

# Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farengit ve Adenit (PFAPA) Sendromlu Olgularımızın Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Murat Hizarcıoğlu, Suna Asilsoy, Ertan Kayserili, Pamir Gülez, Hurşit Apa

Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Cerrahisi, Araştırma ve Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir

## ÖZET

*Periyodik ateş, aftöz stomatit, farengit ve adenit (PFAPA) sendromlu olgularımızın klinik ve laboratuvar özellikleri*

**Amaç:** PFAPA sendromu tanısı alan hastalarımızın klinik, laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek

**Gereç ve Yöntem:** PFAPA tanısı alan hastaların atak sıklığı, başlama yaşı, ailede benzer olguların varlığı, atak sırasında eşlik eden fizik muayane bulguları ve laboratuvar parametreleri ve verilen tedaviye yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Yaşları 24-60 ay arasında olan 8'i erkek, 3'ü kız 11 hasta değerlendirildi. Yedi olguda ebeveynlerden en az birinde tekrarlayan tonsillit atakları vardı. Hastaların yakınmalarının başlama yaşı 8-36 ay olup, 3-7 hafta ara ile 3-6 gün süren periyodik ateşle birlikte en sık gözlenen bulgular farengit (%100), servikal lenfadenopati (%90), aftöz stomatit (%81.8) ve eksüdatif tonsillit (%45.45) olarak saptandı. Laboratuvar incelemelerinde beyaz küre  $13035 \pm 1459/\text{mm}^3$  ( $11000-15890/\text{mm}^3$ ), CRP pozitif, eritrosit sedimentasyon hızı  $32 \pm 10\text{mm/saat}$ , (21-62mm/saat), boğaz kültürlerinde üreme olmadı. İki olguda heterozigot Ailevi Akdeniz Ateşi gen mutasyonu saptandı. Hastaların hepsinde 1-2 mg/kg oral prednizolon ile 2-8 saat içerisinde ateş terleyerek düştü, sonraki atağa kadar tekrar yükselmedi.

**Sonuç:** Düzenli aralıklarla tekrarlayan ateş ve tonsillofarengit yakınması olan hastalarda iyi bir öykü, dikkatli bir fizik muayene ve bilinçli izlem ile PFAPA tanısı kolaylıkla konulabilir. Bu tip olguların erken tanısı gereksiz antibiyotik kullanımını da önler.

**Anahtar kelimeler:** Periyodik ateş, farengit, aftöz stomatit, servikal lenfadenit, PFAPA sendromu

## ABSTRACT

*The clinical and laboratory characteristics in patients with periodic fever, apthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome*

**Objective:** The aim of this study is to evaluate the clinical and laboratory findings and results of the treatment in patients with PFAPA.

**Materials and Methods:** The frequency of the attacks, the age at the onset of the disease, the presence of similar symptoms in the family members, the associated symptoms found during attacks, the laboratory parameters and the results of the treatment in the patients with PFAPA were evaluated retrospectively.

**Results:** Eleven patients (8 boys, 3 girls), aged between 26-60 months were evaluated. Seven of them had at least one parent with recurrent tonsillitis attacks. The complaints of the patients have begun at their ages between 8-36 months; periodic fever lasted in 3-6 days of every 3-7 weeks intervals. The pharyngitis (100%), cervical lymphadenopathy (90%), apthous stomatitis (81.8%) and exudative tonsillitis (45.45%) were found as the common symptoms. In the laboratory studies, WBC's were  $13035 \pm 1459/\text{mm}^3$  ( $11000-15890/\text{mm}^3$ ), CRP was positive, ESR's were  $32 \pm 10\text{ mm/h}$  (21-62 mm/h). All throat cultures were found negative for bacteria. In two patients, FMF gene mutations were found. The fever was decreased dramatically in 2-8 hours with the 1-2 mg/kg/dose oral prednisolon therapy, and it did not rise again until the next attack.

**Conclusion:** PFAPA could easily be diagnosed on patients with complaints of recurrent fever and tonsilopharyngitis by taking a good history, careful physical examination and conscious observation. By this way, early diagnosis would prevent the unnecessary usage of antibiotics.

**Key words:** Periodic fever, pharyngitis, apthous stomatic, cervical lymphadenopathy, PFAPA syndrome

Bakırköy Tıp Dergisi 2008;4:107-110

## GİRİŞ

PFAPA sendromu, periyodik ateş, aftöz stomatit, farengit ve servikal adenopati ile karakterize bir klinik tablodur. Bu sendrom ilk olarak 1987 yılında Marshall ve arkadaşları tarafından Marshall Sendromu olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 1989 yılında ise PFAPA olarak adlandırılmıştır (1-5). PFAPA sendromu genellikle 6 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklarda görülür. Klinik olarak  $39^\circ\text{C}$ 'den daha yüksek ateş ve boğaz ağrısı ile seyredir. Hastalarda bu ateşi açıklayacak bir üst solunum yolu enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulguları gösterilemez. Bu yüksek ateş 3-8 hafta aralıklarla tekrarlar, klasik antipiretik ve antibiyotik sağaltımına yanıt vermez ve 3-7 gün arasında kendiliğinden geçer. Ataklar arasında olgular tamamen normaldir (2-4).

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Pamir Gülez  
Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Cerrahisi, EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir

Telefon / Phone: +90-232-489-5656

Elektronik posta adresi / E-mail address: drpgulez@yahoo.com.tr

Geliş tarihi / Date of receipt: 27 Nisan 2008 / April 27, 2008

Kabul tarihi / Date of acceptance: 15 Ağustos 2008 / August 15, 2008

Etyolojide viral ve otoimmün mekanizmalar ileri sürülmele birlikte nedeni kesin olarak bilinmemektedir (4). PFAPA sendromu tekrarlayan ateş sendromlarının ayırıcı tanısı içinde yer almaktadır (3,5-8). Sporadik olarak görülen bir hastalıktır ve herediter geçiş bildirilmemiştir (4-6). Bu yazımızda Çocuk Solunum-Alerji ve Romatoloji polikliniğine tekrarlayan ateş ve boğaz enfeksiyonu yakınmasıyla getirilen ve PFAPA sendromu tanısı alan olgularımız değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2005-Haziran 2007 tarihleri arasında Solunum-Alerji ve Romatoloji Polikliniğine tekrarlayan ateş ve boğaz enfeksiyonu nedeniyle getirilen ve PFAPA Sendromu tanısı alan 11 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların ataklarının başlama yaşı, tanı yaşı, verilen tedavi ve tedaviye yanıtı, ailede tekrarlayan boğaz enfeksiyonu ve adenotonsillektomi öyküsü, atak sırasında eşlik eden diğer bulguların varlığı ve laboratuvar bulguları irdelendi.

## BULGULAR

Yaş ortalamaları  $39.45 \pm 11.99$  ay olan 8'i erkek (%63.6) 11 hasta değerlendirildi. En küçük hasta 8 aylık en büyük hasta ise 36 aylık, olup en sık gözlenen bulgular ateş (%100), farengit (%100), servikal lenfadenopati (%90), aftöz stomatit (%81.8) ve eksüdatif tonsillit (%45.45) olarak bulundu. Hastaların yakınmalarının başlama yaşı  $20.72 \pm 11.63$  ay olarak saptandı.

Olguların yedisinde (%63.6) anne ya da babada çocukluk döneminde tekrarlayan boğaz enfeksiyonu ve üçünde de adenotonsillektomi öyküsü vardı. Hastaların

hepsi tanı alıncaya kadar geçen sürede bir çok kez geniş spektrumlu antibiyotik kullanmıştı. Bir kısmı da izleyen hekim tarafından Benzatil Penisillin profleksisine alınmıştı. Olgularımızda ataklar 3-6 hafta aralıklarla tekrarlıyor ve 3-5 gün süren ateş atakları oluyordu.

Hastalarımızın hepsinde dikkat çekici bulgu olarak, atak sırasında kullanılan antipiretiklere ve antibiyotiklere dirençli, 3-5 gün süren  $39-41.5^{\circ}\text{C}$ 'ye yükselen ateş yakınması, atak aralarında hiçbir yakınmanın olmaması ile büyüme ve gelişmelerinin normal olması idi.

Olguların laboratuvar incelemelerinde; atak sırasında beyaz küre sayısı  $13035 \pm 1459/\text{mm}^3$  ( $11000-15890/\text{mm}^3$ ) CRP pozitif, eritrosit sedimentasyon hızı  $32 \pm 10\text{mm/h}$  ( $21-62\text{mm/h}$ ) saptandı. Boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Akciğer grafilerinde patolojik bulgu saptanmadı.

Tanıdan önce tüm olgularda tekrarlayan ateş nedeniyle istenilen immünglobulin düzeyleri (Ig G,A,M), kompleman düzeyleri, mycoplasma ve chlamydia, EBV, CMV serolojisi, Salmonella-Brucella grup aglütinasyon testlerinde anormallik saptanmadı. IgD düzeyi ancak 6 hastada bakılabildi ve normal sınırlarda bulundu. Ayrıca 6 hastada FMF mutasyon analizi yapılabildi ve iki olguda heterozigot MEF-V geninde mutasyon saptandı.

Tanı anında hastalara  $1\text{mg/kg/doz}$  prednizolon verildi ve hepsinde ateşin 2-8 saat içerisinde terleyerek düştüğü görüldü (gerekirse 12 saat sonra tekrarlandı). İlk steroid tedavisinden sonra dikkati çeken diğer bulgular; tedavi verildikten 24 saat sonra eksüdatif tonsillitin düzelmesi, atak aralarının 2-4 hafta kadar uzaması, sonraki ataklarda aftöz stomatit ve eksüdatif tonsillitin daha az görülmesi, fakat farengit ve ateş bulgularında hiç değişiklik olmamasıydı. Hastaların genel özellikleri ve klinik bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1: Hastaların Genel Özellikleri ve Klinik Bulguları**

Hasta	Cins	Tanı yaşı (ay)	Atakların başlama yaşı (ay)	Aftöz stomatit	Farengit	Servikal LAP	Eksüdatif Tonsillit	Aile öyküsü
1	E	56	10	Var	Var	Var	Yok	Var
2	E	41	36	Yok	Var	Var	Yok	Yok
3	E	36	24	Var	Var	Var	Var	Var
4	E	41	36	Var	Var	Var	Yok	Yok
5	K	48	24	Yok	Var	Var	Yok	Var
6	K	36	24	Var	Var	Var	Yok	Yok
7	E	60	36	Var	Var	Yok	Var	Var
8	E	36	10	Var	Var	Var	Var	Var
9	E	36	10	Var	Var	Var	Var	Var
10	K	24	10	Var	Var	Var	Var	Yok
11	E	29	8	Yok	Var	Var	Yok	Var

## TARTIŞMA

PFAPA sendromu; baş, karın veya eklem ağrılarının da eşlik edebildiği rekürren febril ataklarla karakterize çocukluk çağının periyodik hastalığıdır. Bu hastalığın nedeni halen bilinmemektedir (1-5). Ayırıcı tanıda diğer periyodik ateş sendromlarından, siklik nötropeni, Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), Ailesel Hibernian Ateş (FHF), Hiperimmunglobulin D Sendromu, Behçet hastalığı, Sistemik Juvenil Idiopatik Artrit değerlendirilmelidir (5,8).

PFAPA sendromu klinik olarak tanımlanır ve tanı diğer hastalıkların dışlanması ile konur. 1989 yılında tanı koymayı kolaylaştırmak amacıyla tanı kriterleri belirlenmiştir ve bu kriterler 10 yıl sonra modifiye edilmiştir (2,6).

### PFAPA Tanı Kriterleri

- 5 yaşın altındaki çocuklarda periyodik ateş ataklarıyla birlikte
- Aftöz stomatit,
- Farenjit
- Servikal adenit bulgularından 1 veya daha fazlasının birlikteliği bize PFAPA düşündürür (3,5-11).

Tek doz oral steroid uygulamasıyla febril atakta dramatik bir düzelme görülmesi de tanı kriterlerinden biri olarak kullanılabilir (3).

Ayırıcı tanıda karışabileceği siklik nötropeni genellikle yaşamın birinci yılında başlar ve üç haftada bir nötrofil sayısında düşme olması ile karakterizedir (7). PFAPA'da ise ataklar sırasında nötropeni bildirilmemiş, bizim olgularımızda da ataklar sırasında nötropeni saptanmamıştır (1,3,5,11).

AAA'li olguların %90'ında MEFV geninde mutasyon saptanır, otozomal resesif geçişlidir. Klinik olarak da periyodik ateş ile beraber artrit, peritonit, plevrit ve döküntü gibi bulgularla karakterizedir. Bu özelliklerinden dolayı kolaylıkla PFAPA sendromundan ayırt edilebilir. Ayrıca AAA'deki ataklar oral steroid tedavisine yanıt vermezler (10). Padeh ve arkadaşlarının yaptığı 50 olguluk bir çalışmada 6 hastada heterozigot MEFV gen mutasyonu saptanmış, fakat bunun normal popülasyondaki heterozigot pozitifliğini yansıttığı düşünülmüştür (3). Bizim hastalarımızın 6'sında MEFV gen mutasyon analizi yapılmış olup 2 olguda heterozigot MEFV gen mutasyonu saptanmıştır.

TRAPS (tümör nekrozan faktör reseptör 1 A aracılıklı periyodik sendrom) olarak da isimlendirilen FHF, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Ayırıcı tanısı aile öyküsü olmaması, düzenli aralıklarla ortaya çıkmaması ve beraberinde artrit, kas ağrıları ve döküntü görülmesiyle

yapılabilir (12,13).

Hiperimmunglobulin D sendromunda ataklar genellikle çocukluk döneminde başlar ve PFAPA'dan farklı olarak kusma ve diyare ve poliartralji de vardır. Aftöz stomatit belirgin bir bulgu değildir. IgD düzeyleri yüksek saptanır. Ayrıca febril ataklar sırasında idrarda mevalonik asit düzeyinde artma vardır. Bu bulgu PFAPA sendromunda şimdiye kadar bildirilmemiştir (14). Olgularımızın periyodik ateş atakları infant döneminde başlamakla birlikte abdominal bulgular ve poliartraljileri yoktu, Ig D ve Ig A düzeyleri normaldi.

Juvenil idiopatik artritte artrit, ateş, hepatosplenomegali ve sistemik adenopati bulguları saptanır. Ateş birkaç hafta veya aylar boyunca sürebilir ve epizotlar arasındaki süre öngörülemez (9). Olgularımızın hiç birinde bu tanıyı düşündürecek kadar uzun süren ateş atakları saptanmamıştır.

Behçet hastalığı; oral kavitede değişik boyutlarda görülebilen aftöz ülserler, genital ülserler, iridosiklit ve sinovit ile karakterizedir. Ateş genellikle bir haftadan uzun sürer ve PFAPA'daki gibi periyodisite göstermez (9).

Thomas ve arkadaşları tarafından değerlendirilen PFAPA'lı hastaların yaş ortalaması 2.8 yıl olup erkeklerde daha sık görüldüğü, en sık servikal adenit (%80), farenjit (%30), aftöz stomatit (%30) görüldüğü bildirilmiştir (2).

Bizim hastalarımızda da erkek hakimiyeti vardı, yakınmalarının başlama yaşı ortalama 20.7 ay bulundu ve klinik olarak farenjit (100%), servikal lenfadenopati (90%), aftöz stomatit (81.8%) ve eksüdadif tonsillit (45.4%) saptandı.

Literatürde genetik yatkınlık ve ailesel olgular bildirilmemiş ise de bizim 7 hastamızda anne ya da babada tekrarlayan tonsillit öyküsü mevcuttu. Bu da PFAPA sendromunda genetik bir yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir.

PFAPA sendromunun tedavisinde kortikosteroidler semptomların kontrolünde oldukça etkilidir. Bazı hastalarda tonsillektomi uygulanmasının ve simetidin'in iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (15-17). Bizim izlediğimiz olguların hepsi tek doz 1mg/kg steroide yanıt verdi, ilk atak tedavisinden sonra ataklar arasındaki sürelerde bir miktar uzamayla birlikte yakınmaları devam etti. Hastalarımıza en az 3, en fazla 6 kür tedavi uyguladık. Steroid sağaltımından yanıt alınamayan 3 olgudan birine H2 reseptör blokleri verilerek sonuç alındı, diğer iki olgumuza da adenotonsillektomi yapıldı. Bu hastaların operasyon sonrası izleminde atakları olmadı.

Ülkemizden olgu sunumları şeklinde vakalar bildirilmiştir (18-21). Bildiğimiz kadarıyla ilk kez çok sayıda olgu tarafımızdan bildirilmiştir.

Sonuç olarak 5 yaş altında, büyüme ve gelişimi normal olup periyodik ateş, tekrarlayan farengit, tonsillit, aftöz stomatit yakınmalarıyla gelen hastalarda ayırıcı tanıları içerisinde PFAPA sendromu mutlaka düşünülmelidir.

Tedavi verilmeden de periyodik ateş ataklarının kendiliğinden geçebildiğini bildiğimiz PFAPA sendromu uzun dönemde büyüme ve gelişmeyi etkilemez ve sekel bırakmadan kendiliğinden iyileşebilir. Tanının erken dönemde konularak uygun tedavinin başlanması hem hasta hem de aileyi rahatlatacak gereksiz antibiyotik kullanımını da önleyecektir.

## KAYNAKLAR

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110: 43-46.
2. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrom in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15-21.
3. Padeh S, Breznik N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135: 98-101.
4. 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.
5. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 577-609.
6. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 658-659.
7. Yang KD, Hill HR. Neutrophil function disorders; pathophysiology, prevention, and therapy. *J Pediatr* 1991; 119: 343-354.
8. Arav-Boger R, Spierer Z. Periodic syndromes of childhood. *Adv Pediatr* 1997; 44: 389-428.
9. Feder HM jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: aclinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 253-256.
10. Meyerhoff J. Familial Mediterranean fever: report of a large family, review of the literature, and discussion of the frequency of amyloidosis. *Medicine* 1980; 59: 66-77.
11. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome-new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 2006; 91: 981-984.
12. Dode C, Cuisset L, Delpech M, Grateau G. TNFRSF1a- associated periodic syndrome (TRAPS) Muckle-Wells syndrome (MWS) and renal amyloidosis. *J Nephrol* 2003; 16: 435-437.
13. Lee WI, Yang MH, Lee KF, et al. PFAPA syndrome (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis) *Clin Rheumatol* 1999; 18: 207-213.
14. Scholl PR. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 563-566.
15. Pillet P, Ansoborlo S, Carrere A, Perel Y, Guillard JM. (P)FAPA syndrome: value of cimetidine. *Arch Pediatr* 2000; 7: 54-57.
16. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child* 2002; 86: 434-435.
17. Berlucchi M, Meini A, Plebani A, Bonvini MG, Lombardi D, Nicolai P. Update on treatment of Marshall's Syndrome (PFAPA syndrome): Report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 365-369.
18. Kurtaran H, Karadağ A, Çatal F, Aktaş D. PFAPA syndrome: a rare cause of periodic fever. *Turk J Pediatr* 2004; 4: 354-356.
19. Çiftçi E, Özdemir H, Incesoy S, Ince E, Dođru Ü. Türk Pediatri Arşivi 2004; 39: 14-16.
20. Ataş B, Çaksen H, Arslan Ş, et al. PFAPA syndrome mimicking familial mediterranean fever: Report of a Turkish child. *J Emergency Med* 2003; 25: 383-385.
21. Özen M, Yücel G. PFAPA sendromu: Bir periyodik ateş tablosu. *Fırat Tıp dergisi* 2006; 11: 75-77.