

Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Lenfadenit (PFAPA): Tekrarlayan Ateşin Önemli Bir Nedeni

Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Lymphadenitis (PFAPA): Important Cause of Recurrent Fever: Case Report

Dr. Meki BİLİCİ,^a
Dr. Semra KARA,^a
Dr. Sadi TÜRKAĞ,^a
Dr. Güzide DOĞAN,^a
Dr. Salih AYDEMİR^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 05.12.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 30.03.2009

Bu olgu sunumu, 51. Türkiye Millî Pediatri Kongresi (07-11 Kasım 2007, KKTC)'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Meki BİLİCİ
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
drmekibilici@hotmail.com

ÖZET Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, lenfadenit (PFAPA), tekrarlayan ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenitle karakterize bir klinik tablodur. Hastalığın tanısı olası viral nedenlerin ve diğer periyodik ateş sendromlarının dışlanmasıyla konulur. Yedi yaşında erkek hasta ateş, boyunda şişlik ve boğaz ağrısı yakınması nedeniyle kliniğimize getirildi. Hastanın öyküsünden 10 aydan bu yana üç haftada bir benzer şikayetler nedeniyle farklı kliniklere başvurduğu ve farklı oral antibiyotikler verildiği öğrenildi. Yapılan muayenede tonsiller doku üzerinde eksüdatif membran ve ağız mukozasında aftöz lezyonlar ile submandibuler bölgede lenfadenopati saptandı. Boğaz kültüründe üreme olmayan hastada Epstein-Barr virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV), herpes simpleks virüs (HSV) ve *Toxoplasma gondii* serolojik incelemeleri negatifti. Hastanın immünglobulin (Ig) değerleri normal sınırlarda bulundu. Ailevi akdeniz ateşi (AAA) açısından yapılan MEFV gen analizinde taşıyıcılık saptandı. PFAPA olarak değerlendirilen hastaya 1 mg/kg tek doz prednizolon tedavisi uygulandıktan sonra tüm yakınmaları geriledi. Tekrarlayan ateş yakınmasıyla başvuran hastalarda ayrıntılı hikâye ve fizik muayene ile PFAPA tanısının konulabileceğini ve gereksiz antibiyotik tedavisinden kaçınılabileceğini vurgulamak için bu olguyu sunmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Farenjit, aftöz stomatit, lenfadenit

ABSTRACT Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, lymphadenitis (PFAPA), is a clinical entity consisting of periodic fever associated stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. It is diagnosed clinically after excluding other probable causes of viral infection and other periodic fever syndromes. A seven year-old boy admitted to our hospital with complaints of fever, sore throat and swelling on the neck. His history disclosed similar recurrent episodes every 3 weeks for the last 10 months, despite admitting to other hospitals and using several oral antibiotics. Physical examination revealed exudative membrane on the tonsils, aphthous lesions on the buccal mucosa and lymphadenopathies on the submandibular region. The laboratory analysis yielded negative throat culture and negative serum analysis for Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV) and *Toxoplasma gondii*. His immunoglobulin levels were normal. MEFV gene analysis for Familial Mediterranean Fever (FMF) was carrier. After PFAPA diagnosis was made, his complaints completely resolved after a single dose of 1mg/kg prednisolone. We would like to emphasize that in patients presented with periodic fever, PFAPA diagnosis can be easily done with detailed history taking and physical findings and unnecessary antibiotic usage can be avoided.

Key Words: Pharyngitis; stomatitis, aphthous; lymphadenitis

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(2):187-90

Marshall sendromu olarak da adlandırılan PFAPA sendromu, eti-yolojisi bilinmeyen, tekrarlayan yüksek ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenit ile karakterize bir sendromdur.¹⁻⁸ Klinik tabloya ayrıca eklem ağrısı, halsizlik, kırgınlık, karın ağrısı, kusma ve

hepatosplenomegali de eşlik edebilir.^{3,4,6,9,10} PFAPA'lı olgularda 2-6 hafta ara ile 3-6 gün süren ve 39.0°C'yi aşan ateşli dönemler saptanır.^{1,3,4} PFAPA'daki ateşin özelliği, antibiyotiklere ve ateş düşürücülere dirençli olmasıdır. Ateş genellikle dört gün sürmekte ve kendiliğinden gerilemektedir. Etiyolojide viral ve otoimmün mekanizmalar ileri sürülmekle beraber, kesin neden tam olarak bilinmemektedir.^{1,3,4,6} Klinik tablo iyi tanımlanmasına rağmen özgül laboratuvar bulgusunun olmayışı hastalığın tanısını güçleştirmektedir.^{1,3,4} Hastalığın tanısı, olası viral nedenlerin ve diğer periyodik ateş sendromlarının ekarte edilmesiyle klinik olarak konulur.³ Özellikle tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği düşünülen hastaların PFAPA sendromu olabileceği akılda tutulmalıdır.

Bu yazımızda, tekrarlayan ateş yakınması nedeniyle farklı kliniklerde gereksiz antibiyotik tedavisi alan, PFAPA tanısı aldıktan sonra tek doz steroid tedavisi ile düzelen olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yedi yaşında erkek hasta bir gündür devam eden yüksek ateş, boyunda şişlik ve boğaz ağrısı yakınması nedeniyle getirildi. Hasta son 10 ay içinde üç haftada bir 39.0°C'yi aşan ateş, boğaz ağrısı, ağız içinde aftlar ve boyunda şişlik yakınması nedeniyle farklı kliniklere başvurmuş ve hepsinde de antibiyotik tedavisi verilmişti. Yüksek ateşin antibiyotiklere ve ateş düşürücülere dirençli olduğu, ateşsiz dönemlerde hastanın tamamen sağlıklı olduğu öğrenildi. Ataklar esnasında tonsillerin üzerinin membranlarla kaplı olduğu, ağız içinde aftöz lezyonlar, boyunda şişlikler olduğu ve farenjit saptandığı, ataklar esnasında ateşin 3-6 gün sürdüğü, boğaz kültürlerinin normal olduğu öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde genel durumu iyi, koltuk altından bakılan vücut sıcaklığı 39.1°C, nabız 98/dk, kan basıncı 90/60 mmHg, vücut ağırlığı 23.5 kg (yüzdelik dilimi 50-75), boy 124 cm (yüzdelik dilimi 50-75) saptandı. Ağız mukozasında aftöz lezyonlar saptanan hastada orofarenks hiperemikti. Tonsiller doku üzerinde gri-beyaz membranlar görüldü. Submandibuler bölgede en büyüğü 25 mm çapında, yumuşak kıvamda, ağrılı, mobil çok sayı-

da şişlik belirlendi. Hastanın diğer fizik muayene bulguları normaldi. Hastanın laboratuvar incelemesinde hemoglobin 13.0 g/dL, beyaz küre 10500/mm³ (%70 parçalı, %24 lenfosit, %6 monosit, toksik granülasyon negatif, eritrositler normokrom normositer), trombosit 395000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 18 mm/saat, fibrinojen 411 mg/dL (normal değerler: 200-450 mg/dL), C-reaktif protein (CRP) 6.66 mg/L (normal değerler: 0-8 mg/L), romatoid faktör negatifti.

İdrar tetkiki, idrar kültürü, biyokimyasal inceleme ve akciğer grafisi normal sınırlardaydı. Boğaz kültüründe üreme olmayan hastada EBV, CMV, HSV ve *T. gondii* serolojik incelemeleri negatif bulundu. Hastanın serum IgG, IgA, IgM, IgD ve IgG alt grupları ve lenfosit alt grupları normal sınırlarda bulundu. AAA açısından yapılan DNA analizinde MEFV geninin birinci allelinde taşıyıcılık saptandı.

Boyun ultrasonografisinde her iki ön ve arka servikal zincirde, submandibüler bölgede sağda en büyüğü 24 x 16 mm, solda en büyüğü 27 x 9 mm boyutlarında olan lenf nodları izlendi.

PFAPA olarak değerlendirilen hastaya 1 mg/kg tek doz prednizolon tedavisi uygulandıktan altı saat sonra hastanın ateşi düştü ve yeniden yükselmedi. Üç gün sonraki kontrolde ağız içinde aftöz lezyonun olmadığı, tonsillerin üzerindeki membranların kaybolduğu, boyundaki şişliklerde hassasiyet kalmadığı ve lenf bezlerinin küçüldüğü saptandı.

TARTIŞMA

PFAPA ilk olarak Marshall ve ark. tarafından 1987 yılında tanımlanmıştır.^{1,3,4} Hastalık 2-6 haftada bir tekrarlayan ve ateş düşürücülere dirençli, 39.0°C'yi aşan ateş yüksekliği, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenitle karakterizedir. Her hastada atak esnasında dört semptom beraber bulunmayabilir.^{1,3,10} Tekrarlayan ateş, ateşi açıklayacak bir nedenin saptanmaması şartıyla, altı aylık süre içerisinde atak aralarının en az yedi gün olduğu üç veya daha fazla kez 39.0°C'nin üzerinde ateşin varlığı olarak tanımlanır.⁴ Olgu sayısının fazla olduğu bir çalışmada PFAPA'lı olgularda ateşle beraber af-

töz stomatitin %70, farenjitin %72, servikal adenitin %88 oranında saptandığı bildirilmiştir.¹⁰ Hastaların önemli bir kısmında farenjite, eksüdatif tonsillit de eşlik edebilmektedir. Sendrom, erkek çocuklarda daha sık olarak görülür.^{3,5} Bizim hastamızda tanı esnasında yüksek ateş, servikal lenfadenit, aftöz stomatit, farenjit ve eksüdatif tonsillit mevcuttu. Tanı sonrası ikinci ve üçüncü ataklarda ayrıntılı muayeneye rağmen aftöz stomatit saptanmadı. Aftlar küçük ve yüzeysel olduklarından dikkatli fizik muayene yapılmadığı zaman gözden kaçabileceği unutulmamalıdır.^{3,4} PFAPA'da aftlar skar bırakmadan 5-10 gün içinde iyileşmektedir. Boğaz kültürleri her zaman normal boğaz florası olarak saptanmaktadır. Ataklar esnasında CRP ve ESH değerlerinde artış, lökositoz ve sola kayma görülebilir. Lenfadenitler sıklıkla servikal bölgede, bilateral, ağrılı ve hareketlidir. Hastaların büyüme ve gelişimleri yaşıtları ile uyumludur. Ataklar arası dönemlerde hastalar tamamen sağlıklıdır. Hastalığın steroid tedavisi ile yatışması, ataklar esnasında tümör nekrozis faktör (TNF) alfa, interferon gama, interlökin 6 seviyelerinin artmış olması enfeksiyondan çok inflamatuvar sitokinlerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir.^{1,4} Steroid tedavisine alınan yanıtın tanıyı doğrulayıcı bir kriter olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir.^{1,3}

Hastalığın ayırıcı tanısı önemlidir. Çocukluk döneminde tekrarlayan ateşe neden olan siklik nötropeni, 21 günde bir tekrarlayan ateş ile beraber atak esnasında nötropeninin varlığı, aftların derin yerleşimli olması, tekrarlayan selülit atakları ile PFAPA'dan ayrılmaktadır.⁶ Siklik nötropenide ortalama üç haftada bir tekrarlayan ve spontan düzelen nötropeni söz konusudur.^{4,6}

AAA, 1-3 günlük yüksek ateş ile beraber karın ağrısı, eklem tutulumu, ataklar esnasında göğüs ağrısı, fibrinojen yüksekliği, erizipel benzeri döküntü ve pozitif aile öyküsü ile karakterizedir. Ateşli atakların aralıkları genellikle düzenli değildir.^{4,6,7,11} AAA tanısı, klinik bulgular, antiinflamatuvar tedaviye yanıt alınması ve DNA analizinde mutasyon saptanmasıyla konmaktadır. Babasına AAA tanısı konmuş olan olgumuzun DNA analizinde AAA taşıyıcısı olduğu saptandı.

Behçet hastalığı, genellikle bir haftadan uzun süren tekrarlayan ateş ile beraber ağız mukozasında aftlar, genital bölgede ülserler, iridosiklit ve sinovitin varlığı ile PFAPA'dan ayrılmaktadır. Behçetli olgularda ateşli süre daha uzun olup ateş atakları da düzensizdir. Bizim hastamızda genital ülser saptanmadı. Göz muayenesi ise normal olarak değerlendirildi.

İmmünglobülin D yüksekliği ile karakterize mevalonat kinaz yetersizliği (MKY), otozomal resesif geçişle karakterizedir. MKY'de bebeklik döneminde ortaya çıkan periyodik ateş ile beraber, irritabilite, şiddetli karın ağrısı, ishal, kusma, servikal, aksiller, inguinal ve intraabdominal lenfadenopati, splenomegali, ürtiker benzeri cilt döküntüleri, aftöz lezyonlar ve oligoartiküler eklem tutulumu görülmektedir. Semptomlar genellikle zamanla gerileme göstermektedir.^{1,6}

TNF reseptörüyle ilişkili periyodik sendromda (TRAPS) TNF reseptörlerini kodlayan genlerde mutasyon sonucu TNF'ye karşı artmış inflamatuvar yanıt mevcuttur. Otozomal dominant geçiş ile karakterize bu hastalık bir kas grubuna lokalize ağrı, eklem ağrısı, konjonktivit, eritematöz döküntü ve tekrarlayan ateş ile karakterizedir.^{1,6,11}

Ailesel soğuk ürtikeri soğuğa maruz kalmanın tetiklediği ateş, döküntü, eklem ağrısı ve konjonktivit ile karakterizedir. Döküntüler ürtikeri andırır ve kaşıntılıdır.⁶ Ayrıca kas ağrısı, aşırı terleme, baş ağrısı ve halsizlik de görülebilir.^{6,12}

Muckle-Wells sendromu ürtiker, ilerleyici sağırılık ve amiloidoz ile karakterizedir.^{4,12} Erken çocukluk döneminde kaşıntı, oral genital aft benzeri döküntüler, iktiyozis, periyodik karın ağrıları, eklem ağrıları ve akut ateşli ataklarla karakterizedir. Ataklar soğuk ile tetiklenebilir. Otozomal dominant geçiş ile karakterizedir.⁴

PFAPA'nın tedavisinde bir antihistaminik olan simetidin kullanılmış ve düşük oranda etkinliği olduğu saptanmıştır. Hastaların bazılarında tonsillektomi ile atak sıklığı azaltılmış, ancak tüm olgularda başarı elde edilememiştir.^{13,14} Tedavide steroidler etkin, antibiyotikler gereksiz, parasetamol ve diğer antiinflamatuvar ilaçlar etksizdir.^{1,3,4}

Steroid olarak oral yoldan 1-2 mg/kg tek doz prednizon veya eş değeri ile tedavi yeterlidir.^{1,3-5} Genellikle steroid kullanımı ile ataklar arası süre uzamaktadır. Dirençli olgularda tonsillektomi veya adenoidektomi alternatif tedavi yöntemidir.^{1,3-5,13} Hastalık genellikle 4-8 yıl içinde sekel bırakmadan kendiliğinden iyileşir.^{1,3-6}

Enfeksiyon olmadığı saptanan, immün yetersizlik veya IgD yüksekliği saptanmayan, vücudunda döküntü olmayan, AAA yönünden taşıyıcı olan hasta PFAPA olarak değerlendirildi. Oral yoldan verilen 1 mg/kg tek doz prednizon tedavisi ile hastamızın ateş yakınması altı saat içinde düşerken,

diğer klinik bulgular 72 saat içinde geriledi. **Tanı sonrası izlemde başlangıçta ataklar 3 haftada bir tekrarlarken son üç aylık izleminde yeni atak gözlenmedi.**

Tekrarlayan ateş yakınmasıyla başvuran hastalarda ayrıntılı hikâye, dikkatli fizik muayene ile PFAPA'nın hatırlanması gerektiğini, erken tanı konularak gereksiz antibiyotik tedavisinin önüne geçilebileceğini, ailelere hastalığın selim seyirli olduğu, kendiliğinden iyileşeceği ve çocukta herhangi bir kalıcı sekele yol açmayacağını anlatılması ile gereksiz endişelerin aşılabileceğini vurgulamak için bu olguyu sunmak istedik.

KAYNAKLAR

- Kurtaran H, Karadağ A, Catal F, Aktaş D. PFAPA syndrome: a rare cause of periodic fever. *Turk J Pediatr* 2004;46(4):354-6.
- Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110(1):43-6.
- Özen M, Yücel G. [PFAPA syndrome: A clinical picture of periodic fever]. *Firat Medical Journal* 2006;11(1):75-7.
- Çiftçi E, Özdemir H, İncesoy S, İnce E, Doğru Ü. [A patient with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome]. *Turkish Archives of Pediatrics* 2004;39(1):36-40.
- 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.
- Keleş S, Özdemir C, Bahçeciler NN, Barlan İB. [Periodic fever syndromes]. *The Journal of Current Pediatrics* 2007;5(1):57-61.
- Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 2006;91(12):981-4.
- Bayram N, Vardar F. [Periodic fever syndromes]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007;3(2):7-11.
- Düzova A, Özen S. [Clinical features and diagnosis of familial mediterranean fever]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):12-20.
- Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135(1):15-21.
- 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):S73-83.
- 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(1):35-9.
- 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.
- Hizarcıoğlu M, Asılsoy S, Demir Özek G, Ağın H, Kayserili E, Gülez P, et al. [Clinical and laboratory evaluation of cases with periodic fever aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(5):648-52.