

# Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit (PFAPA) sendromu: Bir olgu sunumu

## Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: A case report

Ruhuşen Kutlu<sup>1</sup>, Cennet Büyükyörük<sup>2</sup>

### Özet

Çocuklarda tekrarlayan veya periyodik ateş şikayetlerine daha sık rastlanmaktadır. PFAPA sendromu, etiyojisi bilinmeyen, ani başlayan yüksek ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati ile seyreden ve tekrarlayıcı özellik gösteren çocukluk çağındaki periyodik ateşin yaygın bir nedenidir. Genellikle 5 yaşından küçük çocuklarda ve erkeklerde daha sık görülen bu sendrom selim seyirlidir, uzun dönemde sekel bırakmaz. Klinik tablo oldukça iyi tanımlanmasına rağmen hastalığa özgü laboratuvar bulgularının olmaması tanıyı güçleştirmektedir. Hastalar gereksiz yere antibiyotik tedavisi almaktadırlar. Tedavide tek doz steroid ve bazı vakalarda tonsillektomi uygulanmaktadır. Genellikle PFAPA sendromu ergenlik döneminde düzeler, ancak bu durumun yetişkinliğe kadar devam edeceğine dair kanıtlar artmaktadır. Burada, aile hekimliği polikliniğimize tekrarlayan yüksek ateş, tonsillit ve aftöz stomatit şikayeti ile başvuran 4 yaşında bir erkek çocuk olgusu sunuldu. Bu makalede PFAPA sendromu ile ilgili bilgiler gözden geçirilmiş ve birinci basamakta tanı koymannın önemi vurgulanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, PFAPA sendromu.

### Summary

In children, recurrent or periodic fever complaints are more common. PFAPA syndrome is a common cause of periodic fever in childhood with recurrent episodes of sudden onset fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenopathy with unknown etiology. 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. Patients are taking antibiotic treatment unnecessarily. Treatment options; steroid therapy and sometimes tonsillectomy. PFAPA syndrome usually resolves during adolescence, but evidence suggests that this can continue until adulthood. Here, we reported a 4-years old boy who was admitted to our family medicine clinic for recurrent high fever, tonsillitis and aphthous stomatitis. In this article, we reviewed PFAPA syndrome and emphasized the importance of its diagnosis in the primary care.

**Key words:** Child, periodic fever, pharyngitis, aphthous stomatitis, PFAPA Syndrome.

<sup>1</sup> Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Prof. Dr., Konya, Türkiye

<sup>2</sup> Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzm. Dr., Konya, Türkiye

## Giriş

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde yaş, cinsiyet ve hastalık ayrımı yapılmaksızın her hastaya hizmet verilmektedir. Çocuklar bu kapsamda önemli bir yer tutar.<sup>(1)</sup> Ateş, çocuklarda sık görülen ve öncelikle enfeksiyonu akla getiren semptomlardan biridir. Özellikle enfeksiyon hastalıklarına yatkın olan küçük çocuklarda tekrarlayan ateş atakları görülebilir. Buna karşın enfeksiyon dışı nedenlerle oluşan ve tekrarlayan ateş atakları ile seyreden bazı ender hastalıklar da tanımlanmıştır.<sup>(2,3)</sup> Tekrarlayan ateş atakları olan bir çocukla karşılaşan hekimlerin bu hastalıklara özgü bazı ipuçlarından yararlanarak tanı koymaları mümkündür.<sup>(4)</sup>

Periyodik yüksek ateş (38-41°C), aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit bulgularıyla seyreden PFAPA sendromu çocukluk çağındaki periyodik ateşin en yaygın nedenlerinden biridir.<sup>(5)</sup> PFAPA sendromu, ilk olarak 1987’de Marshall ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Genellikle 3-8 haftada bir düzenli aralıklarla tekrarlayan 3-6 gün süren ateş atakları ile karakterizedir. Üç ana semptomdan biri “aftöz sto-matit, servikal adenit ve farenjit” görülebilir. Bu bulgulara ek olarak nadiren kırgınlık, baş ağrısı, eklem ağrısı, karın ağrısı, kusma ve hepatosplenomegali de bildirilmektedir.<sup>(6,7)</sup>

Bu sendromun etyolojisi tam olarak bilinmemektedir ve kesin bir tanı testi yoktur. Tanı klinik öykü ve fizik muayene bulguları ile konulduğu için birçok hastanın tanısı gecikmektedir.<sup>(5)</sup> Çoğu doktor, tekrarlayan farenjitte ve stomatit tedavisinde PFAPA sendromundan şüphelenmez. Bu nedenle bu hastalara teşhis geç konur ve gereksiz antibiyotik veya antiviral tedavi verilir. Çocuklarda nedeni bilinmeyen ateşin ayırıcı tanısında Ailesel Akdeniz Ateşi, hiper IgD sendromu, sistemik başlangıçlı juvenil romatoidartrit, Behçet hastalığı, siklik nötropeni gibi periyodik ateş sendromları göz önüne alınmalıdır. Ateş ataklarının genellikle düzenli görülmesi nedeniyle, çoğu zaman aile bir sonraki atağın ne zaman ortaya çıkacağını tahmin edebilir.<sup>(8)</sup> PFAPA sendromunun tedavisi hala kesin olarak bilinmemektedir. Bununla beraber glukokortikoidler semptomların kontrolünde oldukça etkilidir. Bazı vakalarda ise tonsillektomi yapılmaktadır.<sup>(9)</sup>

## Olgu Sunumu

Dört yaşında erkek hasta beş gündür devam eden yüksek ateş, boğaz ağrısı ve boyunda şişlik şikâyetiyle polikliniğimize başvurdu. Dört gün önce bu şikâyetlerle başvurduğu bir sağlık merkezinde akut tonsillit tanısıyla antibiyotik tedavisi ve ateş düşürücü tedavi başlanmış. Bu tedaviyi kullanmasına rağmen bu süre içinde ateşi düşmemiş ve şikâyetleri gerilememiş. Hastanın anamnezinden son iki üç yıldır devam eden 3-4 hafta ara ile tekrarlayan son üç ayda ise atak sıklığı artan; boğaz ağrısı, boğazda şişlik ve 40°C’ye kadar yükselen ateş öyküsü olup, ateşinin ateş düşürücü ile düştüğü, ancak 3-4 saat sonra tekrar yükseldiği öğrenildi. Bu şikâyetlerine ek olarak baş ağrısı, eklem ağrısı, karın ağrısı ve bulantı şikâyetleri de mevcut idi. Ayrıca hastanın şikâyetlerinin antibiyotik kullansa da kullanmasa da 5-6 gün sonrasında düzeldiği belirtildi.

Hastamızın soygeçmişini sorguladığımızda babasında yedi yaşına kadar tekrarlayan ateş, farenjit öyküsü mevcut idi. Hastanın fizik muayenesinde genel durumu iyi, boyu 113 cm (75-90 p), vücut ağırlığı 19 kg (75-90 p), vücut sıcaklığı 39.8°C, nabızı 100/dk, TA 100/60 mmHg idi. Tonsilleri bilateral hiperemik ve hipertrofik, üzeri kirli-beyaz eksudatif membranla kaplıydı. Ön servikal zincirde bilateral, mobil, en büyüğü 1x1 cm çok sayıda lenfadenopati, ağız içinde aftöz stomatit mevcuttu. Hepatosplenomegalisi olmayan hastanın diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Hastanın laboratuvar incelemesinde; beyaz küre: 21.200/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 11.7 g/dl, hematokrit: % 34.6, trombosit sayısı: 300.000/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 31 mm/saat, C reaktif protein: 128.15 mg/L bulundu. Periferik yaymasında % 76.9 PNL ve % 14.2 lenfosit görüldü, toksik granülasyon ve sola kayma negatif olarak saptandı. Serum fibrinojen düzeyi 574 mg/dl idi. Serum biyokimyasal değerleri ve tam idrar incelemesi normal sınırlarda idi. PA akciğer grafisinde anormal bir bulguya rastlanmadı.

Son 4 gündür geniş spektrumlu antibiyotik almasına rağmen yüksek ateşi düşmeyen ve genel durumu düzelmeyen hastada viral enfeksiyon veya periyodik ateş sendromu olabileceği düşünülerek

antibiyotik tedavisi kesildi. Kontrolde idrar, kan ve boğaz kültürlerinde üreme saptanmayan hastanın bir gün sonra yüksek ateşi kendiliğinden düştü. Birkaç gün sonraki muayenesinde ise bilateral tonsil dokusu doğal ve boyundaki lenfadenopatileri oldukça küçülmüştü. Hastanın atak esnasında alınan serolojik incelemesinde EBV, CMV, HSV, Toksoplazma IgM ve IgG'ler negatif olarak sonuçlandı. İmmün yetmezlik açısından bakılan serum IgA, IgM, IgG, IgD yaşına göre normal sınırlar içindeydi ve BCG skarı mevcuttu. Kollajen-vasküler hastalıklar açısından bakılan ANA, anti-ds DNA, anti-nötrofil sitoplazmik antijen (ANCA) ve romatoid faktör normal sınırlarda bulundu. FMF DNA analizinde mutasyon saptanmadı.

Hasta üç hafta sonra aynı klinik tabloyla tekrar başvurdu. Boğaz kültüründe normal boğaz florası üreyen ve ateşi 40°C olan hastaya PFAPA sendromu tanısıyla tek doz oral prednizolon (1mg/kg) verildi. Hastanın dört saat içinde ateşinin düştüğü ve tekrar yükselmediği gözlemlendi. Bir gün sonra klinik durumu tamamen düzeldi.

## Tartışma

Nedeni belli olmayan ve tekrarlayan ateş ataklarıyla başvuran çocuklarda etnik köken, aile hikâyesi, eşlik eden semptomlar ve basit laboratuvar testlerinden elde edilen verilerle tanı konabilir.<sup>(4,10)</sup> Ateşi açıklayacak bir hastalığın saptanamaması kaydıyla, altı ay içinde atak aralarının en az 7 gün olduğu üç veya daha fazla kez 38.4°C'den yüksek ateş ataklarının olması tekrarlayan ateş olarak tanımlanmaktadır.<sup>(9)</sup> Tekrarlayan ateşi olan hastalarda öncelikle ateş ataklarının düzenli veya düzensiz aralıklarla olup olmadığının belirlenmesi tanıya kolaylık sağlayabilir.<sup>(2)</sup>

PFAPA sendromu batı ülkelerinde çocuklarda en sık görülen otoenflamatuvar sendromdur. Güçlü ailesel kümeleşmesine rağmen, genetik temeli ve kalıtım paterni halen bilinmemektedir. Silvio Alesandro ve ark.'nın 14 aileden 68 kişiye yaptıkları kapsamlı genetik çalışmada belli bir monogenetik aktarım tespit edilememiştir.<sup>(11)</sup> Manthiram ve ark.'nın 2016 yılında seksen PFAPA indeks olgusu ve 80 kontrol grubunda yaptıkları bir çalışmada olguların bir kısmının ailesel olduğu ve bunun da

kalıtsal bir bozukluğa ve/veya paylaşılan çevresel etkenlerin sonucunda olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada PFAPA'lı hastaların birinci derece akrabalarında (ana-babalar ve kardeşler), kontrol grubunun yakınlarına göre tekrarlayan farenjit ve aftöz stomatit prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların ve yakınlarının genetik ve inflamatuvar profillerinin daha fazla karakteri-ze edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.<sup>(5)</sup>

Cheung ve ark.'nın 2017 de yaptığı çalışmada, 82 akraba olmayan PFAPA hastası için yeni nesil sıralama ya-pılmış ve CARD8 geninde (CARD8-FS) çerçeve kayması varyantı tespit edilmiştir. Bu çalışmada, PFAPA CARD8-FS taşıyıcılarını sağlıklı bir nüfus grubu ile karşılaştırmışlar ve CARD8-FS polimorfizmi ile PFAPA sendromu riski arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Sonuç olarak bu çalışmada, mutant CARD8 proteininin, NLRP3'ün NOD alanı ile etkileşim yeteneğini kaybettiğini ve bu bozulmanın hastalardaki otoenflamasyondan sorumlu olduğu belirtilmiştir.

Hastalık genellikle 5 yaşından önce başlamakta ve ortalama tanı alma yaşı 2,8'dir. Ataklar arasında çocuklar tamamen normaldir. Büyüme gelişme etkilenmez.<sup>(12)</sup> Hastalığa özgü belirli laboratuvar parametreleri bulunmamaktadır. Atak sırasında hafif artmış lökosit sayısı ve ESH mevcut iken, ataklar arasında normale dönmektedirler.<sup>(5)</sup> Yapılan boğaz kültürlerinde normal boğaz florası tespit edilmektedir. Tekrarlayan ateş atakları yıllarca sürebilir, ancak çocuk büyüdükçe bu atakların arası açılmaktadır.<sup>(4,5)</sup> PFAPA hastasının tekrarlayan ateş dışında şikâyeti

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

1. Periyodik ateş şikayetinin 5 yaşından önce başlaması, (ortalama 4±3 yaş)
2. Olgunun ataklar arasında normal olması
3. Siklik nötropeni ve enfeksiyon parametrelerinin dışlanması
4. Üst solunum yolları enfeksiyonu yokluğunda; aftöz stomatit, servikal lenfadenit ya da farenjit varlığı
5. Büyüme gelişmenin normal olması
6. Kortikosteroidlere dramatik cevap

azdır ve günümüze kadar uzun dönem sekel bildirilmemektedir.<sup>(13)</sup> PFAPA sendromunun tanısı diğer olası hastalıkları ekarte ettikten sonra klinik olarak konmaktadır. Tanıda iki temel bulgu hem gerekli, hem de ayırt edici özelliğe sahiptir. Bunlardan ilki 39°C'yi aşan ve üç-altı gün süren, üç-sekiz haftada bir görülen yüksek ateş olmasıdır. Diğer temel özellik ise ataklar arasında hastanın tamamen sağlıklı olmasıdır (**Tablo 1**).<sup>(6,14)</sup> Bizim vakamızda da düzenli aralıklarla tekrarlayan ve 5-6 gün süren yüksek ateş dönemleri mevcuttu. Ataklar arasında tamamen normal idi.

Yapılan çalışmalarda PFAPA sendromlu hastalarda aftöz stomatit oranı %67-71 sıklıkta bildirilmektedir.<sup>(4,10)</sup> Ayrıca Galanakis ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada vakaların sadece %33'ünde aftöz stomatit ile karşılaştıklarını belirtmişlerdir. Çalışmalarına dâhil edilen kız çocukların hiçbirisinde aftöz stomatit tespit edilmemesi ise dikkati çekmektedir.<sup>(15)</sup> Ancak unutmamak gerekir ki, fizik muayenede dikkat edilmezse aftöz stomatitin sıklıkla gözden kaçabildiği de yapılan yayınlarda belirtilmektedir.<sup>(2)</sup> Padeh ve ark. yaptıkları çalışmada eksüdatif tonsilitin farenjit ile birlikte olabildiğini de bildirmişlerdir.<sup>(8)</sup> Bizim hastamızın da tüm ataklarında tabloya eksüdatif tonsilit ve aftöz stomatit eşlik etmekteydi.

PFAPA sendromu, tekrarlayan ateş sendromları içinde yer alan ailesel Akdeniz ateşi (AAA) ile birlikte ülkemiz açısından önemli bir tekrarlayan ateş tablosudur. FMF düzensiz aralıklı tekrarlayan ateşe neden olursa da, nadiren düzenli aralıklarla tekrarlayan ateşe de neden olabilir. Ağız mukozasında aftlar, genital bölgede ülserler, iridosiklit ve sinovit ile seyreden Behçet hastalığında görülen ateş PFAPA sendromunda görülenin tersine düzensiz aralıklı olup genellikle bir haftadan daha uzun sürer.

Sıklık nötropeni, düzenli aralıklı yineleyen ateş ile seyreden ve klinik bulguları PFAPA sendromuna büyük ölçüde benzerlik gösteren bir hastalıktır. Sıklık nötropenide ortalama 21 günde birtekrarlayan ve spontan olarak düzelen nötropeni sözkonusudur.<sup>(3,4)</sup> Ayrıca genelde düzensiz aralıklarla yüksek ateş

neden olan bazı durumlar olan hiper IgD sendromu ve sistemik başlangıçlı juvenil romatoidartrit gibi hastalıklarla da ayırıcı tanısı yapılmalıdır. PFAPA sendromunda periyodik ateşin dışında diğerlerinden farklı olarak membranöz farenjit, aftöz stomatit, servikal lenfadenopati görülmektedir. Atak sırasında nötropeni veya artmış IgD seviyesi görülmemektedir.<sup>(1,3)</sup> Bizim hastamızın da atak döneminde lökosit değerleri ve akut faz reaktanları artmıştı.

Ateşleme esnasında nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar ve anti-piretikler kullanılabilir. Glukokortikoidler atakları sonlandırmada son derece etkilidir. Fakat atakları önleyici herhangi bir ilaç yoktur.<sup>(6,15)</sup> PFAPA'lı çocukların tedavisinde atak başında tek doz oral prednizolon (1-2 mg/kg) verilmesinin semptomları hızlı ve belirgin olarak geçirebildiği, ancak bazı vakalarda atak sıklığını artırdığı bildirilmektedir.<sup>(11)</sup> Prednizolon tedavisi ile kontrol edilemeyen vakalara tonsilektomi uygulanabilmektedir.

Ancak bu operasyon da bütün vakalarda değil sadece bazı çocuklarda atakları eradike edebilmiştir.<sup>(4,8)</sup> Bizim vakamıza da ateşe eşlik eden farenjit ve servikal lenfadenit nedeniyle, başvurduğu hekimler tarafından sürekli enfeksiyon düşünülerek antibiyotik tedavisi başlanmıştı. PFAPA sendromunun tedavisinde bizim yaklaşımımız ise, önce steroid tedavisinin denenmesi olmuştur.

Sonuç olarak PFAPA sendromunun belirti ve bulguları birinci basamak polikliniklerinde sık rastlanan belirti ve bulgulardandır. Yüksek ateş aileleri çok kaygılandırıcı bir belirtidir. Tanı koymak amacıyla yapılan çok sayıda tetkik, hasta ve aileleri açısından yıpratıcı olmaktadır. Tanınmayıp yanlışlıkla üst solunum yolu enfeksiyonu olarak değerlendirildiğinde gereksiz antibiyotik kullanımına sebep olmaktadır.

Bunu önlemenin en önemli yolu iyi bir anemnez ve fizik muayene yapılmasıdır. Beş yaş altındaki çocuklarda ateş, farenjit, aftöz stomatit ve lenfadenopati saptandığında öyküde tekrarlayan ataklar varsa, PFAPA sendromunu ayırıcı tanıda akla getirmemiz gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Gaye Çelikcan, Rabia Kahveci, Adem Özkara. Olgu sunumu: PFAPA sendromu. "Periyodik yüksek ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit" Türk Aile Hek Derg 2012;16(1):15-17.
2. Feder HM Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. Curr Opin Pediatr 2000; 12(3): 253-6.
3. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21(11):1071-7.
4. Ergin Çiftçi, Halil Özdemir, Sonay İncesoy, Erdal İnce, Ülker Doğru. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit (PFAPA) sendromlu bir olgu. Türk Pediatri Arşivi 2004; 39: 36- 40.
5. Manthiram K, Li SC, Hausmann JS, Amarilyo G, Barron K, Kim H. Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. Rheumatol Int. 2017;37(6):883-889.
6. Federica Vanoni, Katerina Theodoropoulou, Michael Hofer, PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome Vanoni et al. Pediatric Rheumatology Pediatr Rheumatol Online J.2016; 27: 14(1).
7. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. J Pediatr 1987; 110: 43-6.
8. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. JPediatr. 1999;135(1):98-101.
9. Semianchuk VB. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children. Wiad Lek. 2017;70(1):144-147.
10. Scholl P. Periodic fever syndromes. Curr Opin Pediatr 2000;12(6):563-6.
11. Di Gioia SA, Bedoni N, von Scheven-Gête A, Vanoni F, Superti-Furga A, Hofer M, Rivolta C. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. Sci Rep. 2015 May 19;5:10200.
12. Ming Sin Cheung, Katerina Theodoropoulou, Jérôme Lugin, Fabio Martinon, Nathalie Busso and Michaël Hofer, Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome Is Associated with a CARD8 Variant Unable To Bind the NLRP3 Inflammasome, J Immunol March 1, 2017, 198 (5) 2063-9.
13. 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. Epub 2006; 14.
14. Scully C, Hodgson T, Lachmann H. Auto-inflammatory syndromes and oral health. Oral diseases 2008; 14: 690-9.
15. 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.

*Geliş tarihi: 15.08.2017*

*Kabul tarihi: 28.02.2018*

*Çevrimiçi yayın tarihi: 15.03.2018*

### **Çıkar çakışması:**

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

### **İletişim adresi;**

Prof. Dr. Ruhuşen Kutlu

e-posta: ruhuse@yahoo.com