

PFAPA Sendromu: Gözden Kaçan Klinik Antite

PFAPA Syndrome: An Oversight Clinical Entity: Case Report

Dr. Resul YILMAZ,^a
Dr. Samet ÖZER^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Tokat

Geliş Tarihi/Received: 11.06.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 31.10.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Samet ÖZER
Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Tokat,
TÜRKİYE/TURKEY
sozerdr@hotmail.com

ÖZET Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit (PFAPA) sendromu periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenitin görüldüğü nadir görülen klinik bir antite olmasına rağmen görülme sıklığının bildirilenden fazla olduğu düşünülmektedir. Ateş etiolojisinin tam olarak aydınlatılmadığı durumlarda “periyodik ateş sendromları” düşünülmelidir. İki yıldır her 3-4 haftada bir tekrarlayan yüksek ateş, boyunda şişlik ve boğaz ağrısı olan 6.5 yaşında erkek ve 1.5 yıldır 3-6 hafta arayla tekrarlayan yüksek ateş, boğaz ağrısı, boyunda şişlik ve oral aft şikâyeti olan 3 yaşındaki kız çocuğu kliniğimize getirildi. Boğaz kültürü alınıp periyodik ateşin diğer nedenleri dışlandıktan sonra bu hastalara PFAPA sendromu ön tanısı ile 1 mg/kg prednizolon oral yolla uygulandı. Her iki hastanın da şikâyetleri dramatik olarak 24 saatte geriledi. Altı aylık takip süresince ilk olgumuzda benzer atak görülmedi. Üç aydır takip edilen ikinci olgumuzun da şikâyetleri tekrarlamadı. Çocuk sağlığı ve hastalıkları ve kulak burun boğaz hastalıkları uzmanları, tekrarlayan ateş, antibiyotik ve antipiretiklere dirençli tonsillit ve ateş ile başvuran çocukta bu sendromu düşünmelidir.

Anahtar Kelimeler: Periyodik ateş sendromları, kalıtsal; PFAPA sendromu

ABSTRACT Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome seen with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis is a rare clinical entity, however frequency of the syndrome is thought to be more than reported. “Periodic fever syndromes” should be considered when the etiology of fever is not identified. A 6.5-year-old boy with recurrent fever, swelling on neck and sore throat that recurred every 3-4 weeks for the last 2 years and a 3 year-old girl with fever, sore throat, lymphadenopathy and oral aphthae that recurred every 3-6 weeks for the last 1.5 years were admitted to our clinic. After obtaining throat culture and excluding other causes of periodic fever syndromes, the patients were administered 1 mg/kg prednisolone by oral way for suspected diagnosis of PFAPA syndrome. Their complaints dramatically regressed in 24 hours. During 6 months follow up periods in our first case similar attack was not seen. In our second case her complaints didn't recur. Pediatricians and otolaryngologists should consider this syndrome, when child is admitted with recurrent fever and antibiotic and antipyretic resistant tonsillitis.

Key Words: Periodic fever syndromes, hereditary; PFAPA syndrome

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(1):80-3

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit (PFAPA) sendromu ilk olarak 1987 yılında Marshall ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları çok belirgin olmamakla birlikte aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati (LAP) eşliğinde ortalama 5 gün (3-6 gün) süren ve 3-6 haftada bir tekrarlayan yüksek ateş (38-41°C) ataklarıyla karakterizedir.¹⁻³ Bu sendrom genellikle 5 yaş civarın-

da görülmektedir. Antipiretik ve antibiyotiklerle hastalık belirtilerinde düzelme olmaz. Prednizon veya prednizolon (1mg/kg) tedavisinin 1 veya 2 kez verilmesi birkaç saat içinde dramatik bir şekilde semptomların giderilmesini sağlar.³⁻⁵ Etiyolojide viral ve otoimmün faktörler ileri sürülmekle beraber, kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir.^{3,6} Yineleyen ateş atakları olan bir çocukla karşılaşan hekimlerin bu hastalıklara özgü bazı ipuçlarından yararlanarak tanı koymaları mümkündür. Bu sendromun klinik tablosu oldukça iyi tanımlanmasına karşın hastalığa özgü laboratuvar bulgusunun olmayışı hastalığın tanısını güçleştirmektedir.⁷ Hastalığın gidişatı selim seyirli olup, uzun dönem sekel literatürde yer almamaktadır.⁸

OLGU SUNUMU

OLGU 1

Altı buçuk yaşında erkek çocuğu 2 gündür devam eden yüksek ateş, boğaz ağrısı ve boyunda şişlik şikâyeti ile kliniğimize getirildi. Fizik muayenesinde, genel durumu orta, vücut sıcaklığı 39°C, nabız 140/dk, kan basıncı 100/60 mmHg, vücut ağırlığı 22 kg (50-75 p) ve boyu 119 cm (50-75 p) olarak saptandı. Tonsiller bilateral hiperemik ve hipertrofik olup, üzeri eksüdatif membran ile kaplıydı. İnguinal, aksiller, submandibüler bölgede, ön ve arka servikal zincirde bilateral, mobil, en büyüğü 1 x 1 cm çok sayıda LAP mevcuttu. Ağız içinde aftöz stomatit gözlenmedi. Hastanın öyküsü derinleştirilince, aynı klinik tablonun 2 yıldır 3-4 haftada bir tekrarladığı ve her seferinde yüksek ateş şikâyetinin 5 gün devam ettiği, ateş düşürücü ve çeşitli antibiyotiklere rağmen düşmediği ve ataklar arasında hastanın tamamen sağlıklı olduğu öğrenildi. Hastanın laboratuvar incelemesinde, beyaz küre 15500/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 38 mm/saat (N: 0-15), C-reaktif protein (CRP) 23 mg/L (N: 0-5) bulundu. LAP'ların yerleşim yeri, gerçek boyutları, komşu dokulara fiksasyonu ve kalsifikasyon içeriğini belirlemek için yapılan boyun ultrasonografide sağ submandibüler bölgede, sağ ön ve arka servikal zincirde en büyüğü 16 x 9 mm boyutta LAP ve sol submandibüler bölgede ve sol ön servikal zincirde en büyüğü 12 x 7 mm boyutta LAP olduğu, LAP'ların komşu do-

kulara fikse olmadığı ve kalsifikasyon içermediği saptandı. Son 2 gündür antibiyotik tedavisi almasına rağmen yüksek ateşi düşmeyen ve genel durumu düzelmeyen hastada PFAPA sendromu ön tanısı ile antibiyotik tedavisi kesildi ve hastaya 1 mg/kg prednizolon oral yolla uygulandı. Sekiz saat içinde hastanın ateşi dramatik bir şekilde düzeldi. İdrar, kan ve boğaz kültürlerinde üreme saptanmayan hastanın bir gün sonra LAP'larında gerileme oldu. Atak sonrası CRP düzeyi 3.46 mg/L ve ESH 7 mm/saat olarak ölçüldü. Atak esnasında alınan serolojik incelemesinde EBV, HSV, CMV, toksoplazma IgG ve IgM'ler ve Brusella testleri negatif olarak sonuçlandı. Hastanın serum C3: 0.82 g/L (N: 0.77-1.95 g/L), C4: 0.2 (N: 0.15-0.4 g/L), IgA: 1.2 g/L (N: 0.33-2.36 g/L), IgG: 7.81 g/L (N: 6.08-15.72 g/L), IgM: 0.67 g/L (N: 0.52-2.42 g/L), IgE: 60 IU/L (N: 0-90 IU/L), IgD: 0.02 g/L (N: 0-0.08 g/L) olarak normal sınırlardaydı. Yineleyen ateş nedeniyle incelenen hastada Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) 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. Altı aydır takip edilen hastanın atakları tekrarlamadı.

OLGU 2

Üç yaşındaki kız çocuğu 4 gündür antibiyotik ve antipiretik kullanımına rağmen düşmeyen ateş, boyunda şişlik, boğaz ağrısı ve ağız içinde yara şikâyeti ile kliniğimize getirildi. Fizik muayenesinde genel durumu orta, vücut sıcaklığı 39.5°C, nabız 144/dk, kan basıncı 90/55 mmHg, vücut ağırlığı 12.5 kg (10-25 p) ve boyu 96 cm (50-75 p) olarak saptandı. Tonsiller bilateral hiperemik ve hipertrofik olup, üzeri yaygın eksüdatif membran ile kaplıydı. Ağız içinde 3 adet ülsere lezyonu vardı. Boyunda sağ servikal zincirde 1.5 x 1 cm boyutlarında LAP vardı. Hastanın öyküsünden, aynı klinik tablonun 1.5 yıldır 3-4 haftada bir tekrarladığı ve her defasında yüksek ateş şikâyetinin yaklaşık bir hafta kadar devam ettiği, ateş düşürücü ve çeşitli antibiyotiklere rağmen düşmediği ve ataklar arasında hastanın hiçbir şikâyetinin olmadığı öğrenildi. Hastanın laboratuvar incelemesinde, beyaz

küre 19.800/mm³, ESH 23 mm/saat, CRP 193 mg/L olarak bulundu. LAP yerleşim yeri, gerçek boyutları, komşu dokulara fiksasyonu ve kalsifikasyon içeriğinin belirlenmesi için yapılan boyun ultrasonografide sağ submandibüler bölgede, sağ ön ve arka servikal zincirde en büyüğü 19 x 11 mm boyutta LAP ve sol submandibüler bölgede ve sol ön servikal zincirde en büyüğü 15 x 9 mm boyutta LAP olduğu, LAP'ların komşu dokulara fikse olmadığı ve kalsifikasyon içermediği saptandı. Kontrol edilen akut faz reaktanlarından CRP düzeyi 5.48 mg/L ve ESH 11 mm/saat olarak tespit edildi. Tekrarlayan ateş nedenlerinden AAA açısından DNA analizinde mutasyon saptanmadı. Kollajen vasküler hastalıklar açısından bakılan ANA, anti-dsDNA, anti-nötrofil sitoplazmik antijen (ANCA) ve romatoid faktör normal sınırlarda bulundu. Paterji testi negatif olan hastada Behçet hastalığı düşünülmeydi. Viral belirleyicilerden EBV, HSV, CMV ve toksoplazma IgG ve IgM'ler negatif geldi. Hastaya PFAPA sendromu öntanısı ile 1 mg/kg prednizolon oral yolla verildi. On iki saat içinde hastanın ateşi normal düzeye indi ve 48 saat sonraki kontrolünde ağız içindeki ülserlerin ve boyundaki LAP'ın gerilediği görüldü. Üç aydır takip edilen hastanın atakları tekrarlamadı.

TARTIŞMA

PFAPA sendromu ilk defa Marshall ve ark. tarafından periyodik ateşle birlikte servikal LAP, aftöz stomatit ve farenjitte çocukluk çağında görülen bir sendrom olarak tanımlanmıştır.¹ Hastalıkta bunlar dışında karın ağrısı, baş ağrısı, halsizlik, artralji, kusma ve hepatosplenomegali de görülebilecek diğer bulgulardır.⁹ Periyodik ateş sendromları içinde PFAPA sendromu muhtemelen en az bilinen hastalıktır.¹⁰ Hastalığın sıklığı ve patogenezi bilinmemektedir. Etnik ve coğrafik faktörlerle ilişkisi saptanamamıştır.¹¹

Hastalığın tanısı diğer periyodik ateş nedenleri dışlandıktan sonra klinik bulgulara dayanılarak konulur. Tanı ölçütleri; beş yaşından önce tekrarlayan ateş, aftöz stomatit, servikal lenfadenit, farenjit, siklik nötropeninin olmaması, hastalığın olmadığı dönemlerde hastanın tamamen iyi olması ve normal gelişmenin olmasıdır.³ Tanı ölçütlerinden 39 dereceyi aşan ve 3-6 gün süren, 3-8 haftada bir tekrarlayan yüksek ateşin olması ve ataklar arasında hiçbir şikâyetinin olmaması temel özelliklerdir.^{6,12} Lenf bezi büyümesi PFAPA sendromlu hastalarda yaygın olarak sadece servikal bölgede görülmesine karşın olgu 1'de inguinal ve aksiller bölgede de LAP'lar bulunmaktadır. Bizim hastalarımızda atak sırasında ve önceki tetkiklerinde nötropeninin olmaması, siklik nötropenide yaygın olarak görülen jinjivit, periodontal hastalık ve enfeksiyöz bir hastalığın olmaması ve 1 hafta içinde 3 kez tekrar edilen tam kan sayımında nötropeni olmaması ile siklik nötropeni tanısı dışlanmıştır. IgD düzeylerinin normal sınırlarda olması ile hiperimmünglobulin D sendromu tanısından uzaklaşmıştır. AAA açısından DNA analizinin normal olması, poliserozit ataklarının olmaması ile bu genetik geçişli periyodik ateş sendromunun ayırıcı tanısı yapılmıştır. Hastalığın tanısı klinik bulgulara dayalı konduğu için dikkatli bir öykü alımı ve fizik muayene şarttır. Sendrom bazı çocuklarda kronik olarak görülmesine rağmen genellikle 4 ile 8 yıl arasında değişen bir sürede kendiliğinden düzelmektedir.³ Yaklaşık 2 yıldır devam eden atakların tekrar etmemiş olması atak sıklığının giderek azalmaya başladığını düşündürmektedir.

Thomas ve ark.nın yaptığı 94 hastayı kapsayan çalışmada hastaların %88'inde servikal adenopati, %72'sinde farenjit, %67'sinde aftöz stomatit, %60'ında baş ağrısı ve %49'unda karın ağrısı olduğu rapor edilmiştir.³

Galanakis ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise aftöz stomatit sıklığı %30 olarak bildirilmiştir.¹³

Hızarcıoğlu ve ark.nın yaptığı 9 hastayı kapsayan bir çalışmada da hastaların %100'ünde farenjit, %91'inde servikal adenopati, %66'sında aftöz stomatit ve %58'inde eksüdatif tonsillit olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Atak sırasında lökosit sayısı, ESH ve CRP düzeyi artar. Olgularımızın her ikisinde de atak sırasında akut faz reaktan düzeyleri yüksek saptanmıştır. Ataklar arasında laboratuvar bulguları tamamen normaldir. PFAPA sendromu erkeklerde kızlara oranla daha sık görülmektedir ve genellikle yıllar içersinde spontan olarak geriler.^{6,15} Hastalığın tedavi seçenekleri arasında steroidler,

tonsillektomi ve adenoidektomi, simetidin de sayılabilir. Simetidin tedavisinin atakları immüno-modülatör özelliği ile supresör T hücrelerini baskılamak, nötrofil ve eozinofillerin kemotaksisini engellemek suretiyle önlediği düşünülmektedir. Atağın steroid tedavisine dramatik cevap vermesi hastalığın enfeksiyondan çok inflamatuvar sitokinlerden kaynaklandığını düşündürmektedir.^{6,16,17} Tedavi seçeneklerinin etkinlikleri şimdiye kadar yapılmış en büyük çalışma olan Thomas ve ark.nın yaptığı çalışmada sırasıyla steroidler %90, tonsillektomi %75 ve tonsillektomi ve adenoidektomi %86 olarak rapor edilmiştir.³ Tedavide antibiyotik, asetaminofen ve nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların yeri yoktur.⁷

SONUÇ

Bildirilenden sık olduğu tahmin edilen PFAPA sendromu hekimler tarafından pek iyi tanınmamaktadır. Hastalar gereksiz antibiyotik ve antiipiretik kullanmak zorunda kalmaktadırlar. Ayrıca tonsillektominin mutlak bir endikasyon olmadığı hatırlanmalı, anne babalara hastalığın selim seyirli olduğu, çocuk gelişimini etkilemeyeceği açıklanmalıdır.

Her iki hastamızın da ailelerinden onam alarak, bu iki olguyu sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ve tekrarlayan ateş durumunun ayırıcı tanısında PFAPA sendromunun mutlaka düşünülmesi gerektiğini vurgulamak için sunduk.

KAYNAKLAR

1. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(3):443-69.
2. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(11):1071-7.
3. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135(1):15-21.
4. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110(1):43-6.
5. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(9):658-9.
6. 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(1):98-101.
7. Çiftçi E, Özdemir H, İncesoy S, İnce E, Doğru Ü. [[A patient with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome]. *Türk Pediatri Arşivi* 2004;39(1):36-40.
8. Scholl PR. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000;12(6):563-6.
9. Ataş B, Caksen H, Arslan S, Tuncer O, Kirimi E, Odabaş D. PFAPA syndrome mimicking familial Mediterranean fever: report of a Turkish child. *J Emerg Med* 2003;25(4):383-5.
10. Kurtaran H, Karadağ A, Catal F, Aktaş D. PFAPA syndrome: a rare cause of periodic fever. *Turk J Pediatr* 2004;46(4):354-6.
11. 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(11):1841-5.
12. Long SS. Syndrome of Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA)--what it isn't. What is it? *J Pediatr* 1999;135(1):1-5.
13. 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.
14. Hızarcıoğlu M, Asilsoy S, Özek G, Ağın H, Kayserili E, Gülez P et al. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenopati Sendromlu Olgularımızın Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(5):648-52.
15. Marque M, Guillot B, Bessis D. Thalidomide for treatment of PFAPA syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(3):306-7.
16. Feder HM Jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(4):318-21.
17. Lee WI, Yang MH, Lee KF, Chen LC, Lin SJ, Yeh KW, et al. PFAPA syndrome (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis). *Clin Rheumatol* 1999;18(3):207-13.