

# PFAPA Sendromu ve Herediter Periyodik Ateş Sendromları

## PFAPA Syndrome and Hereditary Periodic Fever Syndromes

Aysel Vehapoğlu Türkmen, Selçuk Uzuner, Necati Taşkın

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

Periyodik ateş sendromları tekrarlayan ateş atakları ve lokalize inflamasyonlar ile karakterize bir grup hastalıktır. Bunlardan biri olan PFAPA sendromunda 3-7 gün süren ateş ataklarının beraberinde aftöz stomatit, faranjit ve servikal lenfadenopati vardır. Çocuklar ataklar arasında asemptomatiktir. PFAPA sendromu beş yaş altı erkek çocuklarda daha sık görülmekte ve bu hastaların çoğu üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı almakta ve antibiyotik ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Burada dört ve sekiz yaşlarında uzun süre tekrarlayan tonsillit tanısı ile penisilin ve antipiretik tedavisi alan iki hasta sunulmuştur. PFAPA sendromu tanısı konan çocuklara 1 mg/kg prednisolon tedavisi uygulanmış ve tedaviye çok çabuk cevap alınmıştır. Özellikle ritmik tekrarlayan ateş atakları ve antibiyotiğe dirençli tonsilliti olan çocuklarda pediatristlerin ve kulak burun boğaz uzmanlarının aklına bu sendrom gelmelidir. Biz iki PFAPA sendromu vakası sunarak periyodik ateş sendromlarını yeniden gözden geçirdik.

(*J Pediatr Inf 2012; 6: 24-9*)

**Anahtar kelimeler:** PFAPA sendromu, periyodik ateş sendromları, çocukluk

### Abstract

The periodic fever syndromes are a group of disorders characterized by recurrent fever episodes and localized inflammation. One of these, the PFAPA syndrome, is seen in childhood with 3-7 day episodes of fever that is often accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenopathy. The child is usually asymptomatic between episodes. PFAPA syndrome is more frequent in children under five years of age in males and most of the time these patients have been diagnosed as having an upper respiratory tract infection and to be treated with antibiotics. We present four and eight years old patients with a long term diagnosis of recurrent tonsillitis who received penicillin and antipyretic treatment. Patients who were diagnosed with PFAPA syndrome were administered 1 mg/kg prednisolone and children responded very quickly to steroid therapy. Pediatricians and otorhinolaryngologists should consider this syndrome especially in rhythmic recurring fever attacks and antibiotic resistant tonsillitis in children. We presented two cases of PFAPA syndromes and reviewed periodic fever syndromes.

(*J Pediatr Inf 2012; 6: 24-9*)

**Key words:** PFAPA syndrome, periodic fever syndromes, childhood

### Giriş

Periyodik ateş sendromları, herhangi bir mikroorganizma uyarısı olmadan ortaya çıkan, spontan otoinflamasyonun olduğu bir grup hastalıktır. Tekrarlama eğiliminde olan bu otoinflamasyon atakları serozal ve sinoviyal yüzeylerde, deride lokalize inflamasyonlara neden olurlar. Bu hastalıklarda ateş yanında solunum sistemi, gastrointestinal sistem, kas-iskelet sistemi ve deriye ait bulgular görülür (1). Bu otoinflamasyon atakları halinde ömür boyu devam eder. Burada doğal immün yanıtın primer disfonksiyonu söz konusudur. Kanda ve etkilenen

dokularda ciddi nötrofil infiltrasyonu, inflamatuvar sitokin artışı ve bu sitokinlerin reseptörlerinin (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) disregülasyonu görülür. Bu hastalıklardan bir kısmı herediterdır; Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), TNF reseptör ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), Hiperimmunoglobulin D sendromu (HIDS), Ailesel Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom (FCAS), Muckle-Wells sendrom (MWS), Yenidoğan başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık (NOMID)/Kronik infantil nörolojik-kutanöz-artiküler sendrom (CINCA) bunlardandır. Granülomatöz hastalıklardan Crohn's hastalığı, kronik granülomatöz uveit-kranial nöropati-sinovit (Blau sendromu) ve

**Geliş Tarihi:** 13.01.2011  
**Kabul Tarihi:** 17.01.2012

**Yazışma Adresi:**  
**Correspondence Address:**  
Dr. Aysel Vehapoğlu Türkmen  
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Tel: +90 532 513 30 14  
E-posta: ayvahap@hotmail.com  
doi:10.5152/ced.2012.05

erken başlangıçlı sarkoidoz da diğer otoinflamatuvar ateşli hastalıklardır. Bunlar da ataklar halinde seyrederek ancak ritmik tekrarlamalar görülmez (2). Herediter periyodik ateş sendromlarının, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklardan farkı, bunlarda otoantikör ve antijen spesifik T hücre seviyelerinin artmış olmamasıdır (3).

Çocuklarda tekrarlayan ateşlerin en sık nedenleri tonsillit, faranjit, otit, sinuzit ve üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Bir çocuk bir yıl boyu 7-8 kez üst solunum yolu enfeksiyonu geçirebilir. Kreş ve anaokulu döneminde bu enfeksiyon sayıları 10-12 kez bulabilir. Ancak ritmik olarak tekrarlayan ve ateşin uzun süre dirençli bir şekilde yüksek seyrettiği vakalarda periyodik ateş sendromları düşünülmelidir.

## Olgu Sunumu

### Olgu 1

Sekiz buçuk yaşındaki erkek hasta bir gün önce başlayan ateş, boğaz ağrısı, boyunda şişlik ve eklem ağrısı şikayeti ile polikliniğimize getirildi. Hastanın hikayesinde son dört yıldır her ay aynı klinik tablonun tekrarladığı, her seferinde dirençli yüksek ateş olduğu öğrenildi. Hatta aile tarafından son bir yılda her ayın 21-22. günü aksamasız ateşlendiği belirtildi. Ateşin oldukça yüksek değerlerde seyretme eğiliminde olduğu, ateş düşürücülere yanıt vermediği ve 8. gün sabahı aniden düştüğü ifade edildi. Bu arada hemen hemen her ay antibiyotik tedavisi almıştı. Her ateşli hastalık döneminde boğazında membran olduğu söylenmiş, birçok kez boğaz kültürü yapılmış ama üreme olmamıştı. Ataklar arasında tamamen sağlıklı olan çocukta herhangi bir gelişim ya da büyüme geriliği yoktu.

Fizik muayenesinde: Genel durumu iyi, vücut sıcaklığı 38.2°C, nabız 110/dk, kan basıncı 100/60 mmHg, vücut ağırlığı 23.5 kg (10-25p), boyu 125 cm (10-25p) olarak saptandı. Tonsiller doku bilateral hiperemik ve hipertrofik, üzeri eksüdatif membran ile kaplıydı. Özellikle ön servikalde daha belirgin olmak üzere çok sayıda 0.5-1 cm çaplı lenfadenopatiler vardı. Diğer bölgelerde lenfadenopati yoktu. Aftöz stomatit ya da gingiviti yoktu. Akciğer sesleri normal, batin muayenesinde karaciğer -dalak ele gelmiyordu. Vücutta herhangi bir döküntü yoktu.

Hastanın laboratuvar incelemesinde: Beyaz küre 17.800/mm<sup>3</sup> (%80 nötrofil), Hb 11.8 g/dL, eritrosit sedimentasyon hızı 56 mm/ saat, CRP 26.1 mg/dL (n=0-0.8), RF 20 IU/mL (n=0-21), Fibrinojen 523 mg/dL (146-380), anti CMV IgM negatif- IgG pozitif, anti EBV VCA IgM-IgG negatif, anti Toksoplazma IgM ve IgG negatif, ANA negatif olarak bulundu. Serum biyokimyasal değerleri normal olarak bulundu. Tam idrar incelemesi (++++) aseton dışında normaldi. PA akciğer grafisi ve sinus grafileri normal

sınırlardaydı. Boğaz kültüründe normal boğaz florası tespit edildi. Hastanın serum IgA, IgG ve alt grupları, IgM, IgD, IgE yaşına uygun değerlerdedi. Ailesel Akdeniz ateşi için yapılan DNA genetik analizinde mutasyon saptanmadı. Hasta PFAPA sendromu kabul edilip oral 1 mg/kg prednizolon verildi. Ateş on iki saat içinde düştü, bir sonraki atağı iki ay sonra oldu. Yeniden steroid alan hastanın ateşi hızlı bir şekilde azaldı. Hastanın atakları 6 aylık dönem içinde bir-bir buçuk ay ara ile devam edip birden kesildi. Son 4 aydır atak geçirmemektedir.

### Olgu 2

Dört buçuk yaşında erkek hasta iki gündür ateş, karın ağrısı ve halsizlik şikayeti ile polikliniğimize getirildi. Kusma ve ishal yoktu. Fizik muayenesinde: genel durumu orta, halsiz, soluk görünümlü, vücut sıcaklığı 37.9°C, nabız sayısı 95/dk, solunum sayısı 18/dk olarak tespit edildi. Vücut ağırlığı 18 kg (50.p), boy 105 cm (50.p) bulundu. Tonsilleri ileri derecede hiperemik ve hipertrofik, her iki kulak zarı hiperemik olan hastada, post nazal akıntı, gingivostomatit ve bilateral servikal mikrolenfadeno-patiler tespit edildi. Akciğer sesleri doğaldı. Batin rahat, barsak sesleri çok artmıştı. Batında organomegali tespit edilmedi. Karın derisi turgor -tonusu normaldi.

Hastanın hikayesinden son iki yıldır tekrarlayan akut tonsillit atakları olduğu, kimi zaman ayda iki kez antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Ateşlerinin oldukça yüksek ve dirençli olduğu, aynı hastalık döneminde birkaç antibiyotik değişikliği yapıldığı ifade edildi. Karın ağrısı da sık olduğu için FMF düşünülüp tetkik istenmiş ve gen analizinde mutasyona rastlanmamıştı. Ateşli dönemde yapılan boğaz ve kan kültürlerinde üreme olmamıştı. Öykü derinleştirilince tonsillit ataklarının bir kısmında boğazında beyaz eksüda olduğu, ateş ataklarının 5-6 gün devam edip birden düşme eğiliminde olduğu ve kimi zaman on gün gibi kısa bir içinde tekrarladığı öğrenildi.

Hastanın laboratuvar incelemesinde; beyaz küre 15.000/mm<sup>3</sup>, Hb 12 gr/dL, trombosit 304.000/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı 18 mm/saat, CPR 12.3 mg/dL (n=0-0.8) bulundu. Biyokimyasal kan değerleri normaldi. Tam idrar tahlili ve akciğer grafisinde özellik yoktu. İdrar kültüründe üreme olmadı. ASO 25 IU/mL (n=0-200), IgA 150 mg/dL, IgG 1100 mg/dL, IgM 148 mg/dL, IgD 26.3 mg/dL, total IgE 54.5 IU/mL olarak normal değerlerde tespit edildi. Batin USG normaldi. Yenilenen FMF genetik tarama sonucu mutasyona rastlanmadı. Hasta PFAPA sendromu olarak kabul edilip oral Prednizolon 1 mg/kg başlandı. Ateş altıncı saatte düştü. Takipte atak bir ay sonra tekrar etti ve steroid tedavisi verildi. Daha sonraki atakların arası açılmakla beraber ataklar halen devam etmektedir. Hasta anaokuluna başladıktan sonra enfeksiyon sıklığı arttığı için çoğu durumda hem steroid hem de

antibiyotik almak zorunda kalmaktadır. Hatta bir kulak-burun-boğaz uzmanı tarafından aile tanıyı söylediği halde haftada bir olmak üzere dört hafta üst üste depo penisilin verilmiştir.

## Tartışma

Çocukluk döneminde en sık görülen periyodik ateş sendromları FMF, PFAPA ve siklik nötropenidir. Özellikle beş yaş altı çocuklarda siklik olarak tekrarlayan ateş nedenlerinden biri olan PFAPA; periyodik ateş, aftöz stomatit, faranjit ve servikal lenfadenopatinin başlıca bulgu olduğu bir hastalıktır. Erkeklerde daha sık görülür. İlk olarak 1989'da Marshall ve arkadaşları (4) tarafından tanımlanmıştır. Üst solunum yolu bulgularından özellikle eksüdatif membranlı tonsillit tipiktir. Hemen hemen her siklusta tabloda vardır. Thomas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ateşe ek olarak %70 vakada tonsillitle beraber aftöz stomatit, %72 vakada faranjit, %88 servikal lenfadenopati, %60 vakada baş ağrısı ve %49 vakada karın ağrısı tespit edilmiştir (5). Bizim hastalarımızda da ateş 3-6 hafta ara ile tekrarlayan peryotta, oldukça yüksek ve dirençli olarak seyretmektedir. 38-41°C arasında değişen ateşin ne zaman geleceği aileler tarafından aşağı yukarı tahmin edilebilmektedir. Ateş 3-7 gün (ortalama 5 gün) sürmekte ve ani olarak düşmektedir. Birinci vakamızda da ateş her ayın 21-22. günlerinde tekrarlamakta ve 8. gün sabahı düşmekteydi. Hastalarda ateşin yanında karın ağrısı, bulantı, kusma, terleme, titreme, kas-kemik ağrıları ve artralji de görülmektedir. İkinci vakamızda ateş ataklarında karın ağrısı ön planda olduğundan FMF'den şüphelenilmiş, bir süre kolşisin tedavisi başlanmış ama tedaviye yanıt alınamayınca kesildiği tespit edilmiştir. Lenfadenopatiler çoğunlukla bilateral servikal yerleşimli ve orta büyüklüktedir. Hepatosplenomegali olabilir. Ağız içindeki aftlar genelde ağrısızdır ve çabuk iyileşir. İkinci vakamızda tabloya sık sık oral aftlar eşlik etmesine rağmen ilk vakada hiçbir zaman oral aft görülmemiştir. Ateş ani düşme eğiliminde olup ateş düşünce çocuğun genel durumu çabuk düzelmekte ve ataklar arasında da tamamen normal olmaktadır. PFAPA sendromunda sık atak olmasına rağmen çocuğun gelişimi ve büyümesi etkilenmemektedir Her iki vakamızda da büyüme aynı persentillerde kalmıştır. Lökositoz, CRP ve sedimentasyon yüksekliği barizdir. Hastalarda nötrofil sayılarının yüksek olması, serum immunoglobulin D değerlerinin normal olması nedeni ile siklik nötropeni ve hiper IgD sendromları düşünülmeydi. Bu sendromda diğer periyodik ateş sendromlarından farklı olarak yaş büyüdükçe atak araları açılmakta ve 4-8 yıl içinde spontan iyileşme görülmektedir (6). Bu hastalar çoğunlukla tekrarlayan kriptik tonsillit tanısı ile antibiyotik almaktadırlar. Ancak ateş dirençli ve uzun

seyredince viral hastalıklardan (CMV, EBV gibi) şüphelenilmektedir. Ateş atakları sırasında komplikasyon genellikle görülmez ancak febril konvulsiyon geçiren vaka da yayınlanmıştır (7). İkinci vakamıza bir atağı sırasında çok yüksek ateşi (41.5°C) ve prekonvulsif hareketleri olması nedeni ile menenjit ön tanısı ile LP yapılmıştır. Menenjit bulgusuna rastlanmayan hastaya intravenöz antibiyotik başlanmış, tedaviye cevap vermeyince 4. gün steroid verilip ateş kontrol altına alınabilmiştir. Uzun dönem komplikasyonu olarak diğer periyodik ateş sendromlarında görülebilen sistemik amiloidoz PFAPA sendromunda görülmemektedir.

PFAPA sendromunda genetik geçiş bilinmemektedir. Hastalığın oluş mekanizması tam bilinmemesine karşın, sitokin regulasyonundaki fonksiyon bozukluğu sonucu otoinflamasyonun başladığı düşünülmektedir. Bu hastalıkta ataklar sırasında proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-12 ve  $\alpha$ -interferon seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir (8).

Hastalığın tanısı diğer periyodik ateş nedenleri ortadan kaldırıldıktan sonra klinik olarak konur; beş yaşın altında başlayan tekrarlayan siklik ateş atakları, eksüdatif tonsillit, aftöz stomatit, faranjit, servikal lenfadenopati, nötrofil sayısının ve IgD seviyesinin normal olması, ataklar arasında hastanın tamamen normal olması tanı kriterleridir. Hastalarımızda da atak sırasında yapılan çok sayıda kan sayımında nötrofil sayısı oldukça yüksek bulunmuştur. Siklik nötropenide yaygın olarak görülen derin oral aftlar ve gingivostomatit olmasına rağmen ikinci hastamızda çabuk iyileşen yüzeysel aftlar vardı ve çocuğu çok rahatsız etmiyordu.

Ayırıcı tanıları yapıldıktan sonra tedavide, klinik belirti ilk ortaya çıktığında tek doz 1-2 mg/kg oral prednizolon dramatik olarak ateşi düşürmektedir. Çoğu zaman ikinci bir doza ihtiyaç olmamaktadır. Bu tedavi ile çoğu zaman ataklar arası sürede açılmaktadır. Steroid tedavisi ile atak sayısı artan vakalar da bildirilmiştir (9). Prednizolon tedavisi ile kontrol altına alınamayan vakalarda tonsillektomi ve adenoidektomi önerilmektedir. Thomas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada steroide yanıt %90, tonsillektomiye %75, tonsillektomi ve adenoidektomi beraber yapılırsa cevap %86 olarak bulunmuştur (5).

PFAPA sendromu ile ayırıcı tanısı yapılması gereken siklik nötropeni de beş yaş altı çocuklarda görülen tekrarlayan ateş sendromlarından biridir ve ilk 1910'da tanımlanmıştır. Her iki cinste eşit olarak görülmektedir. Bu hastalıkta kromozom 19p13.3 bölgesindeki nötrofil elastaz geninde mutasyon vardır. Bu gen mutasyonu kemik iliğinde miyeloid seride maturasyon duraksamasına neden olmaktadır. Kemik iliğinde myeloid seri prekürsörlerinde artma görülür. Hastalarda periferik kan nötrofil sayısında düzenli siklik dalgalanmalar görülür. Vakaların

%25'i otozomal dominant kalıtım ile geçtiğinden aile öyküsü mevcuttur. Nötrofillerdeki bu dalgalanmalar 14-31 gün arasında değişmektedir. Atak sırasında ciddi nötropeni ( $< 200/mm^3$ ) görülebilir (10). Çoğunlukla 21 gün ara ile gelen 3-5 gün süren ateş, servikal lenfadenopati ve ishal vardır. Nötropeni ya ateşli dönemin hemen öncesinde ya da ateşli döneminde görülür. Sıklık nötropenide PFAPA'nın aksine gingivitis ve stomatit oldukça ağırlıdır ve iyileşmesi uzun sürer. Bu hastalıkta ateş diğer tekrarlayan ateş sendromlarından daha düşük ve daha selim seyirlidir. Nötrofil sayısı normale geldiğinde bütün bulgular düzelmektedir. Hastalık lösemi ya da aplastik anemiye predispozan değildir. Yaş arttıkça iyileşme eğilimindedir. Vakaların %10'unda nötropenik dönemde ciddi infeksiyöz komplikasyonlar görülebilir. Tanısı ateşli dönemde tipik nötropeninin gösterilmesi ve genetik analiz ile konur. Tedavide rekombinan granülosit koloni stimulan faktör kullanılır. G-CSF tedavisi ile hastalarda nötropenik periyot ve enfeksiyonlarda azalma görülür (11).

Periyodik ateş sendromlarından ülkemizde en sık görüleni ailesel akdeniz ateşi (FMF) dir. Otozomal resesif kalıtım ile geçen bu hastalıkta ateşli ağrı atakları vardır. 38.5-40°C arası ateş, peritonit, plörezi ya da sinoviyal seröz membranların birinde olan otoinflamasyonla karakterizedir (12). Atak sırasında etkilenen anatomik kompartmanlarda yoğun steril polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu vardır. Atak aralarında hasta klinik olarak iyidir; ancak inflamasyonu gösteren biyokimyasal bulgular devam edebilir. Vakaların %90'ında steril peritonite bağlı ciddi karın ağrısı atakları vardır. Ataklar 1-3 gün sürer ve ataklar arası genelde aylık değil 2-3 ayda birdir. Kimi zaman daha sık ta olabilir. Karın ağrısı ani başlangıçlıdır ve değişik bölgelerden başlayıp daha sonra tüm karına yayılır. Eğer hasta opere edilmemiş ise bu karın ağrısı 6-24 saatte geriler ve 24-48 saatte biter. Bu hastaların önemli bir kısmı apandektomi, eksploratif laparotomi ve laparoskopi geçirir. Bu hastalarda peristaltik hareketler azaldığından diareten çok konstipasyon görülür (13). İkinci hastamızda ateş ataklarında yoğun karın ağrıları olduğu için kolşisin tedavisi başlanmış ama sonuç alınmadığı için daha sonra kesilmiştir.

Hastaların %45'inde ateşle birlikte görülen göğüs ağrısı, nefes alıp vermede zorluğun nedeni plevral zarların otoinflamasyonudur (14). Eklem ağrısı %75 ile ikinci en sık semptomdur. Genelde en sık alt ekstremitelerde diz, kalça ve ayak bileğini tutan monoartrit şeklindedir. Ateşle birlikte başlayan artrit 24-48 saat sonunda sekel bırakmadan hızla iyileşir. Tekrarlayan monoartritler kimi zaman FMF'in tek belirtisi olabilir. Hastaların %12-43'ünde cilt bulguları vardır. En sık olanı ayak bileği ve ayak sırtında olan erizipel benzeri eritemdir. FMF'li hastalarda atak sırasında lökositöz, sedimentasyon, fibrinojen, haptoglo-

bulin ve CRP yüksekliği vardır. Serum amiloid A (SAA) yüksekliği subklinik dönemde de yüksek olduğu için tanıda değerlidir (15).

FMF de klinik tanı kuralıdır. Tanı kriterleri; klinik bulguların varlığı, akut faz reaktanlarının yüksekliği, tedavide kolşisine yanıt verme ve A tipi amiloidozdur. Bu hastalıktan 16. kromozomda bulunan MEFV genindeki değişik mutasyonlar sorumludur. Bu gende 55'in üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. Bu genin kodladığı pyrin özellikle nötrofillerde bulunan proinflamatuvar mediatörleri azaltma özelliğine sahiptir. FMF de günlük oral kolşisin tedavisi ile atakların sayısı ve şiddeti etkin bir şekilde azaltılabilir ve renal amiloidoz gelişimi önlenir. PFAPA sendromunda da kolşisin tedavisine cevap veren vakalar bildirilmiştir (16).

Çocuklarda tekrarlayan ateş nedenlerinden biri de hiperimmunoglobulin D sendromudur. Bu hastalıkta kromozom 12q24'teki Mevalonat kinaz (MVK) genindeki mutasyon sonucu Mevalonat kinaz enzim eksikliği gelişir. Enzim eksikliğine bağlı olarak idrarda mevalonik asit atılımı artar. Bu sendromda da otoantikörlerin negatif olduğu, T hücresel yanıtın eşlik etmediği otoinflamasyon vardır (17). Bir yaş altında bazı viral enfeksiyonlar ya da aşılarda hastalığın başlamasını tetikleyebilir. Bu sendromda da PFAPA sendromunda olduğu gibi ani başlayan yüksek ateş vardır. Ateş atakları 4-6 hafta arasında tekrarlama eğiliminde olsa da kimi vakalarda ritmik olmayabilir. Ateş 3-7 gün sürer ve yavaş yavaş azalır. Bunda faranjit ya da ağız içinde aftlar yoktur. Ateşli dönemde daima servikal lenfadenopati vardır. Olguların %80'inde artrit ya da artralji ön plandadır. Bu sendromda da akut batını taklit edecek derecede şiddetli karın ağrısı olabilir. Hepatosplenomegali, kusma-ishal ve makülopapüler döküntü görülebilir. Süt çocukluğu döneminde başlama yaşı altı aya kadar inebilir (18). Laboratuvar bulgularında lökositöz, akut faz reaktanlarında artma görülür. Bunlarda tipik olarak serum poliklonal IgD düzeyi 100 IU/ml'nin üstündedir. Serum TNF- $\alpha$  ve IL-1 düzeyinde de artma vardır. Ancak küçük çocuklarda IgD düzeyi normal bulunabilir. Bu çocuklarda da idrar taraması yararlı olmaktadır. FMF ve TRAPS'lı hastaların küçük bir bölümünde de yüksek IgD düzeyleri bulunmuştur (19). Bazı vakalarda IgA yüksekliği de tespit edilmiştir. Tanıda en değerli yöntem ataklar sırasında artan idrar mevalonik asit düzeyinin gösterilmesi ve genetik analiz yapılmasıdır. Tedavide kolşisine yanıt %15 civarında, steroide yanıt ise çok düşüktür. Simvastatin, etenercept ve anakinra bazı olgularda yarar sağlamıştır. Bu ilaçlar TNF $\alpha$  inhibitörleridir. FMF ve TRAPS'in aksine sistemik amiloidoz çok nadir görülmeyle birlikte hiperimmunoglobulin D- vakalarında da amiloidoz gelişebileceğinden hastalar amiloidoz açısından takip edilmelidir (20).

Erişkin ve çocuklarda görülen diğer bir tekrarlayan ateş sendromu da tümör nekroze edici faktör reseptör ile ilişkili periyodik ateş sendromudur (TRAPS). On ikinci kromozomun kısa kolunda yer alan TNFRSF1A genindeki mutasyondan kaynaklanır. Otozomal dominant geçer (21). Burada ateşli ataklar düzensizdir. Ateşli dönemler 1-2 gün, bazen de haftalarca sürebilir. Ateşe ek olarak hastalarda steril peritonite bağlı abdominal ağrı görülür. Atak kas krampları ile başlar, deride ağrılı sellülide benzer gezici eritematöz döküntü ve skrotal ağrı görülebilir. TRAPS'da karakteristik olarak göz çevresinde ödem, kızarıklık, konjonktivit vardır. Hepatosplenomegali yoktur. Lökositöz ve akut faz reaktanlarında artış barizdir ve ataklar arasında da yüksek seyretmeye devam etmektedir. Serum solübl TFN reseptör düzeyi düşüktür. Vakaların %10'unda sistemik amiloidoz gelişir. Genelde kolşisin tedavisine cevap vermez. Yüksek doz kortikosteroid tedavisine cevap veren olgular vardır; ancak yan etkilerden dolayı tedavi sınırlı kalmaktadır. Bugün için tedavide Etanercept en etkin ilaçtır (22). Tekrarlayan ateş sendromlarından başka bir grup ise kriyoprinopatilerdir. Bunlar; Ailesel soğuk otoinflamatuar sendrom (FCAS), Muckle-Wells sendromu (MWS), Neonatal başlangıçlı multisistem inflammatuar hastalık (NOMID)/Kronik

nörolojik-kutanöz-artropatik sendrom (CINCA)dur. Bu hastalıklarda 1. kromozomda CIAS1 de mutasyon tespit edilmiştir. Bu hastalıklarda ateş ve ürtikeryel döküntü ön plandadır.

Ailesel soğuk otoinflamatuar sendromda rekürren ateş, soğuğa maruz kaldıktan sonra ki 12 saat içinde başlar ve 12-24 saat sürer. Ateşle beraber karın ağrısı, ürtikeryel döküntü ve poliartralji gelişir. Konjonktivit, baş ağrısı olabilir. Bunda lenfadenopati ve göğüs tutulumu yoktur. MWS'de ise atağın soğukla ilgisi yoktur. Ama onda da ateş, titreme, ürtikeryel döküntü, ekstremitte ağrıları, bazen karın ağrısı, konjonktivit görülür. Ateş 2-3 gün sürer. Plevra tutulumu ve lenfadenopati nadirdir. Komplikasyon olarak sensorinöral işitme kaybı ve vakaların %25'inde sistemik amiloidoz gelişmektedir (23).

NOMID/CINCA en ağır kriyoprinopatilerdir. Bunlarda ateş ataklar şeklinde gelse de çoğunda devamlı olarak yüksektir. Ürtikeryel döküntü ön plandadır. Sağırılık, motor-mental retardasyon, artropati, kronik aseptik menenjit, konjonktivit, üveit ve ilerleyen görme kaybı vardır. Hepatosplenomegali ve lenfadenopatiler görülür. Erişkin döneme doğru sistemik amiloidoz gelişme olasılığı artar. NOMID/CINCA'da anakinra ile ateş, üveit ve ürtikeryel döküntüler azaltılabilir (24).

**Tablo 1.** Tekrarlayan ateş sendromlarının klinik özellikleri

Klinik	PFAPA	FMF	Siklik nötropeni	HiperIgD sendromu	TRAPS
Genetik kalıtım	bilinmiyor	OR/ MEFV	OD/ELA-2	OR/MVK	OD/TNFRSF1A
Kromozom	bilinmiyor	16p13.3	19p13.3	12q24	12p13
Başlangıç yaşı	0-14 yaş	1-20 yaş	0-5 yaş	0.5-3 yaş	0-53 yaş
Atak süresi	3-7 gün	12-72 saat	3-5 gün	3-7 gün	günler/haftalar
Düzenli atak Faranjit	var	yok	var	bazen	yok
Aftöz stomatit Lenfadenopati	var	yok	var	var	yok
Abdominal ağrı	bazen	steril peritonit konstipasyon	diyare	ciddi karın ağrısı kusma-diyare	peritonit diyare
Plörezi	yok	yaygın	yok	nadir	yaygın
Artrit artralji	bazen	yaygın	nadir	var	yaygın
Deri Bulgusu	döküntü	erizipeloid eritema	bakteriyel sellülit	diffüz makülo papüler döküntü	gezici döküntü
Göz bulgusu	yok	nadir	yok	nadir	konjonktivit Periorbital ödem
Nörolojik bulgu	baş ağrısı	nadiren aseptik menenjit	yok	baş ağrısı	baş ağrısı
Lenfatik Sistem	servikal LAP	splenomegali	servikal LAP	çocuklarda LAP	splenomegali
Sistemik Amiloidoz	yok	risk yüksek	yok	nadir	%10 risk
Tedavi	kortikosteroid tonsillektomi adenoidektomi	kolşisin	G-CSF	etanersept	kortikosteroid etanersept

## Sonuç

Ateşin periyodik olarak tekrarladığı durumlarda periyodik ateş sendromları akla gelmelidir. Bu sendromlar arasında olan PFAPA sendromuna ayrıntılı bir hikaye ve bazı tetkiklerle tanı koymak zor olmayacaktır. Böylece hastanın her ay gereksiz yere antibiyotik alması engellenmiş ve atak süresi kısaltılmış olacaktır. Tablo 1’de bu sendromların klinik özellikleri özetlenmiştir.

Tekrarlayan ateş vakalarında ilk planda istenecek tetkikler; tam kan sayımı (ateş periyodunda iki kez istemek yararlı), eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, tam idrar tahlili, Ig A-IgG-IgM-IgD-IgE düzeyleri, CH50 ve C3-C4 düzeyi, ANA, RF, boğaz kültürü, FMF gen analizi, idrarda mevalonik asit düzeyleridir.

## Kaynaklar

- Kastner DL, Janka G. Hereditary Periodic Fever Syndromes: Childhood and Adolescent Hematology 2005; 45: 74-81.
- Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 586-99. [\[CrossRef\]](#)
- Bodar EJ, Drenth JP, van der Meer JW et al. Dysregulation of innate immunity: hereditary periodic fever syndromes. *Br J Haematol* 2009; 144: 279-302. [\[CrossRef\]](#)
- Marshall GS, Edwards KM, Butler J. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110: 43-6. [\[CrossRef\]](#)
- Thomas KT, Feder HM, Lawton AR et al. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15-21. [\[CrossRef\]](#)
- 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. [\[CrossRef\]](#)
- Özen M, Yücel G. PFAPA sendromu: Bir Periyodik Ateş Tablosu. *Firat Medical Journal* 2006; 11: 75-7.
- Tasher D, Stein M, Dalal I, et al. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Pediatr* 2008; 97: 1090-2. [\[CrossRef\]](#)
- Padeh S, Brezniak N, Zemer D, et al. Periodic Fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome; clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135: 98-101. [\[CrossRef\]](#)
- Schiller M, Zeidler C, Bohlu M et al. Cyclic neutropenia detection acuation in the gene for neutrophil elastase (ELA2). *Hautarzt* 2001; 52: 790-6. [\[CrossRef\]](#)
- Laksman R, Finn A. Neutrophil disorders and their management. *J Clin Pathol* 2001; 54: 7-19. [\[CrossRef\]](#)
- Yılmaz E, Ozen S, Balci B et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 553-5. [\[CrossRef\]](#)
- French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25-31. [\[CrossRef\]](#)
- Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K. Familial Mediterranean Fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 634-7. [\[CrossRef\]](#)
- Kastner DL, Aksentijevich I, Intermitent and periodic arthritis syndromes. In: Koopman WJ. *Arthritis and Allied conditions* (15<sup>th</sup> ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005, p.1411-61.
- Centola M, Wood G, Frucht DM et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95: 3223-31.
- Simon A, Mariman EC, van der Meer JW. A founder effect in the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Am J Med* 2003; 114: 148-52. [\[CrossRef\]](#)
- Drent JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748-57. [\[CrossRef\]](#)
- Medlej-Hashim M, Petit I, Adib S, et al. Familial Mediterranean fever; association of elevated IgD plasma levels with specific MEFV mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 849-54. [\[CrossRef\]](#)
- Obici L, Manno C, Mudo AO, et al. First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2966-9. [\[CrossRef\]](#)
- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TFN receptor, TFNR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133-44. [\[CrossRef\]](#)
- Aksentijevich I, Galon J, Soares M, et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: *Am J Hum Genet* 2001; 69: 301-14. [\[CrossRef\]](#)
- Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 301-5. [\[CrossRef\]](#)
- Dailey NJ, Aksentijevich I, Chae JJ, et al. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in the treatment of neonatal onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 2004; 50(Suppl 9): 440.