



Case Report / Olgu Sunumu

# PFAPA Syndrome (Periodic fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis)

## PFAPA Sendromu (Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit Birlikteliği)

Ayşe Nur Topuz<sup>1</sup>, Selin Kızılgök<sup>\*1</sup>, Mahir Serbes<sup>2</sup>, Nafiz Bozdemir<sup>1</sup>

### ÖZET

PFAPA sendromu; tekrarlayıcı, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati ataklarının eşlik ettiği etyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen ateşli bir hastalıktır. Benign karakterde olup beş yaşından küçüklerde ve erkek cinsiyette daha sık görülür. Uzun dönemde sekel gelişmez. Hastalığın klinik tablosu spesifik olmasına rağmen laboratuvar bulgularının non-spesifik olması nedeniyle tanısı güçtür. Bu olgu sunumunda kliniğe başvuran ve PFAPA tanısı konulan iki hasta tartışıldı.

**Anahtar kelimeler:** PFAPA sendromu, aftöz stomatit, farenjit, lenfadenit

### ABSTRACT

PFAPA syndrome is a febrile disease with unknown etiology which is characterized by recurrent aphthous stomatitis, pharyngitis and servical adenitis. It has a benign clinical course and frequently seen in male patients under five-year-old. Although the clinical findings of PFAPA is specific, its diagnosis is often difficult due to non-specific laboratory findings. In this report, we discuss two patients diagnosed with PFAPA syndrome.

**Key words:** PFAPA syndrome, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis

Received / Geliş tarihi: 23.12.2016, Accepted / Kabul tarihi: 03.01.2017

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

\*Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Selin Kızılgök, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Sarıçam-Adana  
E-mail: selinbutuner1@gmail.com

Topuz A, Kızılgök S, Serbes M, Bozdemir N. PFAPA Sendromu (Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit Birlikteliği), TJFMPC, 2017;11(1): 59-63.

DOI: 10.21763/tjfmpe.295947

## GİRİŞ

PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis) sendromu 1987 yılında Marshall ve ark. tarafından tanımlanan periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenitin eşlik ettiği tekrarlayıcı, etiyojisi tam olarak bilinmeyen ve kalıtsal olmayan bir sendromdur.<sup>1</sup> PFAPA sendromu genellikle 6 ay ile 5 yaş arası çocuklarda görülür. Klinik olarak yüksek ateş ve boğaz ağrısı ile seyredir. Yüksek ateş 40-41 °C'yi bulabilir ve yaklaşık beş gün devam eder. Ateşle beraber %75 vakada farenjit ve stomatit, %66,6 vakada ise servikal reaktif lenfadenopati ve diğer minör semptomlar (baş ağrısı, bulantı, kusma, titreme ve halsizlik) görülebilir.<sup>2</sup> Hastalığa ait ateş atakları düzensiz aralıklarla yineler ve ortalama 3-4 gün sürüp, kendiliğinden düzeler.<sup>3</sup>

Kesin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, etiyojide viral ve otoimmün mekanizmalar ve immün sistemde disregülasyon olduğu ileri sürülmektedir (TNF-alfa, IFN-gama, IL-6 ve IL-2 seviyelerinde artış, IL-4, IL-10 seviyelerinde ise azalma).<sup>4-7</sup> Ayrıca PFAPA sendromunda enfeksiyon ajanlarının antijenlerine ya da epitoplara karşı immünolojik cevapta beklenmeyen aşırı bir yanıt olabileceği öne sürülmüştür.<sup>5</sup> Hastalardaki yüksek ateşin ateş düşürücü (parasetamol, ibuprofen, asetil salisilik asit) tedavilerden etkilenmemesi; tek doz prednizolon tedavisinden (1-2 mg/kg/gün) ya da yarı ömrü daha uzun olan betametazon (0,3 mg/kg/gün) kullanımından sonra 2-4 saatte dramatik olarak klinik düzelme olması tanıyı destekler. Bu klinik yanıt aynı zamanda PFAPA sendromunda inflamatuvar sürecin önemli bir rol aldığını da destekler niteliktedir.<sup>6</sup> Tedavide steroid esastır, bu tedaviye rağmen ataklar devam ederse tonsillektomi uygulanması önerilir.

## OLGULAR

### Olgu 1:

İki yaş dokuz aylık kız hasta ateş, boğaz ağrısı ve boyunda şişlik yakınması ile genel çocuk polikliniğine başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde; vücut sıcaklığı 39,1°C, tonsiller hiperemik ve hipertrofik, farinks hiperemik ve submandibüler bölgede ve ön servikal zincirde bilateral, mobil, en büyüğü yaklaşık 1x0,5 cm çapında çok sayıda lenf bezi palpe edildi. Fizik, motor ve mental gelişimi yaşa göre normal olan hastanın diğer sistem bulguları doğal saptandı. Hastanın laboratuvar bulgularında hemoglobin: 12,2 g/dL, beyaz küre: 18.500/mm<sup>3</sup> (% 79 segment, % 13 lenfosit, % 8 stab), trombosit: 335.000/mm<sup>3</sup>, eritrosit çökme hızı: 78 mm/saat ve C-reaktif protein: 16,9 mg/dL ölçüldü. Biyokimyasal

parametreler normal olarak saptandı. Tam idrar, PA akciğer ve sinüs grafileri normal sınırlarda idi. İdrar, kan ve boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Hastanın atak esnasında alınan serolojik incelemesinde Epstein-Barr Virüs (EBV), ve Sitomegalovirüs (CMV) serolojisinde akut enfeksiyonu gösteren bulgu saptanmadı. Atopi yönünden araştırma için yapılan deri testi ve phadiatop testi negatif olarak değerlendirildi. Hastanın öyküsünde aynı şikâyetlerle beş gün önce başvurduğu dış merkezde antibiyotik tedavisi başlanmasına rağmen ateşinin düşmediği, bu semptomların son beş ay içinde altı kez tekrarladığı ve her seferinde aileye hastanın boğaz enfeksiyonu geçirdiği bildirilmişti. Ataklar sırasında yüksek ateş yakınmasının yaklaşık 4-5 gün kadar sürdüğü, ateş düşürücü ve çeşitli antibiyotiklere rağmen düşmediği ve hastanın ataklar arasında tamamen sağlıklı olduğu öğrenildi. Öğrenilen anamnez doğrultusunda ve boğaz kültüründe üreme olmaması üzerine hastada tekrarlayan yüksek ateş ve tonsillo-farenjit ataklarının PFAPA sendromu olduğu düşünülerek, hastaya tek doz oral prednizon (1 mg/kg) verildi. Steroid tedavisini takip eden sekiz saat içinde ateş dramatik olarak düştü. Genel durumu düzelen hastanın yakınları bilgilendirilerek kontrole çağırıldı.

### Olgu 2:

Dört yaş beş aylık erkek hasta dört gündür devam eden yüksek ateş, boğaz ağrısı, boyunda şişlik şikâyeti ile genel çocuk polikliniğine başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde vücut ısısı 38,2°C. Tonsiller bilateral hiperemik ve hipertrofik, üzeri yaygın kirli-beyaz eksudatif membran ile kaplı, submandibüler bölgede, ön ve arka servikal zincirde bilateral, mobil, en büyüğü 1x1 cm çok sayıda lenfadenopati mevcuttu. Fizik, motor ve mental gelişimi yaşa göre normal olan hastanın diğer sistem bulguları normal saptandı. Hastanın laboratuvar bulgularında beyaz küre: 17,500/mm<sup>3</sup> (Periferik Yayma: % 80 segment, % 12 lenfosit, % 8 stab), hemoglobin: 12,5 g/dl, hematokrit: %36,2 trombosit: 342.000 /mm<sup>3</sup>, eritrosit çökme hızı: 80 mm/saat, C- reaktif protein: 19 mg/dl. Diğer biyokimyasal parametreler normal olarak saptandı. Tam idrar tetkiki normal olan hastanın idrar kültüründe üreme olmadı. Boğaz kültürü normal boğaz florası olarak saptandı. Akciğer grafisi ve sinüs grafileri normal olarak değerlendirildi. Atak sırasında alınan EBV, CMV, Herpes Simplex Virüs ve toksoplazma IgG ve IgM negatif bulundu. Hastadan alınan anamnezde benzer şikâyetleri son 7-8 aydır 4-5 hafta aralıklarla tekrarladığı ve yaklaşık beş gün önce dış merkezde tonsillit ön tanısı ile amoksisilin tedavisi başlandığı öğrenildi. Ateşi düşmemesi ve şikâyetlerinin gerilememesi üzerine kliniğe başvurmuşlar. Şikâyetleri 4-5 gün sürdüktan sonra düzeliyor ve 4-5 hafta süresince

tamamen sağlıklı oluyormuş. Hastada viral enfeksiyon yada periyodik ateş sendromu olabileceği düşünülerek antibiyotik tedavisi kesildi. Hasta iki gün sonra kontrole geldiğinde ateşi düşmüş ve semptomları gerilemişti ve bir hafta sonraki kontrolünde bilateral tonsil dokusu doğal ve boyundaki lenfadenopatileri oldukça küçülmüştü. Hastaya bu durumun periyodik ateş sendromu olabileceği anlatılarak şikâyetlerinin tekrarlaması durumunda tekrar polikliniğimize başvurması söylendi. Hasta üç hafta sonra tamamen aynı klinik tablo ile polikliniğimize tekrar başvurdu. Tekrarlayan yüksek ateş, aftöz stomatit, membranöz tonsilit ve servikal lenfadenopati ile başvuran hastada PFAPA sendromu olabileceği düşünüldü. Hastadan boğaz kültürü alındıktan sonra ateş düşürücü önerilip, ertesi gün kontrole çağrıldı. Kontrol muayenesinde hastanın yüksek ateşi (40°C) ve bulguları devam etmekteydi. Boğaz kültüründe normal boğaz florası üreyen hastaya PFAPA sendromu ön tanısı ile tek doz oral prednizon (1mg/kg) verildi. Hastanın annesi tedaviyi takip eden sekiz saat içinde ateşinin düştüğünü ve tekrar yükselmediğini belirtti. Yirmi dört saat sonraki muayenesinde hastanın ateşinin nüksetmediği ve iki gün sonra tüm bulgularının gerilediği görüldü.

## TARTIŞMA

Birinci basamak aile hekimliği pediatrik hasta popülasyonunda yüksek ateş, farenjit, tonsillit ve adenit sıkça karşılaşılan klinik tabloların başında yer almaktadır. Her iki olguda vurgulamak istenilen; PFAPA sendromu gibi kolayca tanısı atlanabilecek klinik birliktelik sendromlarında birinci basamakta hizmet veren hekimlerin tanı sürecinde daha dikkatli davranması gerektiğidir.

PFAPA sendromu için spesifik laboratuvar testleri olmadığından, çocuklarda nedeni bilinmeyen ateşin ayırıcı tanısında PFAPA sendromu göz önüne alınmalıdır. PFAPA tanısı dikkatli bir öyküye ve detaylı muayeneye dayanmalıdır. Şimdiye kadar yayımlanmış en geniş serilerde (Thomas ve Padeh ve ark.) saptanan klinik bulgular Tablo 1’de özetlenmiştir.

PFAPA sendromunda, ateş her epizotta bulunmakla birlikte birinci olguda olduğu gibi diğer üç bulgu olan farenjit, aftöz stomatit ve servikal lenfadenopati aynı epizotta görülmeyebilir. PFAPA sendromu tanısı tekrarlayan ateşin diğer olası nedenleri ekarte edildikten sonra konulur (Tablo 2).

Hastaların %70’inde ise aftöz stomatitin gözleendiği bildirilmiştir. Aftöz ülser en sık gözden kaçan bulgudur. Minör aft karakterinde olup genellikle hafif ağrılıdır ve iz bırakmadan iyileşir.<sup>4</sup>

**Tablo 1. PFAPA sendromunda gözlenen klinik bulguların sıklığı**

Semptom	Thomas kriterleri (%)	Padeh kriterleri (%)
Ateş	100	100
Tonsillit	72	100
Kırıklık	-	100
Servikal lenfadenopati	88	100
Aft	70	68
Baş ağrısı	60	18
Karın ağrısı	49	18
Atralji	79	11
Üşüme hissi	80	-
Öksürme	13	-
Bulanti	32	-
İshal	16	-
Ürtiker	9	-

PFAPA sendromuna ait en önemli bulgulardan birisi ateşin yüksek olmasına karşın çocuğun genel durumunun çoğunlukla bozulmamasıdır. Bu iki olguda olduğu gibi hastaların çoğunda tipik bir kriptik tonsillit tablosu vardır. Alınan boğaz kültürü ve hızlı streptokok testleri negatiftir. Tonsillit tablosu antibiyotik tedavisine yanıt vermezken, kortikosteroid tedavisi sonrası kriptler hızla kaybolur.<sup>8,9</sup> Diğer belirtiler arasında baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, terleme, titreme, kranial nörit ve nadiren artralji görülebilir. PFAPA'lı çocuklarda artralji ya da miyalji benzeri kas-iskelet sistemine ait yakınmalar görülürken artrit bulgusuna hiç rastlanmaz.<sup>6</sup> Diğer temel özellik ise ataklar arasında hastanın tamamen sağlıklı olmasıdır.<sup>10</sup> Periyodik ateşe neden olan tablolar arasında PFAPA sendromu, Hiper Ig D sendromu (HIDS), Tümör nekroz faktörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), ailesel soğuk ürtikeri (FCU) ve Muckle-Wells sendromu (MWS) ve siklik nötropeni sayılabilir.<sup>4</sup> Ateşin belirli zaman aralıklarıyla (en az yedi gün ve altı ay boyunca  $\geq 3$  ateşli dönem) tekrarladığı ve sebebinin anlaşılmadığı durumlarda periyodik ateş sendromları düşünülmelidir. Biz her iki vakada PFAPA ön tanısı ile sistemik steroid uyguladık ve hastalarda dramatik iyileşme gözlemledik. PFAPA atağı olduğu anda uygulanan 1-2 mg/kg/doz prednizolon tedavisinin ardından çok yüksek olan ateş düzeyi normale döner. Bu bulgu hastalığın sistemik enfeksiyonlarla ayırıcı tanısının yapılmasında ayrıca yararlıdır.<sup>6</sup>

Yayınlanmış vaka serilerinde 1–2 mg/kg intravenöz puşe sonrası uygulanan 0,5–1 mg/kg ikinci doz vakalarda ateşin altı saatten diğer semptomların ise 48 saatten kısa sürede gerilemesini sağladığı gösterilmiştir. Eğer semptomlar 48-72 saat içinde gerilemez ise doz tekrarı yapılabilir.<sup>6,10,11</sup> Literatürde PFAPA sendromlu yetişkin hastaların alındığı bir çalışmada günlük 60 mg prednisolon tedavisi ile hastaların az bir kısmında atak sıklığının arttığı gösterilmiş olsa da, literatürde özellikle çocuk hastalarda kortikosteroid tedavisi sonrası atakların belirgin derecede azaldığı gösterilmiş ve günümüzde steroidler ilk basamak tedavilerin içerisinde kılavuz bilgisi olarak yerini almıştır.<sup>12,13</sup>

Dünyada, PFAPA sendromunda steroid ile tedavi ya primer olarak uygunsuz atakların önüne geçmek için sürekli ya da bu iki hastada planlandığı gibi sadece atakların olduğu dönemde kullanılabilir.<sup>14</sup> Nitekim her iki vakamızın yaklaşık beş aylık takiplerinde herhangi bir PFAPA atağının oluşmadığı saptanmıştır. Ateşsiz ara dönemlerde hasta tamamen asemptomatiktir. Hastalığa özgü belirli laboratuvar parametreleri bulunmamaktadır. Gerek birinci olgu gerekse ikinci olguda olduğu gibi atak sırasında

hafif artmış lökosit sayısı (tipik olarak  $<13000$  mm<sup>3</sup>) ve eritrosit sedimentasyon hızı (genellikle  $<60$  mm/saat) mevcut iken, ataklar arasında bu tetkikler normale dönmektedir.<sup>10</sup> Diğer taraftan PFAPA sendromu olan çocuklarda febril epizotlar sırasında CRP düzeylerinde artış olması inflamatuvar mekanizmaların sürece dahil olduğunu göstermektedir.<sup>15</sup> Hastaların çoğunun tonsillit nedeniyle çalışılan streptokok için yapılan boğaz kültürleri negatiftir.<sup>16</sup> Serum IgD ve IgE seviyelerinde hafif artış görülebilir. Ayırıcı tanı açısından ayrıca Ig'ler, IgG alt grupları, antinükleer antikor, C3, lenfosit CD4/CD8 oranı, EBV ve adenovirüs serolojisi çalışılmalıdır.

Sonuç olarak; aile hekimliğinin önemli ilkelerinden düşük prevalans hekimliğine örnek teşkil eden PFAPA sendromu, periyodik ateş yüksekliği, farenjit ve adenit tablosuyla birinci basamağa başvuran çocuklarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Bu nedenle bir aile hekimi her hastaya bütüncül yaklaşmalı ve hasta takibinde sürekliliği sağlamalıdır. Atlanmış bir PFAPA sendromu çocuğu gereksiz tetkiklere maruz bırakacak ve hem çocuk hem de ailenin anksiyetesini artıracaktır. Ailelere çocukta sekel kalmayacağı, gelişiminin etkilenmeyeceği ve hastalığın kendiliğinden iyileşeceği anlatılmalıdır. Yine böyle bir durumda aile hekimliğinin güçlü ilkelerinden olan savunmanlık rolünün bilincinde olunmalıdır.

**Tablo 2. PFAPA sendromu tanısında kullanılan kriterler**

1. Erken yaşta (<5 yaş) başlayan, düzenli aralıklarla yineleyen 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

## KAYNAKLAR

1. Murata T, Okamoto N, Shimizu T, Tamai H. Diagnosis and management of periodic fever with aphthous pharyngitis and adenitis (PFAPA). *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2007;30(2):101-7.
2. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110(1):43-6.
3. Kasapçopur Ö, Arısoy N. PFAPA sendromu. *Turk Arch Ped* 2009;44(3):80-3.
4. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever syndrome in children. *Ped Infect Dis J* 2002; 21:1071-7.
5. Scholl PR. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:563-6.
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; 135:98-101.
7. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr* 2008; 97:1090-2.
8. Feder H. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12(3):253-6.
9. 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.
10. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135(1):15-21.
11. Król P, Böhm M, Sula V, Dytrych P, Katra R, Nemcová D, et al. PFAPA syndrome: clinical characteristics and treatment outcomes in a large single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(6):980-7.
12. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J* 2008;10(5):358-60. PMID: 18605359.
13. Terreri MT, Bernardo WM, Len CA, da Silva CA, de Magalhães CM, Sacchetti SB, et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2016 Jan-Feb;56(1):52-7.
14. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1636-44.
15. Hernandez-Bou S, Giner M, Plaza AM, Sierra JI, Martin Mateos MA. PFAPA syndrome: with legal to case. *Allergol Immunopathol* 2003; 31:236-9.
16. Kurtaran H, Karadag A, Catal F, Aktas D. PFAPA syndrome: a rare cause of periodic fever. *Turk J Pediatr* 2004; 6:354-6.