

PFAPA Sendromu: Olgu sunumu

PFAPA syndrome: Case report

Mervan Bekdaş

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad, Bolu

PFAPA sendromu (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenit) tekrarlayan ateş atakları ile karakterize bir periyodik çocukluk çağı hastalığıdır. Bu sendrom genellikle 5 yaş altı ve erkek çocuklarda daha fazla gözükmektedir. Bu yazıda 4 yaşında 20-25 günde bir tekrarlayan ateş, tonsillit ve servikal lenfadenit ile başvuran bir erkek çocuk sunuldu. Ataklar tek doz metilprednisolon tedavisi ile dramatik olarak düzeldi.

PFAPA syndrome (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) is a pediatric periodic disease characterised by recurrent febrile episodes. This syndrome usually observed under 5 years of age and common in boys. In this case report, a 4 year old boy with complained of recurrent attacks of fever, tonsillitis and cervical lenfadenitis is presented. The attacks had recurred every 20-25 days. The attacks of the patient dramatically resolved after a single dose of metilprednisolon.

Anahtar Kelimeler: PFAPA, tekrarlayan ateş, servikal adenit.

Keywords: PFAPA, recurrent fever, cervical adenitis.

Giriş

Çocukluk çağında tekrarlayan ateş sıklıkla enfeksiyon hastalıklarına bağlı olmakla beraber, non-enfeksiyöz nedenlerle seyreden bazı hastalıklarda tanımlanmıştır. Bu hastalıkları kendilerine özgü olan ipuçlarından yararlanarak tanımlamak mümkündür (Tablo-1)(1). Bu hastalıklardan biride Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit (PFAPA) sendromudur.

PFAPA sendromu periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit ile karakterizedir. Sendromun karakteristik özelliği hastaların hepsinde görülen, ani başlayan, 39 °C'yi aşan ve 3-6 gün süren, 3-8 haftada bir görülen yüksek ateş olmasıdır. Ataklar arasında hasta tamamen sağlıklıdır(2). Erkeklerde daha sık görülmektedir(3). Tekrarlayan ateş atakları yıllarca sürebilir ancak çocuk büyüdükçe bu atakların arası açılmaktadır. Uzun dönemde sekel bırakmayan bu sendrom genellikle birkaç yıl içinde kendiliğinden iyileşmektedir(4).

Etiyolojide viral ve otoimmün mekanizmalar ileri sürülmekle beraber kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Herediter geçiş bildirilmemiştir(4). Febril ataklar sırasında sitokinlerden TNF- α , interferon γ , interlekin-6 ve interlekin-1 β seviyelerinde artış tespit edilmiştir(5). Hastalığa özgü laboratuvar bulgusu olmaması ve hastalığı oluşturan bulguların, çocuklarda sık rastlanan

hastalıkların muayene bulguları olması nedeniyle bu sendromun pediatristler tarafından iyi bilinmesi gerekir. Tekrarlayan ateş nedeniyle getirilen, anamnez ve fizik muayenesi sonucunda tanısı konulan erkek olgu, gereksiz yere antibiyotik kullanımının olduğu PFAPA sendromuna dikkat çekmek amacıyla sunuldu.

Olgu Sunumu

4 yaşındaki hastanın şikâyetleri 3 gün önce ateşlenme ve boğaz ağrısı ile başlamış. Bir gün sonra tabloya boynun sol tarafında şişlik eklenince doktora götürülmüş. Tonsillit tanısıyla oral amoksisilin-klavulanik asit tedavisi başlanmış. Ancak uygulanan tedaviye rağmen ateşi devam edince hastanemize getirildi. Hastanın hikayesinden son 4 ayda 20–25 günde bir tekrarlayan ateş, servikal lenfadenit ve kriptom tonsillit tanılarıyla antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Kulak-burun-boğaz hastalıkları uzmanı tonsillektomi önermiş. Son 4 aydır çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından önerilen penisilin G benzatin tedavisi kullanılmamış.

Hastanın fizik muayenesinde tonsillalar hiperekim-hipertrofik ve solda 2x1 cm servikal lenfadenopati tespit edildi. Oral aft tespit edilmedi. Diğer sistem muayenelerinde herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde WBC:14700/mm³, CRP:15,05 g/dL, sedim:46 mm/saat olarak tespit edildi. Biyokimya tetkikle

İletişim Bilgisi / Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Mervan Bekdaş, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad Bolu

E-mail: merbek14@yahoo.com Tel: +90 374 253 46 56

Geliş tarihi / Received: 03.09.2012

Kabul tarihi / Accepted: 12.10.2012

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None

Tablo-1. Tekrarlayan ateş sendromları

	PFAPA	Ailevi Akdeniz Ateşi	Ailevi İrlanda Ateşi	Hiper Ig D Sendromu	Siklik Nötropeni	Juvenil Romatoid Artrit
Başlangıç yaşı	Genellikle<5	Genellikle>5	Genellikle>5	Genellikle<1	Genellikle<1	Genellikle>5
Prednizona yanıt	Dramatik	Yok	Dramatik	Yok	Nadiren	Var
Aftöz stomatit	Genellikle	Yok	Yok	Yok	Mukozit	Yok
Farenjit	Genellikle	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
Adenit	Servikal	Yok	Yok	Generalize	Servikal	Generalize
Ateş süresi	5 gün	2 gün	2 gün	5 gün	3 gün	>7 gün
Ateş atakları arasındaki süre	21-42 gün	Hafta-aylar	Hafta-aylar	Hafta-aylar	21 gün	Değişken
Periyodik ateş	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
Ailesel oluş	Yok	Ot. Resesif	Ot. Resesif	Ot. Resesif	Ot. Resesif	Nadiren
Laboratuvar tanı	Yok	Gen analizi	Gen analizi	IgD>100/ml	Nötropeni	Yok

rinde bir özellik saptanmadı. Tam İdrar tahlilinde bir özellik yoktu. CMV Ig M(-), CMV Ig G(+), toksoplazma IgM ve IgG, rubella IgM ve IgG ile herpes simpleks virus IgM ve IgG (-) idi. Monospot test:Negatif olarak saptandı. Fibrinojen:383 mg/dL idi. Akciğer ve waters grafilerinde patoloji saptanmadı. Boyun ultrasonografisinde her iki juguler zincirde ve submandibulerde en büyüğü sol mandibulerde 25x15 mm boyutlu, santralinde ekojen hilus içeren reaktif görünümlü multiple lenfadenopatiler mevcuttur. Boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok üremedi. Kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı.

Bu bilgiler ışığında PFAPA sendromu tanısı konuldu ve klinik takibe alındı. Takiplerinde klinik ve laboratuvar bulguları ile siklik nötropeni ve ailevi akdeniz ateşi tanıları ekarte edildi. Ataklarının sonucunda hastaya 1 mg/kg metilprednisolon İV yapıldı, 4 saat sonra ateşleri düştü Ertesi gün hastanın ateşi tekrar etmedi. Tekrar bakılan WBC:5500/mm³, CRP:6,94 g/dL, sedim:44 mm/saat olarak tespit edildi. Hasta bu bulgularla kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Taburcu

luktan sonraki 6 ay boyunca yapılan kontrollerde ateşin tekrar etmediği tespit edildi.

Tartışma

PFAPA sendromu sebep olduğu febril ataklar nedeniyle çocukların günlük yaşamını olumsuz etkilemektedir. İlk kez 1987'de tarif edildikten sonra zamanla hastalığın temelini oluşturan beş bulgu haricinde, zamanla başka klinik bulgularında tabloya dahil olduğu tespit edilmiştir. (4) Klinik bulguları bu kadar ayrıntılı tariflenmesine rağmen sendromun temelini oluşturan bulgular çok sayıda hastalıkla karışmaktadır. Dikkatli anamnez ve ayırıcı tanı yapılamaması nedeniyle bu hastalık sıklıkla pediatrikler tarafından atlanmakta ve bu nedenle gereksiz yere antibiyotik tedavisi kullanılmaktadır. Tasher ve ark (6) serisinde PFAPA sendromu tanısının sadece %56 vakada pediatrikler tarafından konulduğu tespit edilmiştir.

PFAPA sendromu tanısı için kullanılan kriterler tablo-2' de gösterilmiştir (4).

Tablo-2. PFAPA sendromu tanısı için kullanılan kriterler

1. Erken yaşta (< 5 yaş) başlayan, düzenli aralıklarla tekrarlayan ateş atakları
2. Üst solunum yolu enfeksiyonu olmadan aşağıdaki klinik bulgulardan en az birinin olması
 - a) Aftöz stomatit
 - b) Servikal lenfadenit
 - c) Farenjit
3. Siklik nötropeni tanısının elenmesi
4. Ataklar arasında tamamen asemptomatik bir aralık bulunması
5. Büyüme ve gelişmenin normal olması

Sunulan olgu 4 yaşında olup 21-25 günde bir aniden başlayan 39 °C'yi aşan tekrarlayan ateş atakları, tonsillit ve servikal lenfadenit atakları olduğu ve her seferinde antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Ataklar arasında tamamen asemptomatik idi. Büyüme ve gelişmesi normaldi. Ateşin bu hastalarda antibiyotik ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlara yanıt vermemesi dikkat çekicidir. Ani başlayan ateş atakları spontan olarak 5 gün sonunda düzelmektedir. Ateşli olduğu dönemde olgumuzda bakılan kan ve idrar kültürlerinde üreme tespit edilmedi. Tonsillerde non-exudatif eritem veya kriptomatik yapıda enflamasyon olabilir. Olgumuzda daha önce saptanan kriptomatik tonsillit nedeniyle penisilin G benzatin tedavisi başlanmıştı. Ancak olgumuzun bu atağında tonsillerde non-exudatif eritem tespit edildi. Bakılan boğaz kültüründe normal boğaz florası üredi. Literatürde ateş, tonsillit ve servikal lenfadenopati en sık tespit edilen bulgular olarak ifade edilmiştir, hastamızın klinik tablosunu bu bulgular oluşturmaktaydı. (1) Servikal bölge dışında vücudun başka yerinde lenfadenopati görülmesi bu sendromun bir özelliği değildir. Hastamızda oral aft tespit edilmedi. Thomas ve ark (4) serisinde oral aft %70 olarak tespit edilmiştir. Oral aftların minör karakterde olması nedeniyle ataklar sırasında görülemeyebileceği gibi dikkatli bakılmazsa gözden de kaçabilirler. (2)

Hastalığa özgü laboratuvar parametreleri bulunmamaktadır. Ataklar sırasında artan lökosit sayısı, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı ataklar sonrasında normale dönmektedir. Özellikle CRP seviyesindeki artış çok daha belirgindir, bu yükseklik immünolojik mekanizmalarla açıklanabilir. (7)

Bu hastalığın tedavisinin temelini atak başlarında tek doz halinde verilen 1-2 mg/kg prednizon

oluşturur. Bu tedaviyle semptomlar tanısız bir kriter olarak 2-4 saat içinde hızlı bir şekilde düzelmektedir. Alınan bu yanıt hastalığın enfeksiyondan çok inflamatuvar sitokinlerden kaynaklandığını düşündürmektedir. (2) Hastamıza 1 mg/kg metilprednizolon uygulandı, 4 saat sonra ateşleri düştü. İmmunomodülatör özelliği de olan simetidin supressör T lenfositlerini baskılama, interferon üretimini inhibe etme, nötrofil ve eosinofil kemotaksisin engelleyerek etki etmektedir. Bazı merkezlerde bu etkilerinden faydalanmak amacıyla PFAPA sendromu profilaksisinde simetidin kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır. (8) Thomas ve ark (4) çalışmasında ise etkinliği %29 olarak bulunmuş ve şikayetleri düzelen hastalarda ilacın kesilmesiyle atakların tekrarladığı tespit edilmiştir.

Granulosit migrasyonunu inhibe ederek etki eden kolşisin tedavide etkisiz olduğunu belirten yayınlar yanında, ataklar arasındaki süreyi belirgin şekilde uzattığını gösteren çalışmalarda vardır. (9)

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde şimdiye kadar yayınlanmış en geniş seri olan Thomas ve ark (4) serisinde steroid tedavisi %90, tonsillektomi %75, tonsillektomi ve adenoidektomi %86 oranında etkili bulunmuştur. Öncelikle steroid tedavisi verilmeli, bu tedaviye rağmen ataklar devam ederse tonsillektomi yapılması önerilmektedir(4).

Sonuç olarak tekrarlayan ateş nedeniyle başvuran hastalara antibiyotik tedavisi başlanmadan önce dikkatli bir anamnez ve fizik muayene yapılmalı ve bu hastalarda PFAPA sendromunun da olabileceği düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Feder HM Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:253-56
2. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. *Ped Infect Dis J* 2002;21:1071-77
3. Scholl PR. Periodic fever syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000;563-66
4. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15-21
5. Silvia Stojanov, Florian Hoffmann, Anja Kéry, Ellen D Renner, Dominik Hartl, Peter Lohse, Kristina Huss, Peter Fraunberger, James D Malley, Stephanie Zellerer, Michael H Albert, Bernd H Belohradsky. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:90-97
6. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 2006;9:981-84
7. Forsvoll JA, Oymar K. C reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Acta Pediatr* 2007;96:1670-73
8. 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: 365-69
9. Tasher D, Stein M, Dalal I; Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta paediatr* 2008;97:1090-92.

