF'e karşı artmış enflamatuvar cevap mevcuttur. Otozomal dominant geçiş gösterir. Bir kas grubunda lokalize ağrı ve gerginlikle birlikte tekrarlayan ateş ve belirtilerin gezici özellikte olması ile karakterizedir. Ateş atakları yaklaşık 1 hafta sürer. Gezici eritematöz ya da plak tarzı döküntüler görülebilir (1,2). Laboratuvar bulguları olarak nötrofili ve C-Reaktif protein yüksekliği dikkati çeker. Tanı genellikle TNF reseptörü serum düzeyleri ölçülerek ya da tip-1 TNF reseptörünün ekson 2, 3 ve 4 bölgelerini kapsayan DNA analiziyle mutasyonlar saptanarak konulur (12). TRAPS'ta en ciddi komplikasyon amiloidozdur. Bu komplikasyon oranı kolşisin profilaksisinden önce %37 iken, tedavi ile bu oranının %5'e düştüğü bildirilmektedir (1). Kortikosteroid tedavisi başlangıçta etkilidir. Ancak yanıtın zamanla azalması dozun artırılmasını gerektirir (2). NSAİİ semptomları gidermek için verilebilir (1). Anti TNF- $\alpha$ 'nın etkili olduğu konusunda ise henüz bir fikir birliğine varılamamıştır (13,14).

Bu hastalarda amiloidoz dışında nefrotik sendrom, renal yetmezlik, kardiyak ve santral sinir sistemi tutulumu da bildirilmiştir (1,15).

### **Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)**

FMF tekrarlayan ateş epizodları ve seröz membranların inflamasyonu ile karakterize genetik bir hastalıktır. Akdeniz kökenli etnik gruplarda sık görülmektedir (2). Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır ve FMF geni (MEFV) 16. kromozomun kısa kolunda

lokalize bulunmaktadır. MEFV geninin protein ürünü pyrin/Marenostrin olarak adlandırılmıştır. Pirin, özellikle nötrofillerde, inflamasyonu önler. Fakat mutasyona uğramış pirin inflamasyonu önleyemez ve febril serozal ataklar oluşur (1). Ataklar %86 vakada 10 yaşından önce başlar (16). Ateş genellikle 38°C'nin üzerindedir ve 12-72 saat sürer. Hastaların ataklar arasında şikayetleri yoktur. Ateşe sıklıkla artrit ve karın ağrısı da eşlik eder. Karın ağrısının sebebi steril peritonittir ve akut apandisit düşündürülecek kadar şiddetlidir. Artrit genellikle monoartrit şeklindedir ve alt ekstremitelerdeki büyük eklemleri tutar. Döküntüler erizipel benzeridir ve daha çok alt ekstremitelerin ön yüzünde veya ayakların dorsal yüzünde görülür. Bu hastalarda perikardit veya plevra tutulumu nadirdir (1). FMF için tanı kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu hastalarda ataklar sırasında lökosit sayısı, CRP, sedimentasyon, fibrinojen ve serum amiloid A düzeyleri yükselir. Fakat bu bulgular FMF için özgül değildir (1). Günümüzde artık bir çok merkezde mutasyon analizi yapılmaktadır.

Amiloidoz, tedavi edilmeyen FMF hastalarında çok sıktır. FMF amiloidozunda klinik persistan ağır proteinüri şeklindedir ve nefrotik sendroma, sonunda da son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Kolşisin tedavisi FMF hastalarının %95'inde febril serozal atakların tam veya kısmi olarak engeller. Ayrıca nefropatik amiloidoz gelişimini önler (1,2).

### **Ailesel Soğuk Ürtikeri (Familial Cold Urticaria-FCU) ve Muckle-Wells Sendromu**

Ailesel soğuk ürtikeri soğuğa maruz kalmanın ardından aralıklı döküntü, artralji, ateş ve konjonktivit ataklarıyla karakterizedir. Yağmurlu ve rüzgarlı hava da atakları tetikleyebilir. Genellikle erken bebeklik döneminde bulgular başlar ve ataklar sırasında döküntü ve eklem ağrıları olur. Döküntüler ürtikeri andırır ve kaşıntılıdır. Uzunlardan başlayıp tüm vücuda yayılır. Eklem ağrıları elde, dizde, dirsekte, el ve ayak bileğinde görülebilir. Miyalji, aşırı terleme, baş ağrısı, halsizlik de görülebilir (1,2).

**Tablo 2.** FMF için tanı kriterleri

|   |
|---|
| <b>Major kriterler</b><br>*Tekrarlayan ateş ataklarına peritonit, plörit ve/veya sinovitin eşlik etmesi<br>*Başka bir hastalık olmaksızın AA tipi amiloidozun olması<br>*Kolşisin profilaksisine iyi yanıt alınması |
| <b>Minör kriterler</b><br>*Tekrarlayan ateş<br>*Erizipel benzeri eritem<br>*Birinci dereceden akrabalarda FMF olması  |
| Kesin FMF: 2 major kriter veya 1 major ve iki minör kriter olması<br>Muhtemel FMF: 1 major ve 1 minör kriter olması   |

Muckle-Wells sendromu ürtiker, ilerleyici sağırılık ve amiloidozis üçlüsü ile karakterizedir. Erken çocukluk döneminde, kaşıntı ile başlar, oral ve genital aft benzeri ülserasyonlar, iktiyozis, periodik karın ağrısı, artralji akut febril ataklara eşlik edebilir (2). Ataklar soğuk ile tetiklenebilir (1). Atakların sıklığı ayda bir ile haftada birkaç kez arasında değişir ve 1-3 gün kadar sürer. Eklem tutulumu ailevi soğuk ürtikerine göre daha ağırdır (1) ve yaşamın ileri evrelerinde sensorinöral sağırılık gelişir (2).

Her iki hastalıkta da otozomal dominant geçiş söz konusudur. C1A51 geninde mutasyon tesbit edilmiştir (1,2). Hastalığın ailesel soğuk ürtikeri veya Muckle-Wells sendromu biçiminde oluşumunda dönüştürücü genlerin varlığının belirleyici olabileceği düşünülmektedir (2).

Komplikasyonsuz ailesel soğuk ürtikeri veya Muckle-Wells sendromu düşük doz steroid tedavisine yanıt verebilir. Ancak amiloidozu olan hastalarda genellikle kolşisin ya da immunsupresif ajanlar tedavide kullanılır (1,2).

### Siklik Nötropeni

PFAPA sendromu ile klinik olarak kolayca karışabilir. Ortalama 21 günde bir tekrarlayan ateş, farenjit,

ağızda ülserler, lenfadenopati ve tekrarlayan selülit ile seyredir. Ağrılı servikal lenfadenopati bulunur. Ülserler genellikle derin yerleşimli ve ağrılıdır. Bu hastalarda sinüzit, otit, farenjit ve pnömoni de görülebilir. Nötropeni olmadığı dönemlerde hastalar genellikle semptomsuzdur ve muayeneleri normaldir. Otozomal dominant kalıtılabilir veya nötrofil elastaz (ELA2) geninde mutasyona bağlı sporadik vakalar da bildirilmiştir. Kemik iliğinin öncü hücrelerinin hızlanmış apoptozisi sonucu oluştuğu düşünülmektedir (17,18).

Hastaların periferik kan nötrofil sayısında düzenli dalgalanmalar görülmekte, bu dalgalanma genelde 21 günde bir olmakla birlikte, 14-35 gün arasında değişmektedir. Bu dönemde periferik kan monosit, eozinofil, lenfosit, trombosit ve retikülosit sayılarında da periyodik dalgalanmalar oluşabilmektedir. Dalgalanma döneminde nötrofil sayısı 100-1500/mm<sup>3</sup> arasında seyrederek (<500 /mm<sup>3</sup>). Nötropeni genellikle 3-6 gün devam eder ve bu dönemde enfeksiyonlar görülür. Kemik iliğinden nötrofillerin üretiminde periyodik dalgalanma görülmekte olup bu dönemde kemik iliğinde postmitotik nötrofiller görülmez sadece erken miyeloid hücrelere rastlanır fakat 3-5 gün içinde tekrar bu hücreler üretilmeye başlanır (18).

Hastada siklik nötropeni bulunup bulunmadığını

**Tablo 3.** Periyodik ateş sendromlarının karşılaştırılması

|                    | PFAPA                    | HIDS                     | TRAPS                     | FCU/MWS           | FMF                |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------|--------------------|
| Kalıtım            | ?                        | OR                       | OD                        | OD                | OR                 |
| Gen                | ?                        | MVK                      | TNFRSF1A                  | Pyrin             | MEF-V              |
| Başlangıç yaşı     | Okul öncesi              | Bebeklik                 | Değişken                  | Neonatal/Bebeklik | Çocukluk çağı      |
| Atakların süresi   | 3-6 gün                  | 3-5 gün                  | Günler-haftalar           | <24 saat          | 12-72 saat         |
| Ataklar arası süre | 3-6 hafta                | Haftalar ile aylar       | Haftalar ile aylar        | Değişken          | Haftalar ile aylar |
| Kusma              | +                        | +                        |                           |                   | +                  |
| İshal              | +                        | +                        | +                         |                   |                    |
| Karın ağrısı       | ++                       | +                        | +                         |                   |                    |
| Peritonit          | ++                       |                          | +                         |                   |                    |
| Plörit             | +                        |                          | ++                        |                   |                    |
| Döküntü            |                          | ++ (değişken)            | ++ (gezici)               | ++ (ürtiker)      | Erizipel benzeri   |
| İşitme             |                          |                          | MVS'de sağırılık          |                   |                    |
| Mukozal tutulum    | Aftöz ülserler, farenjit | Aftöz ülserler           |                           |                   |                    |
| Eklem tutulumu     | Artralji                 | Artrajı, oligoartrit     | Artralji                  | Artralji          | Monoartrit         |
| Baş ağrısı         | +                        | +                        | ++                        | +                 |                    |
| Myalji             |                          | Nadir                    | ++                        | +                 | Nadir              |
| Lenfadenopati      | ++                       | ++                       | +                         |                   |                    |
| Splenomegali       |                          | +                        | +                         |                   |                    |
| Amiloidoz          |                          |                          | +                         | FCU+<br>MWS++     | +                  |
| Faydalı testler    |                          | Serum IgD ve<br>IgA'da ↑ | Serum soluble<br>TNFRSF1A |                   | Kolşisine cevap    |

PFAPA- Periodic Fever Aphthous Stomatitis Pharyngitis Adenitis, HIDS- Hiper Ig D sendromu, TRAPS- Tümör nekroz faktörü ile ilişkili periyodik sendrom, FCU/MWS- Ailesel soğuk ürtikeri / Muckle-Wells sendromu, FMF- Ailevi Akdeniz Ateşi, OR- Otozomal Resesif, OD- Otozomal dominant

araştırmak için, çocukta en az bir kez febril atak görülen 6 haftalık bir zaman dilimi içinde, haftada 2 ya da 3 kez lökosit sayımı ve formül incelenmelidir. Mutlak nötrofil sayısının  $<500/m^3$  olduğu bulunur ve tıbbi herhangi bir girişim olmaksızın nötrofil sayısı normale dönürse, siklik nötropeni düşünülebilir (2). Nötropeni sırasında alınan kemik iliği örneğinde miyeloid seride olgunlaşmanın miyelosit evresinde durduğunun saptanmasıyla tanı doğrulanır. Siklik nötropenisi olan çocuklarda granülosit koloni sitümüle edici faktör kullanılması nötropeninin süresini kısaltmakta ve enfeksiyon riskini belirgin biçimde azaltmaktadır (2,18,19).

## Sonuç

Çocukluk çağıında tekrarlayan ve sebebi açıklanamayan ateş hem aileleri hem de hekimleri endişelendirmekte, tanı için bir çok ayrıntılı testin yapılmasına yol açmaktadır. Her ne kadar tekrarlayan ateş çocuklarda önemli bazı hastalıkların başlangıç belirtisi olabilmekle beraber, etyolojinin aydınlatılamadığı durumlarda periyodik ateş sendromları da (Tablo 3) hatırlanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:443-69.
2. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever syndrome in children. *Ped Infect Dis J* 2002;21:1071-7.
3. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15-21.
4. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, Migdal A, Pras M, Passwell JH. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135:98-101.
5. Long SS. Syndrome of Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA)--what it isn't. What is it? *J Pediatr* 1999;135:1-5.
6. Feder HM Jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:318-21.
7. Leong SC, Karkos PD, Apostolidou MT. Is there a role for the otolaryngologist in PFAPA syndrome? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70:1841-5.
8. Klases IS, Goertz JH, van de Wiel GA, Weemaes CM, van der Meer JW, Drenth JP. Hyper-immunoglobulin A in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:58-61.
9. Drenth JP, Boom BW, Toonstra J, Van der Meer JW. Cutaneous manifestations and histologic findings in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *International Hyper IgD Study Group. Arch Dermatol* 1994;130:59-65.
10. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. *International Hyper-IgD Study Group. Medicine (Baltimore)* 1994;73:133-44.
11. Tsimaratos M, Kone-Paut I, Daniel L, Gubler MC, Dussol B, Picon G. Crescentic glomerulonephritis in hyper IgD syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999;13:132-4.
12. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *Engl J Med* 2001;345:1748-57.
13. Stojanov S, McDermott MF. The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts. *Expert Rev Mol Med* 2005;7:1-18.
14. Jacobelli S, Andre M, Alexandra JF, Dode C, Papo T. Failure of anti-TNF therapy in TNF-receptor-1-associated periodic syndrome (TRAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1211-2.
15. Minden K, Aganna E, McDermott MF, Zink A. Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS) with central nervous system involvement. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1356-7.
16. Vilaseca J, Tor J, Guardia J, Bacardi R. Periodic meningitis and familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1982;142:378-9.
17. Kılıçbay F, Kılıç SS. Siklik Nötropeni ve Konjenital Nötropeni (Kostmann Hastalığı). *Güncel Pediatr* 2004;4:64-8.
18. Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol* 2002;39:89-94.
19. Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. *Semin Hematol* 2002;39:75-81.