



Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome: Report of Three Cases

Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit (PFAPA) Sendromu: Üç Olgunun Sunumu

Derya Babuş Taş¹, M. Hakan Poyrazoğlu², Sebahat Tülpar², Sibel Yel², Funda Baştuğ², Zübeyde Gündüz², Ruhan Düşünsel²

CASE REPORT
OLGU SUNUMU

ABSTRACT
ÖZET

Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome, which was first described in 1987 by Marshall et al. and is characterized by periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenopathy is an autoinflammatory disease. This syndrome usually occurs in patients under 5 years and has a benign course. In this study we presented three children with PFAPA syndrome. All patients received multiple antibiotic therapies because of a diagnosis of upper respiratory tract infection and all three patients had dramatic responses to oral corticosteroid. With this case report, we aimed to draw attention to PFAPA syndrome because we believe that PFAPA is more common than estimated and is often misdiagnosed

Key words: Hereditary autoinflammatory diseases, PFAPA syndrome, childhood

İlk olarak 1987 yılında Marshall ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal lenfadenopati ile seyreden Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit (PFAPA) sendromu otoinflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle beş yaşın altında başlayan hastalık, selim seyirlidir. Bu yazıda 2-3 yıldır üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarının eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları nedeni ile defalarca antibiyotik tedavisi alan ancak oral kortikosteroid tedavisine dramatik cevap veren PFAPA sendromlu üç çocuk hasta sunuldu. Bu olguların sunumu ile sık görülebilen ama yeterince tanı konulmadığını düşündüğümüz PFAPA sendromunu dikkat çekmeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: Kalıtsal otoinflamatuvar hastalık, PFAPA sendromu, çocukluk çağı

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Submitted/Geliş Tarihi
28.05.2010

Accepted/Kabul Tarihi
06.02.2013

Correspondance/Yazışma

Dr. M. Hakan Poyrazoğlu
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, 38039 Kayseri, Türkiye
Phone: +90 532 408 75 70
e.mail: mhpoiraz@erciyes.edu.tr

This case was presented at the 53rd Turkey National Congress of Pediatrics (21-25th October 2009, Grand Yazıcı Hotel, Marmaris, Muğla).

Bu olgu 53. Türkiye Millî Pediatri Kongresi'nde (21-25 Ekim 2009, Grand Yazıcı, Marmaris, Muğla) sunulmuştur.

©Copyright 2013
by Erciyes University School of Medicine - Available on-line at
www.erciyesmedicaljournal.com
@Telif Hakkı 2013
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Makale metnine
www.erciyesmedicaljournal.com
web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit (PFAPA) sendromu, periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, ve servikal adenopati ile karakterize bir klinik tablodur. Genellikle ataklar 2-4 yaş arasında başlar. Bu sendromun nedeni tam olarak bilinmemektedir (1, 2). Şimdiye dek PFAPA'da genetik bir geçiş gösterilmemiş olmakla birlikte ailevi vakaların bildiriliyor olması genetik geçiş olabileceğini akla getirmektedir (3, 4). Klinik olarak 39°C'den daha yüksek ateş ve boğaz ağrısı ile seyreder. Yüksek ateş 2-8 hafta aralıklarla tekrarlar, klasik antipiretik ve antibiyotik tedavisine yanıt vermez ve 3-6 günde kendiliğinden geçer. Ataklar arasında olgular tamamen normaldir. PFAPA sendromunun klinik tablosu oldukça iyi tanımlanmasına karşın hastalığa özgü laboratuvar bulgusunun olmayışı hastalığın tanısını güçleştirmektedir. Bu sendromun tanısı diğer olası sebepleri ekarte ederek klinik olarak konmaktadır. Tanı kriterleri Thomas ve ark. (5) tarafından tanımlanmıştır (Tablo 1). Prognozu selim seyirli olup, uzun dönem sekel literatürde yer almamaktadır (1, 2).

Bu yazıda son yıllarda tanımlanan, yeterince bilinmediğinden sıklıkla gözden kaçtığı ve gereksiz antibiyotik kullanımına yol açtığı düşünüldüğümüz PFAPA sendromunu üç olgu sunumu ile bir kez daha gündeme getirmeyi amaçladık.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Beş yaşında erkek olgu iki gün önce başlayan boğaz ağrısı, 40°C'ye varan ve antipiretik ile düşüp tekrar yükselen ateş şikayeti ile başvurdu. İki yıldan beri 3-4 haftada bir ateşinin yükseldiği, antibiyotik kullansa da kullanmasa da 4-5 gün ateşinin devam ettiği, son üç ayda ise atakların sıklığı ve ataklarına boyunda şişlik ve ağrının eşlik ettiği öğrenildi.

Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 38,7°C, tonsiller hipertrofik, tonsil üzerinde 2-3 mm büyüklüğünde yuvarlak kirli beyaz eksüdatif lezyon, her iki servikal bölgede çok sayıda mikrolenadenopati saptandı. Diğer sistem muayene bulguları normaldi. Hastanın laboratuvar incelemesinde hemogloblin (Hb) 11,7 g/dL, beyaz küre 16860/mm³ (%76 polimorfonükleer lökosit, %16 lenfosit, %8 monosit), trombosit 276000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 68 mm/saat, CRP 121 mg/L, Epstein Barr virüs serolojisi (-), FMF mutasyonu negatif, IgD 22,6 mg/L (nor-

Tablo 1. PFAPA sendromunda tanı kriterleri

1. Genellikle 5 yaşından önce başlayan, düzenli tekrarlayan ateş ataklarının olması
2. Üst solunum yolu enfeksiyonu olmaksızın şunlardan en az birinin olmasıdır: Aftöz stomatit, servikal lenfadenit, farenjit
3. Siklik nötropeninin ekarte edilmiş olması
4. Ataklar arasında hastanın semptomsuz olması
5. Büyüme ve gelişmenin normal olması

mal değerleri: 10-51 mg/L) olarak tespit edildi. Boğaz kültüründe normal boğaz florası üredi. Hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla PFAPA Sendromu düşünülen hastanın üç hafta sonra benzer şikayetlerle başvurduğu atağında 1mg/kg prednizolon tek doz şeklinde verildi. Prednizolon tedavisi ile ateşi 3 saat içinde kontrol altına alındı ve şikayetleri hızla düzeldi. Atakları 3-4 hafta aralarla devam etmekte olan ve steroid tedavisine dramatik cevap veren hastaya tonsillektomi planlandı.

Olgu 2

Beş yaşında kız olgu, karın ağrısı şikayeti ile başvurduğu merkezden, FMF gen analizinin heterozigot saptanması üzerine FMF ön tanısı ile fakültemize sevk edildi. Öyküsünden, 3 yıldır devam eden ve 2-4 haftada bir tekrarlayan, karın ağrısı şikayetinin boğaz ağrısı, ateş ve ağızda yara şikayetleri ile beraber seyrettiği ve bu dönemlerde hep antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Hastanın muayenesinde vücut ısısı 38,3°C, tonsiller hipertrofik, hiperemik, yanak mukozasında aftöz lezyon vardı. Yapılan tetkiklerinde beyaz küre 14000/mm³ (%84 polimorfonükleer nötrofil, %12 lenfosit, %4 monosit), ESH 35 mm/saat, CRP 134 mg/dL, IgD: 14,7 mg/L (normal değerleri: 10-51 mg/L) idi ve FMF gen analizinde heterozigot M694V mutasyonu vardı. Boğaz kültüründe normal boğaz florası üredi. Tanının Periyodik Ateş Sendromlarından biri olabileceği düşünülerek hasta poliklinik takibine alındı ve hastaya kolşisin başlandı. Takibinde dört kez karın ağrısı, boğaz ağrısı ve ağızda yara şikayetlerinin eşlik ettiği ateş atağı oldu. Tekrarlayan ateş ataklarına kriptomatik tonsillit ve aftöz stomatitin eşlik etmesi, atak esnasında ESH ve beyaz küre yüksekliği olması ve boğaz kültüründe de üreme olmaması sebebi ile PFAPA sendromu tanısı düşünüldü. Kolşisin tedavisi kesilip ataklar sırasında 1 mg/kg dozunda, tek doz prednizolon verildi. Steroid tedavisi ile şikayetleri hızlıca düzelen hasta 3-4 haftada bir benzer ataklar geçirdi ve tek doz 0,5 mg/kg prednizolona iyi cevap verdi. Tonsillektomi operasyonundan sonraki 6 aylık izlem döneminde hiç atağı olmadı.

Olgu 3

Dört yaşında kız olgu ateş şikayeti ile başvurdu. Olgunun 2 yıldır her ay 3-4 gün süren, gün içerisinde 3-4 kez tekrarlayan, ateş düşürücü tedavi ile düşüp tekrar 40°C'ye kadar yükselen ateşleri olduğu; bu dönemlerde tonsillerinde şişlik ve üzerinde beyazlıklar nedeni ile tonsillit tedavisi aldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde orofarinks hiperemikti, sağ tonsil üzerinde kriptomatik tonsillit ve yumuşak damakta aftlar, servikal lenfadenopatiler vardı. Tam kan sayımı lökositoz (beyaz küre 12300/mm³) dışında normal, ESH 25 mm/saat idi, boğaz kültüründe üreme yoktu. PFAPA sendromu düşünülen hastaya atağının ilk günü 0,5 mg/kg prednizolon verildi. Tek doz

steroid tedavisini müteakip birkaç saat içinde hastanın ateşi düştü, tekrar yükselmedi. Takibinde 15 gün aralarla 5 kez ateş, boyunda şişlik, ağızda yara ile başvurdu ve her defasında tek doz prednizolon tedavisi ile olgunun bulguları hızla düzeldi.

Tartışma

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit sendromu tekrarlayan febril ataklarla karakterize çocukluk çağına periyodik bir hastalıktır. Bu yazıda PFAPA Sendromu tanısı alan, tanı öncesi dönemde birçok kez antibiyotik tedavisi almış üç hastayı sunduk.

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit sendromunun tanısında iki ayırt edici bulgu 39°C'yi aşan ve 3-6 gün süren, 2-8 haftada bir görülen yüksek ateş ataklarının görülmesi ve ataklar arasında hastanın tamamen sağlıklı olmasıdır (1, 2). Hastalar her kontrole geldiklerinde ve ataklar arasında şikayetinin olup olmadığı soruldu ve büyümeleri izlendi. Ataklar arasında ya da kontroller arasında hastanın klinik olarak hiç şikayeti yoksa normal olarak kabul edildi.

Hastalığa özgü laboratuvar testi bulunmamaktadır. Ataklar sırasında lökosit sayısı ve ESH artar. Tekrarlayan ateş atakları yıllarca sürebilir, ancak çocuk büyüdükçe bu atakların arasının açıldığı bildirilmiştir (1, 2, 6). Hastalarımızın hepsinde tekrarlayan ateş atakları ve bu dönemde artmış ESH ve artmış lökosit sayısı vardı. Hastaların %70'inde ateş ile birlikte aftöz stomatit görülmektedir. Hastalarımızdan ikisinin fizik muayenesinde yumuşak damakta ve yanakta aftöz stomatit bulguları mevcuttu. İzleminin birinci haftasında lezyonların iz bırakmadan düzeldiği görüldü. Tekrarlayan aftöz stomatit genel popülasyonda %5 ile %25 oranında görülür fakat ateş ile ilişkili değildir. PFAPA Sendromunda lezyonlar nonkeratinize oral mukozada görülür ve 10-14 günde iz bırakmadan iyileşir (5, 7). PFAPA sendromunda farenjit, aftöz stomatit, servikal lenfadenit her atakta aynı anda görülmeyebilir. Ateş dışında en sık görülen bulgu servikal lenfadenittir. Servikal bölge dışında vücudun başka yerlerinde lenfadenopati görülmesi beklenen bir durum değildir (8). Ancak bizim iki olgumuzda servikal lenfadenopati belirlendi. Damakta diffüz hipereminin eşlik ettiği farenjit ve tonsillit %72-90 vakada görülür. Bizim olgularımızda da damakta diffüz hiperemi mevcuttu. Ancak Beta hemolitik streptokok için boğaz kültürü negatiftir (7). İki hastamızda tekrarlayan oral aft, birinde ise eşlik eden karın ağrısı atakları vardı. Hastalarımızın hepsinin boğaz kültürlerinde normal boğaz florasının hakim olduğu saptandı. Hastalarımıza başvurdukları hekimler tarafından ateş ataklarına eşlik eden servikal lenfadenit ve farenjit nedeniyle birçok defa antibiyotik tedavisi verilmişti. Verilen antibiyotik tedavisine rağmen hastaların ateşleri devam etmiş, bazen de antibiyotik tedavisi almaksızın kendiliğinden düzelmişti.

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit sendromunun ayırıcı tanısında Behçet Hastalığı, Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit (JİA) ve diğer periyodik ateş sendromları düşünülmelidir (1-3, 6, 8, 9). Ayırıcı tanıda yer alan siklik nötropeni, düzenli aralıklı yineleyen ateş ile seyreden ve klinik bulguları PFAPA sendromuna büyük ölçüde benzerlik gösteren bir hastalıktır. Siklik nötropenide ortalama 21 günde bir tekrarlayan ve spontan olarak düzelen nötropeni söz konusudur (8). Sunulan olgularda atak sırasında nötropenisi yoktu, aksine nötrofil sayıları artmıştı. FMF (ailevi Akdeniz ateşi), Hiper IgD sendromu ve sistemik juvenil idiyopatik artrit (JİA) genelde düzensiz aralıklarla yüksek ateş neden olur. Hiper IgD sendromunda

atak sırasında IgD seviyesi yüksek bulunabilmektedir (1, 2, 5). Sunulan olgularda atak sırasında IgD seviyesinde artış yoktu. PFAPA sendromunda baş ağrısı, bulantı, kusma, terleme, titreme, kas ve kemik ağrıları, nadiren de karın ağrısı ve artralji görülebilir (1). Karın ağrısı eşlik ettiğinde yanlışlıkla FMF tanısı alabilirler. Atak sırasında karın ağrısı da olan ve M694V mutasyonu tespit edilen Olgu 2'de öncelikle FMF tanısı düşünüp kolşisin tedavisi başladık, ancak tedaviye rağmen ataklarının devam etmesi ve beraberinde farenjit, aft ve servikal lenfadenopatinin olması üzerine tanının PFAPA olduğuna karar verdik.

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit sendromunun tedavisinde antibiyotik uygulaması etkisizdir, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ise ateşi düşürmede kısmen fayda sağlayabilir (5, 10). Kortikosteroid tedavisi hastaların hemen hepsinde semptomları kısa sürede dramatik olarak ortadan kaldırmaktadır. Önerilen kortikosteroid dozu genellikle oral yoldan bir veya iki kez 1-2 mg/kg prednizolon veya eşdeğeri şeklindedir (1, 2, 6, 8). Hastalarımızın ikisinde 0,5 mg/kg dozundaki prednizolonla da yanıt aldık. Retrospektif olarak 54 PFAPA'lı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada düşük doz kortikosteroid (ortalama 0,6 mg/kg/gün) iyi yanıt alındığı bildirilmiştir (10). PFAPA sendromunda düşük doz kortikosteroid ile de atağın kontrol altına alınabileceğini düşünmekteyiz. Hastalarımızın hepsi oral steroid tedavisine dramatik cevap verdi ve steroid uygulanmasının ardından ateşleri kontrol altına alındı. Bir hastamıza tonsillektomi uygulandı ve tonsillektomi sonrası hiç atağı olmadı. PFAPA'da tonsillektomi de etkilidir ama cerrahinin riskleri ve hastalığın yaş büyüdükçe kendiliğinden düzeleceği de göz önünde bulundurulmalıdır (11-13).

Sonuç

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit sendromu iyi huylu ve kendini sınırlayan bir hastalık olmakla beraber çocuk ve aile üzerinde ciddi endişe yaratmakta, tanınmayıp yanlışlıkla üst solunum yolu enfeksiyonu olarak değerlendirildiğinde gereksiz antibiyotik kullanımına sebep olmaktadır. Hastalığın tanısını koymada en önemli etkenler iyi bir hikaye alınması ve diğer periyodik ateş sendromlarının dışlanmasıdır.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the author.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authors' contributions: Conceived and designed the experiments or case: DBT, MHP, ST, SY, FB, ZG, RD. Wrote the pa-

per: DBT, MHP, ST. All authors have read and approved the final manuscript.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Bağımsız hakemlerce değerlendirilmiştir.

Yazar katkıları: Çalışma fikrinin tasarlanması: DBT, MHP, ST, SY, FB, ZG, RD. Yazının hazırlanması: DBT, MHP, ST. Tüm yazarlar yazının son halini okumuş ve onaylamıştır.

Kaynaklar

1. Padeh S. Periodic Fever Syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52(2): 577-609. [\[CrossRef\]](#)
2. Woo P, Laxer RM, Sherry DD. Autoinflammatory Syndromes. In: Woo P, Laxer RM, Sherry DD (eds) *Pediatric Rheumatology in Clinical Practice*. London:Springer-Verlag; 2007.p.123-36.
3. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics* 2009; 124(4): 721-8. [\[CrossRef\]](#)
4. Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazato Y, Kamioka I, Murase M, et al. Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011; 158(1): 155-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135(1): 15-21. [\[CrossRef\]](#)
6. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatrica* 2010; 99(2): 178-84.
7. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N. Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 319-23. [\[CrossRef\]](#)
8. Keleş S, Özdemir C, Bahçeciler NN, Barlan IB. Periyodik ateş sendromları. *Güncel Pediatri* 2007; 5(2): 57-61.
9. Woo P, Laxer RM, Sherry DD. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Woo P, Laxer RM, Sherry DD (eds) *Pediatric Rheumatology in Clinical Practice*. London: Springer-Verlag; 2007.p.23-46.
10. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 2006; 91(12): 981-4 [\[CrossRef\]](#)
11. Wong KK, Finlay JC, Moxam JP. Role of Tonsillectomy in PFAPA Syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134(1): 16-9. [\[CrossRef\]](#)
12. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr* 2009; 155(2): 250-3. [\[CrossRef\]](#)
13. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8(9): CD008669.