

## PERYODİK ATEŞ SENDROMU

A. Hakan AYDINOĞLU, A. Denizmen AYGÜN, Erdal TAŞKIN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 27.11.2000

### Periodic Fever Syndrome

#### SUMMARY

Periodic fever syndrome (PFAPA syndrome) is characterized by periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. Typical febrile episodes last for 5 days and recur every 28 days. Other characteristic features of this syndrome are usually relatively well being of the children during episodes and completely well being between the intervals of these episodes as well as normal growth and development. The cause of PFAPA syndrome is unknown. Immundisregulation or infections are thought to play role in etiopathogenesis. There is no specific diagnostic test for PFAPA syndrome. During a febrile episode, mild leukocytosis and elevated erythrocyte sedimentation rate commonly occur. The differential diagnosis of PFAPA syndrome includes cyclic neutropenia, hyperimmunoglobulinemia D syndrome, Familial Mediterranean Fever, Hibernian fever and Behcet's disease. In the treatment of this syndrome, usage of prednisone during febrile episodes and cimetidine for the prophylactic therapy are recommended. Tonsillectomy is preferred in some selected cases. In this review general characteristics of this newly described syndrome of childhood are highlighted.

*Key Words: Periodic Fever, Syndrome*

#### ÖZET

Periyodik ateş sendromu (PASAF sendromu) periyodik ateş, aftöz stomatit, servikal adenit ve farenjit ile karakterize bir sendromdur. Tipik olarak ateş atakları 28 günde bir tekrarlar ve beş gün sürer. Çocukların ataklar sırasında kısmen, ataklar arasında ise tamamen sağlıklı görünümü yanı sıra normal büyüme ve gelişme bu sendromun diğer özellikleridir. PASAF sendromunun sebebi bilinmemektedir. Etyopatogeneizde immün regülasyon bozukluğu ya da infeksiyonların rol aldığı düşünülmektedir. Bu sendroma tanı koydurucu özgün bir tetkik yoktur. Ateş atağı sırasında sıklıkla hafif lökositoz ve artmış eritrosit sedimentasyon hızı görülür. PASAF sendromunun ayırıcı tanısında sıklıkla nötrojeni, hiperimmunglobulin D sendromu, Ailesel Akdeniz Ateşi, Hibernian ateş ve Behçet hastalığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sendromun tedavisinde, ateş atakları sırasında prednizon kullanımı ve profilaktik tedavi için simetidin önerilir. Seçilmiş bazı özel vakalarda tonsillektomi tercih edilir. Bu derlemede çocukluk çağıının kısmen yeni tanımlanan bu sendromun genel özelliklerine dikkat çekildi.

*Anahtar Kelimeler: Periyodik ateş, Sendrom*

## GİRİŞ

Çocuklarda nedeni bilinmeyen ateş; kronik persistan ve kronik epizodik nedeni bilinmeyen ateş olmak üzere iki ayrı grupta incelenir. Kronik persistan grupta ateş üç haftadan uzun sürer. Bu duruma genellikle enfeksiyonlar, romatizmal hastalıklar ile malignensiler zemin oluşturur. Kronik epizodik grup, birkaç gün süren ateş atakları ve ataklar arasında ateşsiz dönemlerin görülmesi ile karakterizedir. Genel olarak kronik epizodik ateşe Peryodik ateş sendromu, siklik nötropeni, hiperimmünglobulin D sendromu, Hibernian ateş, Behçet hastalığı ve Ailesel Akdeniz Ateşi neden olur (1). Peryodik ateş sendromu; periyodik ateşe ek olarak aftöz stomatit, servikal lenfadenit ve farenjit (PASAF) komponentlerinden oluşan özel bir klinik tablo olarak ilk kez 1989 yılında tanımlanmıştır (2).

### Epidemiyoloji ve Etyopatogenez

Bu sendromda coğrafi ve etnik kümelenme görülmez. Ailesel geçiş özelliği yoktur. PASAF sendromu ile gebelik ya da doğumsal komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Beş yaş altındaki çocuklarda başlar ve erkeklerde görülme sıklığı kızlara oranla biraz daha fazladır. PASAF sendromunun görülme sıklığına ilişkin yeterli bilgi yoktur. Bu sendroma yol açan neden henüz saptanamamıştır. İmmün regülasyon bozukluğu ya da enfeksiyöz bir olayın etyopatogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. PASAF sendromlu hastaların kardeşlerinde ya da paylaştığı ortamdaki diğer çocuklarda benzer klinik tabloların olmaması, mevsimsel ya da coğrafi kümelenmelerin bulunmaması, ateş atakları sırasında enfeksiyonu düşündürecek kan tablosunun olmaması ve akut faz reaktanlarında ciddi artışların olmaması, çocukluk çağında sık görülen enfeksiyon ajanları için yapılan serolojik çalışmalardan pozitif bulgu elde edilememesi etyopatogenezde enfeksiyon modelinin eksik noktalarıdır. İlginç olarak PASAF sendromlu çocukların kardeş ya da akranlarına oranla çocukluk çağında sık geçirilen soğuk algınlığı, otit ve bronşiolit gibi hastalıklara daha az yakalandığı şeklinde ön bilgiler mevcuttur (3-7).

Kortikosteroid tedavisine iyi yanıt alınması PASAF sendromunun immün regülasyon bozukluğundan kaynaklandığını düşündürmektedir. Hematopoetik kök hücrelerde tanımlanmamış bir

defekt ya da sitokin regülasyonundaki düzensizlikten kaynaklanan siklik nötropeni ile PASAF sendromunun klinik bulguları arasında büyük benzerlik olması etyopatogenezde immün regülasyon bozukluğu modelini güçlendirmektedir. Bu açıdan bakıldığında siklik nötropeni ile PASAF sendromu etyopatogenezde aynı ortak yolu paylaşıyor olabilir. PASAF sendromlu çocukların adenotonsillektomiden yarar görmeleri de dikkatleri immün sistem üzerine çekmiş ancak sonradan bu durumun lokalize bozuk bir immün davranış yerine; olaydan etkilenmiş bir organın ortadan kaldırılması ile uyumlu olduğu kabul edilmiştir. Hastaların önemli bir kısmında atakların tamamen kaybolması, bir kısmında ise devam etmesine karşın klinik bulguların hafiflemesi, ateş atakları arasındaki sürenin açılması, T lenfosit dağılımı, immünglobulin düzeyleri ve sitokin regülasyonunda bozukluk saptanamaması PASAF sendromu etyopatogenezinde immün regülasyon bozukluğu modelinin eksik yönleridir. Etyopatogenezde şimdilik varılan nokta PASAF sendromunun sitokinlerin regülasyon bozukluğuna benzer şekilde yürüdüğü ve enfeksiyona benzer şekilde klinik sonuçlar doğurduğu şeklindedir (3-5,8).

### Klinik Belirti ve Bulgular

Klinikte en belirgin özellik tüm vakalarda gözlenen ani başlangıçlı ateştir. Ateş hızlı bir şekilde 39°C nin üzerine çıkar ancak 38,3°C ile 40,6°C arasında değişen değerler söz konusudur. Ateş atağı sırasında üşüme ve titreme sık görülmesine karşın soğuk algınlığı belirtileri, aşırı terleme, karın ağrısı, bulantı, kusma, döküntü, eklem ağrısı ya da şişliği yoktur. Ateş, üç - altı gün sürebilir ancak genellikle beşinci günde normal değerlere iner. Ateşin ortaya çıkmasından birkaç saat önce hafif bir halsizlik görülebilir. Hastalarda yüksek ateş ile uyumsuz bir şekilde sağlıklı çocuk görünümü dikkat çekicidir. Çoğu vakada ateş 28 günde bir tekrarlama eğilimi gösterir. Ancak iki ile sekiz hafta arasında değişen aralıklar olabilir. PASAF sendromlu çocuklar ateş atakları arasındaki dönemde tamamen sağlıklı görünümlüdür ve iştahları iyidir. Büyüme ve gelişme geriliği gözlenmez, uzun dönemde kalıcı sekel bırakmaz(2-5). Bu sendromda aftöz stomatit görülme sıklığı yaklaşık olarak %70'tir.

**Tablo 1. \*PASAF sendromunun Tanı Kriterleri**

I	Erken yaşta (<5 yaş) başlayan düzenli aralıklarla tekrarlayan ateş
II	Aşağıdaki klinik bulgulardan en az birinin varlığı
a	Aftöz stomatit
b	Servikal adenit
c	Farenjit
I	Aşağıdaki laboratuvar bulgularından en az birinin varlığı
a	Lökositoz
b	Artmış eritrosit sedimentasyon hızı
II	Ataklar arasında tamamen sağlıklı görünüm
III	Normal büyüme ve gelişme

\*PASAF: Peryodik Ateş, Aftöz Stomatit, Servikal Adenit, Farenjit

Karakteristik olarak kümelenme göstermeyen, ağrısız, beş milimetreden küçük, az sayıda ve yüzeysel lezyonlardır. Bu lezyonlar ateşin başlangıç döneminde preülseratif fazdadır sonra ülser olur ve skar bırakmadan beş-on gün içinde iyileşir. PASAF sendromunda tek ya da yaygın, ağrılı, derin, eritemli ve membranlı ağız içi lezyonlar beklenen bir durum değildir. Servikal lenfadenit ve farenjit, PASAF sendromunun diğer komponentleridir ve aftöz stomatit sıklığına yakın bir oranda görülürler. Farinks ve tonsiller bölge kızarıktır ancak eksudasyon ve kriptik görünüm yoktur.

Orta derecede büyümüş bilateral tonsiller tutulum saptanabilir. Ataklar arasında bulgular gerileme gösterir. Servikal lenfadenit karakteristik olarak; bilateral, orta sertlikte, hızlı büyüyen ve hızlı gerileyen, büyüklüğü beş santimetreyi aşmayan özellikler taşır. Tutulan lenf bezi bölgesinde kızarıklık, ısı artışı ve fluktuasyon saptanmaz (3-7).

#### Laboratuvar Bulguları

Bu sendrom için tanı koydurucu özel bir tetkik yoktur. Ateş atakları sırasında hafif derecede lökositoz (12000-13000/mm<sup>3</sup>) eritrosit sedimentasyon hızında orta derecede (45-50mm/saat) bir artış saptanabilir. Bakteriyel ve viral kültürler negatiftir. Çocukluk çağında sık olarak enfeksiyona yol açan ajan patojenlere karşı oluşan antikor titrelerinde yükselme yoktur. T lenfosit dağılımı, immünglobulin düzeyleri, inflamasyonda rol alan sitokinlerin düzeylerine ilişkin bozukluklar saptanamamıştır (4,6).

#### Tanı ve Ayırıcı Tanı

Peryodik ateş sendromunun tanı kriterleri Tablo I'de verilmiştir (6). Genel olarak kollajen

vasküler hastalıklar, malignensiler ve enfeksiyonların zemin oluşturduğu kronik nedeni bilinmeyen persistan ateş bir yana bırakılır ise; PASAF sendromunun ayırıcı tanısında sınırlı sayıda hastalıktan söz edilebilir. Sıklık nötropeni, hiperimmünglobulin D sendromu, Hibernian ateş, Ailesel Akdeniz Ateşi ve Behçet hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır (1,5,6).

Nötropenik ataklar sırasında çoğu hastada ateş, aftöz stomatit, gingivitis, servikal lenfadenit ve farenjit bulguları ile PASAF sendromuna en çok benzeyen hastalık sıklık nötropenidir. Sıklık nötropenide ortalama üç haftada (14-36 gün) bir tekrarlayan klinik ataklar söz konusudur. PASAF sendromundan farklı olarak periodontit, diş kaybı, mastoidit, pnömoni, vajinal ya da rektal mukozanın tekrarlayan ülserasyonları, cilt enfeksiyonları, peritonit ve sepsis gibi yaşamı tehdit edici klinik bulgular saptanabilir. Atak sırasında nötrofil sayısı <200/mm<sup>3</sup> olabilir. Ancak ateş atakları sırasında nötrofil sayısında rebound artışlar görülebilir. Bu nedenle nötrofil sayımı bazen yanıltıcı olabilir. Sıklık nötropeni tanısını kesinleştirmek için haftada iki kez altı-sekiz hafta süresince nötrofil sayısı izlenmelidir. Ayrıca nötropeni sırasında kemik iliği hipoplazisi ya da myelositer hücrelerin yapımında bir duraklama saptanabilir. Nötropenin derinleştiği dönemlerde bazı hastalarda monositoz ve eozinofili görülebilir. Sıklık nötropenide ¼ oranında otozomal dominant geçiş saptanmıştır (3,4,8).

Hiperimmünglobulin D sendromlu hastaların çoğunda tekrarlayan ateş atakları ilk bir yaşta ortaya çıkar ve üç-yedi gün sürer. Atakların sıklığı hastadan hastaya çok ciddi değişkenlik göstermekle birlikte erken çocukluk döneminde dört-sekiz haftada bir

gözlenir. Geç çocukluk döneminde ise ateş ataklarının sıklığı ve ciddiyetinde azalma eğilimi vardır. Klinik olarak ishal, kusma ve eklem ağrısı gibi belirtiler ateşten daha çok ön plana çıkar. Hiperimmünglobulin D sendromunda baş ağrısı, karın ağrısı, deri döküntüleri, poliserözit ve splenomegali gibi belirti ve bulgular görülebilir. Ancak aftöz stomatit beklenen bir bulgu değildir. Aşılama ve akut viral enfeksiyonlarla çocukların bir kısmında ateş atağının tetiklendiği düşünülmektedir. Bu hastalarda serum İmmünglobulin D düzeyi 100Ü/ml'nin üzerindedir. Ayrıca serum Immünglobulin A düzeyinde de artış saptanabilir. Ateş atakları sırasında eritrosit sedimentasyon hızı artmıştır. Granülositoz görülebilir. Ataklar sırasında idrarda mevalonik asit atılımı artmıştır. Mevalonik asidüri, mevolanat kinaz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlanmıştır. Otozomal resesif geçiş gösteren bu kalıtsal hastalıkta belirgin bir tedavi yoktur (4,9-11,15,16).

Hibernian ateş; ateş atakları, eritematöz döküntü, myalji, artrit ve karın ağrısı ile seyreder. Ayrıca konjunktivit ve periorbital ödem görülebilir. Ateş atakları periyodik değildir. Otozomal dominant geçiş gösteren bu hastalıkta on ikinci kromozomun uzun kolunda lokalize bozukluklar saptanmıştır. Hibernian ateşte ingiunal herni prevelansı artmıştır ve bu durum ile etyopatogenez arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir (12-14).

Ailesel Akdeniz Ateşi genel özellikleri ile PASAF sendromu ile karışabilir. Ailesel Akdeniz Ateşinde titreme ile yükselen ateş görülebilir (38-41°C) ve genel olarak 24 saat sürer. Ancak, 12 saat gibi kısa bir sürede düşebilen ya da 96 saate kadar uzayabilen ateş gözlemlenebilir. Hastalığın erken döneminde ateş atakları bazen tek belirti olabilir. Ataklar arasında sağlıklı görünüm, ataklar sırasında farengit ve lenfadenit bulgularının görülebilmesi, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artış gibi PASAF sendromunun atağına çok benzeyen bir tablo ile karşılaşılması tanıda sıkıntı yaratabilir. Etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen Ailesel Akdeniz Ateşi genetik geçişlidir, geçiş şekli çoğunlukla otozomal resesiftir ve on altıncı kromozomun uzun kolu üzerinde hastalıkla ilgili gen gölgesi saptanmıştır. Coğrafi ve etnik kümelenme (Doğu Akdeniz, Yahudi, Türk, Ermeni, Arap),

genetik geçiş özelliği, atakların belirsiz aralıklarla tekrarlaması, yaşam boyu süren bir hastalık olması, peritonit, artrit, plörezi, perikardit, erizipeli andıran geniş alanlı (15-20 cm) deri döküntüleri, kolşisin tedavisine iyi yanıt vermesi ve uzun sürede amiloidoz gelişimi gibi özellikleri ile PASAF sendromundan ayrılır (5,17-19).

Aftöz stomatit genellikle Behçet hastalığının ilk bulgusudur ve diğer klinik bulgulardan yıllar önce görülür. Ülsere ağız bölgesi lezyonları; 3-15 mm büyüklüğünde damak, dil, posterior farinks, dudak tutulumu şeklinde ve haftalar boyu yavaş olarak iyileşiyor ise Behçet Hastalığı akla getirilmelidir. Ağız bölgesindeki ülsere lezyonlar çocuğun ön plandaki sorunudur ve genel bir düşkünlük hali söz konusudur. Behçet Hastalığında görülen genital ülserler, artrit, üveit, eritema nodozum benzeri deri lezyonları ve pozitif paterji testi tanıyı kolaylaştırır (4,20,21).

#### Tedavi

Başlangıçta PASAF sendromunun tedavisinde parasetamol, asetil salisilik asit gibi non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar; penisilin, sülfonamid, sefalosporin ve makrolidler gibi antibiyotikler ve kolşisin kullanılmış ancak bu ilaçların anlamlı bir etkinliği saptanamamıştır. Uygulamada farklılıklar olsa da tedavide bugün için tercih edilen yöntemler; ataklar sırasında prednizon, profilaktik olarak simetidin kullanımı ve tonsillektomidir. Atakların başlangıcında prednizon tek doz 2mg/kg ya da birinci ve ikinci gün 1mg/kg iki doz şeklinde verilebilir. Klinik yanıtı göre bu uygulamalara üçüncü ve dördüncü günlerde 0.5mg/kg/doz olacak şekilde prednizon eklenebilir. Vakaların büyük çoğunluğunun (%75) prednizon uygulanmasına klinik olarak çok iyi yanıt verdiği gözlemlenmiştir. Kortikosteroid tedavisine en geç yanıt veren bulgunun aftöz stomatit olduğu bildirilmiştir. Prednizon sonraki atakları engellemez hatta ataklar arasındaki süreyi kısalttığı yönünde veriler elde edilmiştir. Prednizon kullanımı etkin değil ya da kontrendike ise simetidin kullanılabilir. Hangi vakalarda simetidine yanıt alınabileceğini önceden tahmin etmenin mümkün olmadığı bildirilmiştir. Simetidin bu sendromun tedavisindeki rolü immünmodulator etkisine dayandırılmıştır. Simetidin genellikle altı- sekiz ay süresince ve günde iki kez 150 mg/doz ya da 20 mg/kg/doz şeklinde

verilmektedir. Tonsillektomi ya da adenotonsillektomi konusunda farklı yaklaşımlar vardır. Ancak prednizon ya da simetidin tedavisine yanıt vermeyen ve özellikle faringotonsillit bulguları gerilemeyen çocuklara tonsillektomi yapılabileceği vurgulanmıştır (3,4,6,22,23).

### Sonuç

Çocukluk çağında periyodik ateşe neden olan hastalıklar arasında önemli bir yer tutan, büyüme ve

gelişmeyi etkilemeyen ve uzun dönemde kalıcı sekel bırakmayan PASAF sendromunun tipik özelliklerinin iyi bilinmesi önem taşımaktadır. Epidemiyolojik veriler ve etyopatogeneze ilişkin bilgiler arttıkça ileride bu konunun daha yoğun bir şekilde gündeme geleceği düşünülebilir. Bu derlemede PASAF sendromunun genel özellikleri vurgulanmıştır.

### KAYNAKLAR

1. Majeed HA. Differential diagnosis of fever of unknown origin in children. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 439-44.
2. Marshall GS, Edwards KM. PFAPA Syndrome (letter). *Ped Infect Dis J* 1989; 8: 658-659.
3. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR et al. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15-21.
4. 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.
5. Feder HM. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 253-56.
6. Thomas KT, Edwards KM. Periodic fever syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 68-69.
7. 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.
8. Dinuer MC. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis granulocyte function In: Nathan DG, Orkin SH, Editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 5<sup>nd</sup> ed. Philadelphia. Saunders 1998; 912-913.
9. Grose C, Schnetzer JR, Ferrante A et al. Children with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 72-77.
10. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD periodic fever syndrome. International Hyper-Ig D Study Group. *Nat Genet* 1999; 22: 178-181.
11. Houten SM, Kuis W, Duran M et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 175-177.
12. McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 806-817.
13. Centola M, Aksentjevich I, Kastner DL. The hereditary periodic fever syndromes: molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1581-1588.
14. Mulley J, Saar K, Hewitt G et al. Gene localization for an autosomal dominant familial periodic fever to 12p13. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 884-889.
15. Drenth JP, Powell RJ. Hyper-IgD syndrome and familial Hibernian fever are true periodic fever syndromes. *J Pediatr* 2000; 137: 438-439.
16. Arav-Boger R, Spierer Z. Periodic syndromes of childhood. *Adv Peds* 1997; 44: 389-428.
17. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 477-498.
18. Shinawi M, Brik R, Berant M. Familial mediterranean fever: high gene frequency and heterogeneous disease among an Israeli-Arab population. *J Rheumatol* 2000; 27: 1492-1495.
19. van de Loosdrecht AA, van der Kleij FG, van Minnen CA et al. A homozygous M694V mutation of the MEFV gene in a patient with periodic fever and thoracic pain. *Neth J Med* 2000; 56: 21-24.

20. Ehrlich GE. Diagnostic criteria for Behçet's disease. *J Rheumatol* 2000;27(8):2049-50.
21. Rakover Y, Adar H, Tal I et al. Behçet disease: long term follow-up of three children and review of the literature. *Pediatrics* 1989;83: 986-992.
22. Pillet P, Ansoborlo S, Carrere A et al. PFAPA syndrome: value of cimetidine. *Arch Pediatr* 2000;7(1):54-7.
23. Dahn KA, Glode MP, Chan KH. Periodic fever and pharyngitis in young children: a new disease for the otolaryngologist? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(9):1146-9.