

Tekrarlayan Ateş Sendromlarında Tek Merkez Deneyimi

Single Center Experience of Periodic Fever Syndromes

Şerife Gül Karadağ¹ , Hafize Emine Sönmez¹ , Ayşe Tanatar² , Nuray Aktay Ayaz¹ 

¹İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
²İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Ş.G.K. 0000-0002-3232-0055; H.E.S. 0000-0002-9186-3068; A.T. 0000-0002-1386-4575; N.A.A. 0000-0003-3594-7387

Atf/Citation: Karadağ SG, Sonmez HE, Tanatar A, Aktay Ayaz N. Tekrarlayan ateş sendromlarında tek merkez deneyimi. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2022;22(1):25-29. <https://doi.org/10.26650/jchild.2022.778441>

Öz

Amaç: Çocuk romatoloji polikliniğine tekrarlayan ateş sendromu şüphesi ile yönlendirilen hastaların değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Mart 2018-Mart 2019 tarihleri arasında çocuk romatoloji polikliniğinde tekrarlayan ateş sendromu tanısı alan hastalar değerlendirildi.

Bulgular: Bir yıl süresince toplam 1561 hastaya romatolojik hastalık tanısı konuldu. Bu hastaların 738 (%47,3)'ünü tekrarlayan ateş sendromları oluşturmaktaydı. Hastaların 591'i ailevi Akdeniz ateşi (AAA), 91'i aftöz stomatit, farenjit ve adenit ile giden periyodik ateş sendromu (PFAPA), 2'si mevalonat kinaz (MVK) eksikliği-hiperimmünoglobulin D sendromu (HIDS), 2'si kriyopirin ilişkili periyodik ateş sendromu (CAPS), 1'i tümör nekroz faktör (TNF) reseptörü ilişkili periyodik ateş sendromu (TRAPS) tanısı aldı. Sınıflandırma ölçütlerine uymayan ve genetik inceleme sonuçlarında mutasyon saptanmayan 51 hastaya ise sınıflandırılmayan otoinflamatuvar hastalık-tekrarlayan ateş sendromu tanısı konuldu.

Sonuç: Tekrarlayan ateş sendromlarının teşhisi dikkatli bir değerlendirme gerektirir. Hastanın belirti ve bulgularının detaylı bir şekilde sorgulanması çocuk romatoloji birimlerine gereksiz yönlendirmelerini önleyecek ve sağlık harcamalarını azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, otoinflamatuvar hastalık, tekrarlayan ateş sendromları

GİRİŞ

Tekrarlayan ateş sendromları, tekrarlayan ateş ataklarının eşlik ettiği, klinik ve laboratuvar olarak tipik bir enfeksiyon hastalığının gösterilemediği, farklı düzeylerde inflamatuvar bulgularla karakterize bir hastalık grubudur. Hastalığın bulguları çoğunlukla çocukluk çağında başlar ve bu hastalara ateş ataklarının yanı sıra karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, oral aft, döküntü, konjonktivit gibi değişik klinik bulgular da eşlik edebilir (1). Aynı

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate the patients referred to the pediatric rheumatology outpatient clinic with suspected periodic fever syndromes.

Method: Patients diagnosed with periodic fever syndrome in the pediatric rheumatology outpatient clinic between March 2018 and March 2019 were evaluated.

Results: A total of 1561 patients were diagnosed with rheumatologic disease in a year-long period. Of these patients, 738 (47.3%) had recurrent fever syndromes. Of these, 591 patients had familial Mediterranean fever (FMF), 91 had periodic fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA), 2 had mevalonate kinase (MVK) deficiency-hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS), 2 had cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS) and 1 patient was diagnosed with tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic fever syndrome (TRAPS). Fifty-one patients who did not comply with the classification criteria and did not carry any mutations in the genetic tests were diagnosed with undefined autoinflammatory disease.

Conclusion: The diagnosis of periodic fever syndromes requires attentive evaluation. A detailed questioning of the symptoms and signs of the patient will prevent unnecessary referrals to pediatric rheumatology units and will decrease the expenses of healthcare.

Keywords: Familial Mediterranean fever, autoinflammatory disease, periodic fever syndromes

zamanda ateş ataklarında değişik oranlarda akut faz reaktanı artışı izlenir. Bu hastalıklar içinde en iyi bilineni ailevi Akdeniz ateşi (AAA) ve periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati sendromu (PFAPA)'dur. Ayrıca, mevalonat kinaz (MVK) eksikliği- hiperimmünoglobulin D sendromu (HIDS), tümör nekroze edici faktör reseptör defekti ile birlikte olan ateş sendromu (TRAPS), kriyopirin ilişkili periyodik ateş sendromları (CAPS) de bu grup altında sınıflandırılır (2). Bu hastalıkların temel patogeneğinde doğal immun sistemde oluşan disregülasyon

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Nuray Aktay Ayaz E-mail: nurayaktay@gmail.com

Başvuru/Submitted: 09.08.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 07.12.2020 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 07.02.2021 • **Kabul/Accepted:** 13.07.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

yatmaktadır ve klasik otoimmün hastalıklardan farklı olarak bu hastalıklarda otoantikör pozitifliği veya otoreaktif T hücreleri bulunmamaktadır (3). Tekrarlayan ateş sendromlarının tanısı genellikle klinik bulgularla konulmakta olup, genetik analizlerle desteklenmektedir (4). Her hastalığın farklı klinik özellikleri olsa da bazen bulguların iç içe girebildiği akılda tutulmalıdır.

Tekrarlayan ateş sendromları ülkemizde çok sık görülmekte ve çocuk romatoloji pratiğinde oldukça geniş bir yer tutmaktadır. Bu çalışmada tekrarlayan ateş sendromu şüphesi ile yönlendirilen hastaların ön tanıları, klinik bulgularını, genetik analiz sonuçlarını ve son tanıları değerlendirdik. Bu sayede ülkemizde sık görülen bu hastalıkların tanısı ve ayırıcı tanısı için klinisyenlere ipuçları sunmayı amaçladık.

YÖNTEM

Mart 2018-Mart 2019 tarihleri arasında çocuk romatoloji polikliniğine tekrarlayan ateş şikayeti ile yönlendirilen hastalar incelendi. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları ve başvuru esnasındaki laboratuvar değerleri kaydedildi. Tüm hastalardan başvuru esnasında tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum amiloid-A düzeyi ve tam idrar tetkiki istendi. Hastalar standart bir form ile (Ek-1) eşlik edebilecek klinik özellikler açısından ayrıntılı olarak sorgulandı. Tüm hastalar atak sıklığı, süresi, atakların düzenli olup olmaması, beraberinde eşlik eden karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, baş ağrısı, döküntü, eklem şişliği, oral aft, kusma, ishal, kas ağrısı veya konjonktivit varlığı açısından sorgulandı.

Tekrarlayan ateş sendromları 6 aylık dönemde en az 7 gün arayla olan 3 veya daha fazla açıklanamayan ateş atağı olarak tanımlandı (1).

Hastaların hangi klinik ön tanı ile yönlendirildiği, sonrasında istenen genetik analizleri ve genetik analiz sonucunda konulan son tanıları kaydedildi.

Genetik analizler hastanemizin genetik laboratuvarında yapıldı. Öncelikle hastalara *MEFV* (*Mediterranean FeVer*) gen analizi yapıldı. Gen analizi yapılırken Sanger dizileme yöntemi kullanıldı ve 2, 3, 5 ve 10. ekzon bölgeleri tarandı. *MEFV* gen analiz sonucunda patojen mutasyon saptanmayan hastalara 16 genden oluşan otoinflammatuvar hastalık paneli (*CARD14*, *CECR1*, *ELANE*, *IL10RA*, *IL10RB*, *IL1RN*, *LPIN2*, *MEFV*, *MVK*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NOD2*, *PSMB8*, *PSTPIP1*, *TNFRSF11A*, *TNFRSF1A*) uygulandı.

Hastalar pediatrik AAA tanı kriterlerine göre AAA olarak sınıflandırıldı (5). Diğer otoinflammatuvar hastalıklar ise uluslararası oluşturulmuş tanı kriterlerine göre sınıflandı (6, 7).

Araştırmaya başlamadan önce Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı (KAEK/2019.01.02).

İstatistiksel yöntem

SPSS software kullanılarak veri tabanı oluşturuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-

Smirnov/Shapiro-Wilks) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde, normal dağılıma uymayan ve ordinal değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) değer kullanıldı.

SONUÇLAR

Mart 2018- Mart 2019 tarihleri arasında çocuk romatoloji polikliniğine yönlendirilen ve romatolojik hastalık tanısı alan 1561 yeni hasta geriye dönük olarak incelendi. Son tanıları tekrarlayan ateş sendromu olan 738 (%47,3) hasta belirlendi. Bu hastaların 329'u (%45) kız ve 409'u (%55) erkekti. Hastaların %26'sında (n=192) akraba evliliği hikayesi vardı.

Hastaların 524'ü çocuk sağlığı ve hastalıkları, 48'i çocuk nefroloji, 17'si çocuk acil, 15'i çocuk gastroenteroloji, 13'ü ortopedi polikliniğinden yönlendirilmişti. Geriye kalan 63 hasta aile hekimlerinden yönlendirilirken, 58 hasta ise kendi isteği ile başvurmuştu.

Son tanıları incelediğimizde; 591 hastaya (%37,9) AAA, 91'ine (%5,8) PFAPA, 2'sine (%0,1) MVK eksikliği-HİDS, 2'sine (%0,1) CAPS, birine (%0,06) ise TRAPS tanısı konuldu. Elli-bir (%3,3) hasta ise sınıflandırılmayan tekrarlayan ateşler grubuna dahil edildi.

Beş yüz doksan bir hasta AAA tanısı aldı. Bu hastaların %45'i kız, %55 ise erkekti. Bu hastaların ortalama başvuru yaşları 8,1±4,3 yıldır ve %16'sında akraba evliliği öyküsü vardı. Atak özellikleri incelendiğinde; 478 hastada ateş, 428'inde karın ağrısı, 280'inde eklem ağrısı, 80'inde eklem şişliği, 87'sinde egzersiz ile olan bacak ağrısı, 61'inde göğüs ağrısı ve 37'sinde erizipel benzeri eritem bulgusu eşlik ediyordu. Ayrıca 67 hastada kusma, 66 hastada ishal, 61 hastada baş ağrısı ve 20'sinde oral aft şikayeti vardı. Atak süreleri ortanca 2 (1-5) gündü ve iki yüz otuz altı (%39,9) hastanın ailesinde AAA öyküsü vardı. Tablo 1'de hastaların *MEFV* gen analizi sonuçları özetlendi.

Tablo 1: AAA tanısı alan hastaların *MEFV* gen analizi sonuçları

| Mutasyon sonuçları | n |
|---|-----|
| M694V/M694V | 197 |
| M694V/- | 85 |
| M680I/M680I | 8 |
| M680I/- | 18 |
| M680I/M694V | 23 |
| V726A/- | 33 |
| V726A/M694I | 1 |
| M694V/V726A | 14 |
| M694V/E148Q | 16 |
| Diğer (E148Q/E148Q, A744S/A744S, K95R/-, M680I/diğer, M694V/diğer, V726A/diğer) | 196 |

PFAPA tanısı konulan 91 hastanın %48'i kız, %52 ise erkekti. Bu hastaların %18'inde akraba evliliği öyküsü vardı. Ortalama başvuru yaşları 3,8±1,7 yıldır. Klinik bulgulara baktığımızda, hastaların hepsinde ateş şikayeti vardı. Ek olarak 61 hastada

eklem ağrısı, 58'sinde tonsilit, 48'inde servikal lenfadenopati, 42'sinde oral aft, 17'sinde karın ağrısı, 10'unda kusma ve 4'ünde ise baş ağrısı şikayeti mevcuttu. Hastaların ortanca atak süresi 3 (1-10) gün iken, %78'i düzenli aralıklarla atak tarif ediyordu. Bu hastaların 38'ine *MEFV* mutasyonu bakıldı. Yirmi sekiz (%73,8) hastada herhangi bir mutasyon saptanmadı. Yedi (18,4) hasta R202Q varyantı için heterozigot, iki (%5,2) hasta ise homozigottu. Bir hasta ise E148Q (%2,6) varyantı için heterozigottu.

Elli bir hastaya yapılan genetik analizler sonucunda sınıflandırılmayan otoinflamatuvar hastalık tanısı konuldu. Bu hastaların %36'sı kız, %64'ü ise erkekti. Ortalama başvuru yaşları $7,1 \pm 3,7$ yılı ve %35'inde akraba evliliği hikayesi vardı. Tüm hastaların ataklarına ateş eşlik ederken, ek olarak 49'unda karın ağrısı, 33'ünde eklem ağrısı, 21'inde kas ağrısı, 21'inde oral aft, 14'ünde egzersiz ile olan bacak ağrısı ve kusma, 10'unda ishal, döküntü ve baş ağrısı ve dört hastada da gözde yanma vardı. Atak süreleri ortanca 4 (3-10) gündü ve 11 (%21,1) hastanın ailesinde AAA öyküsü vardı. Tüm hastalara otoinflamatuvar hastalık paneli bakıldı. Sonuçları incelendiğinde 23'ü negatifti, 29 hastanın ise çalışması devam etmekteydi.

İki hastaya HIDS tanısı konuldu. Hastaların ikisi de kızdı ve yaşları sırası ile 2,5 ve 10,5 idi. Birinde akraba evliliği öyküsü vardı. Bulgular incelendiğinde ateş, kusma, ishal, karın ağrısı ve eklem ağrısının eşlik ettiği 5-10 gün süren atakları mevcuttu.

MVK gen analizi sonuçlarında ise bir hastada V377I heterozigot diğeri N205D/V377I birleşik heterozigot mutasyon saptandı.

İki hastaya CAPS tanısı konuldu. Hastaların biri kız biri ise erkekti. Yaşları sırası ile 3,5 ve 4,5 idi. Akraba evliliği öyküsü yoktu. İki hastada ateş ve döküntünün eşlik ettiği yaklaşık bir hafta süren atak tarif ediyordu. *NLRP3* gen analizi sonuçlarında ise bir hastada Q703K, diğeri ise C148Y mutasyon saptandı.

Bir hastaya ise TRAPS tanısı konuldu. Hasta 12 yaşında, erkekti ve akraba evliliği öyküsü yoktu. Tekrarlayan ateş ataklarına karın ağrısı, göğüs ağrısı ve şiddetli kas ağrısı eşlik ediyordu. Atak süresini 7-10 gün olarak tarif ediyordu. *TNFRSF1A* geninde D12E heterozigot mutasyon saptandı. Hastaların klinik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Tekrarlayan ateş sendromlarının ayırıcı tanısında enfeksiyonlar, maligniteler, immun yetmezlikler yer almaktadır. Bu nedenle tekrarlayan ateş sendromlarının klinik özelliklerini tanımak bu hastaların tanı, tedavi ve izlem süreçlerini kolaylaştıracaktır. Bu çalışmada tekrarlayan ateş ön tanılı 738 hastanın klinik bulguları ve son tanılarını özetlendi.

Tekrarlayan ateş sendromlarının her birinde farklı klinik bulgular gözlenir. Örneğin; TRAPS hastalarının atakları uzun sürmektedir (1-4 hafta) ve periorbital ödem, konjunktivit, gezici kas ağrısı

Tablo 2: Tekrarlayan ateş sendromu tanısı alan hastaların klinik bulguları ve atak özellikleri

| | AAA (n=591) | PFAPA (n=91) | MVK eksikliği-HİDS (n=2) | CAPS (n=2) | TRAPS (n=1) | Sınıflanamayan grup (n=51) |
|---------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------------------|---------------|----------------|-------------------------------|
| Yaş (yıl; ort±st. sapma) | 8,1±4,3 | 3,8±1,7 | 2,5/10,5 | 3,5/4,5 | 12 | 7,1±3,7 |
| Cinsiyet, erkek (%) | 55 | 52 | kız/kız | kız/erkek | erkek | 64 |
| Akraba evliliği (%) | 26 | 18 | +/- | -/- | - | 35 |
| Atak süresi [gün; ortanca (min-maks)] | 2(1-5) | 3 (1-10) | 5(3-8) | 2(1-3) | 7-10 | 4(3-10) |
| Ateş (%) | 80,8 | 100 | +/+ | +/+ | + | 100 |
| Karın ağrısı (%) | 72,4 | 18,6 | +/+ | -/- | + | 94,1 |
| Göğüs ağrısı (%) | 10,3 | 0 | -/- | -/- | - | 7,8 |
| Eklem ağrısı (%) | 47,3 | 23,1 | +/+ | -/- | + | 64,7 |
| Eklem şişliği (%) | 13,5 | 0 | -/- | -/- | - | 13,7 |
| Kas ağrısı (%) | 14,7 | 12,3 | +/- | -/- | + | 41,2 |
| Kusma (%) | 11,3 | 10,9 | +/+ | -/- | - | 27,4 |
| İshal (%) | 11,1 | 0 | +/+ | -/- | - | 19,6 |
| Döküntü (%) | 6,2 | 0 | +/+ | +/+ | + | 19,6 |
| Oral aft (%) | 0 | 46,1 | -/- | -/- | - | 40,3 |
| Lenfadenopati (%) | 0 | 52,7 | +/- | -/- | - | 0 |
| Tonsillit (%) | 0 | 63,7 | -/- | -/- | - | 0 |
| Baş ağrısı (%) | 10,3 | 4,3 | +/- | -/- | + | 19,6 |
| Gözde kızarıklık-periorbital ödem (%) | 0 | 0 | -/- | -/- | + | 7,8 |

AAA: Ailevi Akdeniz ateşi, PFAPA: periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati sendromu, MVK: mevalonat kinaz, HİDS: hiperimmunoglobulin D sendromu, CAPS: kriyoprin ilişkili periyodik ateş sendromları, TRAPS: tümör nekroze edici faktör reseptör defekti ile birlikte olan ateş sendromu, ort: ortalama, st: standart, min: minimum, maks: maksimum

ve eritem gözlenebilmektedir. Yine CAPS hastalarında soğukla tetiklenen ürtiker varlığı tipiktir. HIDS'li olgular ise genellikle oldukça erken yaşlarda başlayan döküntü, ishal, kusma, servikal lenfadenopati, oral ülser ataklarına sahiptir (1). Ancak bazen klinik bulgular iç içe girebilir. Bu nedenle atak özelliklerini, süresini, sıklığını, başlangıç yaşını dikkatli sorgulamak bu hastalıkların daha kolay tanınabilmesine yardımcı olacaktır ve gereksiz genetik tetkik istenmesini engelleyecektir. Miyame ve ark. (8) otoinflamatuvar hastalık (OİH) ön tanısı ile yönlendirilen 210 hastayı incelemişler ve hastalarını tekrarlayan ateş, periyodik ateş ve süregelen ateş olarak üç alt grupta sınıflamışlardır. Bu gruplar içinde, süregelen ateş ile başvuran hiçbir hastaya OİH tanısı konulmazken, tekrarlayan ateş nedeniyle başvuran çocuk hastaların %70,2'sine, erişkin hastaların ise %36'sına OİH tanısı konulmuş. Yine periyodik ateş ile başvuran çocuk hastaların %29,8'i, erişkin hastaların ise %17,2'si OİH olarak sınıflanmış (8). Hastaların 35'ine PFAPA, 35'ine AAA, 7'sine kriyopirin ilişkili periyodik ateş, 4'üne ise TRAPS tanısı konulmuştur. Süregelen ateş ile başvuran hastalarda ise sistemik JİA ve Still hastalığı en sık konulan tanılar olarak sunulmuştur (2). Bizim çalışmamızda ise tekrarlayan ateş sendromu ile başvuran 738 hasta incelendi, bu hastaların 71'i düzenli aralıklarla atak tarif ediyordu ve hepsinin de son tanısı PFAPA ile uyumlu idi.

Federici ve ark. (9) ise AAA hastalarında genetik analiz için yol gösterici olan bir karar şeması tanımlamışlardır. Bu şemaya göre *MEFV* gen analizinin hasta grubu seçilmeden enflamatuvar bozukluğu olan tüm hastalara yapılması durumunda tanı koyma oranının %27 olduğunu ancak eğer genetik analiz öncesi tipik AAA bulguları olan hastalar seçilirse tanı koyma oranının %60'a çıktığı gösterilmiştir (9). Son yıllarda İtalya'da yapılan bir çalışmada (10) 221 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 199'u PFAPA ön tanısı ile ve geri kalan 22 hastaya ise diğer periyodik ateş sendromları ön tanısı ile yönlendirilmiştir. PFAPA ön tanısı ile yönlendirilen hastaların 187'sinde tanı doğrulanırken, geriye kalan 12'sinde steroid ve tonsilektomiye yanıt gözlenmediğinden bu hastalara genetik analiz uygulanmış ve patolojik bir mutasyon saptanmayarak bu hastalar sınıflanamayan periyodik ateş sendromu olarak adlandırılmıştır (10). Periyodik ateş sendromları ön tanısı ile yönlendirilen 22 hastanın 5'ine MKD, 3'üne TRAPS, 2'sine FMF, 1'ine FCU tanısı konulmuş, geri kalan 11'i ise sınıflanamayan periyodik ateş sendromu olarak gruplandırılmıştır (10). Bizim çalışmamızda da AAA ön tanısı ile yönlendirilen hastaların 512'sine AAA, 30'una PFAPA, 2'sine HIDS, 2'sine CAPS, birine ise TRAPS tanısı konuldu, 51 hasta ise sınıflandırılmayan tekrarlayan ateşler grubuna dahil edildi. PFAPA tanısı ile yönlendirilen hastaların 52'i PFAPA, 8'si ise AAA tanısı aldı. Tekrarlayan ateş ön tanısı ile yönlendirilen hastaların ise 9'una PFAPA, 71'ine AAA tanısı konuldu.

Adroviç ve ark. (11) yaptıkları derlemede AAA ve PFAPA hastalarını ayırt etmekte kullanılabilecek bir algoritma geliştirmişlerdir. Bu algoritmaya göre kriptik tonsilit, servikal lenfadenopati, oral aft kuvvetle PFAPA tanısını düşündürürken döküntü varlığında döküntünün karakterine göre farklı OİH'lar olabileceği bildirilmiştir. Örneğin erizipel benzeri eritem varlığında AAA, ürtikeryal döküntü varlığında CAPS,

makulopapüler döküntü varlığında ise HIDS ya da TRAPS gibi (11). Ayrıca, PFAPA hastaların atakların çoğunlukla düzenli olduğunu ve servikal lenfadenopati ve farenjitin PFAPA için tipik olduğunu ve PFAPA hastalarında döküntü ve eklem şikayetlerinin olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise; PFAPA hastaların %78'i düzenli atak tarifliyordu. Hastaların 61'inde eklem ağrısı, 58'sinde tonsilit, 48'inde servikal lenfadenopati, 42'sinde oral aft, 17'sinde karın ağrısı, 10'unda kusma ve 4'ünde ise baş ağrısı şikayeti mevcuttu. AAA tanısı alanlarda ise; 428'inde karın ağrısı, 280'inde eklem ağrısı, 80'inde eklem şişliği, 87'sinde egzersiz ile olan bacak ağrısı, 61'inde göğüs ağrısı ve 37'sinde erizipel benzeri eritem bulgusu eşlik ediyordu. Ayrıca 20'sinde oral aft şikayeti vardı.

Çalışmamızda elli bir hastaya yapılan genetik analizler sonucunda sınıflandırılmayan OİH tanısı konuldu. Bu hastaların 49'unda karın ağrısı, 33'ünde eklem ağrısı, 21'inde kas ağrısı, 21'inde oral aft, 14'ünde egzersiz ile olan bacak ağrısı ve kusma, 10'unda ishal, döküntü ve baş ağrısı ve dört hastada da gözde yanma vardı. Atak süreleri ortanca 4 (3-10) gündü. Ter-Haar ve ark. (12) 187 sınıflandırılmayan OİH tanılı hastayı incelemişlerdir. En sık bulguların eklem ağrısı (n=113), kas ağrısı (n=86), karın ağrısı (n=89) olduğu gözlenmiştir.

Tek merkez olması ve bir yıllık hastaları kapsamaması çalışmanın kısıtlılıkları idi ancak yüksek hasta sayısına sahip olması çalışmanın kuvvetli yanlarından idi.

Sonuç olarak; tekrarlayan ateş sendromlarında tanı aşamasında ve sınıflandırmada atakların başlangıç yaşı, atakların süresi, periyodisitesi, aile öyküsü ve ataklara eşlik eden artrit, serozit, döküntü, ishal, aft, adenit gibi klinik bulguların detaylı sorgulanması önemlidir. Erken başlangıç yaşı, atak aralığının düzenli olması, ataklara kriptik tonsilit ve aftoz stomatitin eşlik etmesi, atak arası dönemde çocuğun tamamen sağlıklı olması PFAPA sendromunu düşündürürken, düzensiz aralıklı olan 1-3 gün süren ateş ve karın ağrısı veya artrit veya göğüs ağrısı ataklarında AAA varlığı araştırılmalıdır. Ayrıca; daha uzun atak süresi, periorbital ödem, gezici kas ağrısı ve eritem varlığında TRAPS, soğukla tetiklenen ürtiker varlığında CAPS ve erken yaşlarda başlayan döküntü, ishal, kusma, servikal lenfadenopati, oral ülser ataklarında HIDS akla gelmelidir. Genetik testler tanının kesinleşmesinde ve sınıflandırmada destekleyici olarak kullanılmalıdır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- Ş.G.K., H.E.S.; Veri Toplama-Ş.G.K., A.T.; Veri Analizi/Yorumlama- N.A.A., H.E.S.; Yazı Taslağı-Ş.G.K., H.E.S., A.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.A.A.; Son Onay ve Sorumluluk- Ş.G.K., H.E.S., A.T., N.A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma kısmen İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 37697

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- Ş.G.K., H.E.S.; Data Acquisition- Ş.G.K., A.T.; Data Analysis/Interpretation- N.A.A., H.E.S.; Drafting Manuscript- Ş.G.K., H.E.S., A.T.; Critical Revision of Manuscript- N.A.A.; Final Approval and Accountability- Ş.G.K., H.E.S., A.T., N.A.A.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Grant Support: This study was partially funded by Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University. Project number: 37697

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Karyl S, Barron DLK. Periodic Fever Syndromes and Other Inherited Autoinflammatory Diseases. In: Ross E, Petty RML, Carol B, Lindsley, Lucy R, Wedderburn, editor. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p. 609-27.
2. Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015;74(5):799-805.
3. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31(4):596-609.
4. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentjevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019;78(8):1025-32.
5. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcazar ZB, Aktay N, Cakar N, Duzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):395-8.
6. Vanoni F, Federici S, Anton J, Barron KS, Brogan P, De Benedetti F, et al. An international delphi survey for the definition of the variables for the development of new classification criteria for periodic fever aphthous stomatitis pharyngitis cervical adenitis (PFAPA). *Pediatr Rheumatol Online J* 2018;16(1):27.
7. Federici S, Vanoni F, Ben-Chetrit E, Cantarini L, Frenkel J, Goldbach-Mansky R, et al. An International Delphi Survey for the Definition of New Classification Criteria for Familial Mediterranean Fever, Mevalonate Kinase Deficiency, TNF Receptor-associated Periodic Fever Syndromes, and Cryopyrin-associated Periodic Syndrome. *J Rheumatol* 2019;46(4):429-36.
8. Miyamae T, Hanaya A, Kawamoto M, Tani Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Diagnostic Rate of Autoinflammatory Diseases Evaluated by Fever Patterns in Pediatric- and Adult-Onset Patients. *J Clin Rheumatol* 2020;26(2):60-2.
9. Federici L, Rittore-Domingo C, Kone-Paut I, Jorgensen C, Rodiere M, Le Quellec A, et al. A decision tree for genetic diagnosis of hereditary periodic fever in unselected patients. *Ann Rheum Dis* 2006;65(11):1427-32.
10. De Pauli S, Lega S, Pastore S, Grasso DL, Bianco AMR, Severini GM, et al. Neither hereditary periodic fever nor periodic fever, aphthae, pharyngitis, adenitis: Undifferentiated periodic fever in a tertiary pediatric center. *World J Clin Pediatr* 2018;7(1):49-55.
11. Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. *Rheumatol Int* 2019;39(1):29-36.
12. Ter Haar NM, Eijkelboom C, Cantarini L, Papa R, Brogan PA, Kone-Paut I, et al. Clinical characteristics and genetic analyses of 187 patients with undefined autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1405-11.