

DERLEME

**Gaye Çelikcan
Rabia Kahveci
Adem Özkara**

¹Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Aile
Hekimliği Kliniği, Ankara

İletişim Adresi:

*Uz. Dr. Rabia Kahveci
Adres: Turgut Reis Caddesi No: 30/9
06580 Çankaya-Ankara
Tel: 0-505-7120153
E-mail: drrabiakahveci@yahoo.com*

Konuralp Tıp Dergisi

e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

**Birinci Basamak Hekimleri için Zor Bir Tanı:
PFAPA Sendromu (Periyodik Ateş, Aftöz
Stomatit, Farenjit ve Adenit birlikteliği)**

ÖZET

PFAPA, periyodik yüksek ateş epizotları, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit ile karakterize, kalıtsal olmayan bir sendromdur. Özellikle stomatit, ateş yüksekliği, farenjit ve adenitten oluşan klinik tabloların aile hekimliği pediatrik hasta popülasyonunda önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir. Bu derleme ile amacımız birinci basamak hekimleri tarafından çok iyi bilinmeyen PFAPA sendromu hakkında bilgi vermektir. PFAPA Sendromu çok sık görülmemekle birlikte periyodik ateş yüksekliği, farenjit ve adenit tablosuyla aile hekimine başvuran çocukların ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Aile Hekimliği, Birinci Basamak, Ateş, Tonsillit

**A Diagnostic Challenge for Primary Care
Physicians: PFAPA Syndrome (Periodic Fevers
With Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, And
Adenitis)**

ABSTRACT

PFAPA, characterized by periodic episodes of high fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis, is a non-hereditary syndrome. Admission with stomatitis, fever, pharyngitis and adenitis is known to hold an important place in the pediatric patient population of family medicine practice. Our objective with this review is to provide information about PFAPA syndrome, which is not yet well-recognized by primary care physicians. PFAPA is a non-common disorder, but should be kept in mind for the patients that admitted with periodic fever, pharyngitis, and adenitis.

Key words: Family Medicine, Primary Care, Fever, Tonsillitis

GİRİŞ

PFAPA, periyodik yüksek ateş epizotları, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit ile karakterize, kalıtsal olmayan bir sendromdur (1). Özellikle stomatit, ateş yüksekliği, farenjit ve adenitten oluşan klinik tabloların aile hekimi pediatrik hasta popülasyonunda önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir. Bu derleme ile amacımız birinci basamak hekimleri tarafından çok iyi bilinmeyen PFAPA sendromunun tanı, ayırıcı tanı ve klinik bulgularının irdelenerek tedavideki güncel yaklaşımların tartışılmasıdır.

PFAPA çoğunlukla beş yaşın altında ortaya çıkar. Hastalığa ait ateş atakları düzensiz aralıklarla yineler ve ortalama 3-4 gün sürüp, kendiliğinden düzeler (2). Periyodik ateş değişken süreli, birkaç hafta semptomsuz atakları olan, birkaç gün süren ve birkaç ay boyunca tekrarlayan ateş atakları olarak tarif edilebilir. Nadir olmakla beraber, tekrarlayan enfeksiyonlar, kanserler ve bağ dokusu hastalıkları ile karışabileceğinden ayırıcı tanı koymak zordur (3). Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir; bazı yeni çalışmalarda febril atak sırasında sürekli proinflatuar sitokin aktivasyon, daha düşük antiinflatuar yanıt ve bağışıklık yanıtın düzensizliği gösterilmiştir (1).

İlk olarak 1987 yılında Marshall tarafından FFAPA olarak tanımlanan hastalık tablosu, 1989 yılında PFAPA olarak yeniden adlandırılmıştır (4). PFAPA sendromu genellikle 6 ay ile 5 yaş arası çocuklarda görülür. Klinik olarak 39 °C'den yüksek ateş ve boğaz ağrısı ile seyredir. Hastalarda bu durumu açıklayacak bir üst solunum yolu enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulguları gösterilemez. Bu yüksek ateş 3-8 hafta aralıklarla tekrarlar. Klasik antipiretik ve antibiyotik sağaltımına cevap vermez, 3-7 gün içinde kendiliğinden geçer. Ataklar arasında olgular tamamen normaldir (5,6).

KLİNİK BULGULAR

PFAPA sendromu semptomları 5 yaşından önce başlamaktadır. 40-41 °C'yi bulan yüksek ateş yaklaşık 5 gün devam etmektedir. 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 (7).

PFAPA sendromuna ait en önemli bulgulardan birisi ateşin yüksek olmasına karşın çocuğun genel durumunun çoğunlukla bozulmamasıdır. Bu bulgu hastalığın enfeksiyonlarla ayırıcı tanısının yapılmasında oldukça yararlıdır. Ateş ortalama 3-5 günlük süreden sonra kendiliğinden düşer (8).

Hastaların çoğunda tipik bir kriptik tonsillit tablosu vardır. Tonsiller genellikle hipertroftiktir. Farenks üzerinde ise belirgin bir farenjit tablosu gözlenir. Hastalardan alınan boğaz kültürü ve hızlı streptokok testleri negatiftir. Hastalardaki tonsillit tablosu için kullanılan antibiyotik tedavilerine yanıt alınmazken, kortikosteroid tedavisi sonrası kriptler hızla kaybolur (4,9).

Ateş sırasında hastaların ağız içi bulguları oldukça ilginç ve tanı koydurucudur. Ağız içinde sıklıkla gözlenen aftlara yaşı küçük çocuklarda kandidiyazis de eşlik edebilir. Aftöz stomatit bulguları ateşin düşmesi ile birlikte hızlı bir şekilde kaybolur. Aftöz stomatit genellikle grup yapmayan 5 mm'den küçük, yüzeysel ülserler şeklindedir. Bunlar skar bırakmadan 5-10 gün içinde iyileşirler (10). PFAPA'lı çocuklarda büyüme ve gelişme etkilenmez. Çocuklar oldukça iyi büyüme ve gelişme hızlarına sahiptirler (2).

TANI VE AYIRICI TANI

PFAPA sendromu tanısı için kullanılan kriterler Thomas ve arkadaşları tarafından şu şekilde tanımlanmıştır (5):

I. Erken yaşta (<5 yaş) başlayan, düzenli aralıklarla yineleyen ateş atakları

II. Üst solunum yolu enfeksiyonu olmadan aşağıdaki klinik bulgulardan en az birinin olması:

a) Aftöz stomatit

b) Servikal lenfadenit

c) Farenjit

III. Sıklık nötropeni tanısının elenmesi

IV. Ataklar arasında tamamen asemptomatik bir aralık bulunması

V. Büyüme ve gelişmenin normal olması

Merck Manuel'de ise aynı tanı kriterlerine ilave olarak ateş epizodlarının üçten fazla oluşu ve beş gün kadar sürmesi vurgulanmıştır. Ayrıca farenjit mutlak olması gereken bulgu olarak belirtilmiş, adenopati ve aftöz ülserin beraberinde olabileceği ifade edilmiştir (11).

Çocuklardaki periyodik ateş sendromlarının ayırıcı tanısında orofasiyal bulgular önemlidir. PFAPA sendromunda görülen oral lezyonların erken başlangıçlı olması nedeniyle tanı ve tedavi göreceli olarak daha kolay olmaktadır (9). Aftöz stomatitin herpetik gingivostomatitle ayırıcı tanısının yapılması gerekir (4,9).

Ailevi Akdeniz Ateşi gibi bazı genetik orjinli hastalıkların yaygın komplikasyonlarını uzun dönemde önlemek için kronik tedavi ihtiyacı olmaktadır. PFAPA Ailevi Akdeniz Ateşi ile ayırıcı tanısının çok iyi yapılması gereken bir sendromdur. Literatürde 9 yaşında, 3.5 yıldır, 2 ile 3 gün süren, tekrarlayan ateş, aftöz stomatit, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve genel vücut ağrıları ile başvuran bir Türk çocuk olgu sunulmuştur. Tamamen belirti-ataklar arasında iyi olan çocuğa Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı konularak, kolşisin tablet 8 ay uygulanmıştır. Ancak hiçbir fayda görülmemesi üzerine ilaç kesilerek hasta PFAPA tanısı ile takibe alınmış, başlanan prednisolon tedavisi ardından ateş ataklarında dramatik gerileme gözlenmiştir (12).

TEDAVİ

PFAPA sendromunun tedavisi hala tartışmalı bir meseledir. Antibiyotikler (penisilin, sefalosporin, makrolid ve sülfonamidler), nonsteroid

antiinflamatuvarlar (asetaminofen, ibuprofen), asiklovir, asetilsalisilik asit ve kolşisin faydasızdır. Oral steroid (prednisolon ve prednisone) kullanımı sonrası hastada gözlenen dramatik düzelmeye nedeniyle halen önerilen güncel bir tedavi yöntemi (5,7,8).

PFAPA atağı olduğu anda uygulanan 1-2 mg/kg/doz prednisolon tedavisinin ardından çok yüksek olan ateş düzeyi normale döner. Prednisolon tedavisi kas içi ya da ağız yolu ile hastanın klinik durumuna göre, hekimin karar vereceği şekilde uygulanabilir. Ara dönemlerde kortikosteroid kullanımına genellikle gereksinim duyulmaz. Kortikosteroid kullanımı ile atak bulgularının kolaylıkla kaybolmasına karşın atak sıklığı etkilenmez. Hastalık çoğunlukla 3-4 haftalık aralar ile düzenli olarak yineler. Bu durumda tanı sonrası tek doz oral prednisolon uygulaması klinik bulguların kaybolması açısından önemlidir (4,13).

1999'da İsrail'de Tel Aviv Üniversitesi tarafından yapılan bir çalışmada 20'si erkek, toplam 28 PFAPA sendromlu çocuk çalışmaya alınmıştır. 28 hastadan üçünde ateş, halsizlik, negatif boğaz kültürü ile tonsillit ve servikal adenopati, 19'unda aftöz stomatit, beşinde baş ağrısı, beşinde karın ağrısı ve eklem ağrıları rapor edilmiştir. Hafif hepatosplenomegali altı hastada gözlenmiştir. Hafif lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği ve fibrinojen yüksekliği bulunmuştur. 18 hastada serum Ig D düzeyi yüksek bulunmuştur. 15 hastaya ataklarda steroid verilmiş, dokuz hastada tamamen iyileşme sağlanmıştır. üç hastaya tonsillektomi yapılmış ve üç hastada da tamamen iyileşme sağlanmıştır (14).

2002 yılında İsrail Tel Aviv Üniversitesi tarafından yapılan bir başka çalışmada 14 günden daha kısa sürede PFAPA ateş atağı olan 3.5-11 yaş arası 9 çocukta kolşisin profilaksisinin yarar sağladığı gösterilmiştir. 0.5-1 mg günlük kolşisin dozu verilerek hastalar 6 ay ile 2 yıl süreyle takip edilmiş. Dokuz hastanın sekizinde atak aralığının uzadığı gösterilmiştir. Kolşisin tedavisi sonrası ataklar 1,7 haftadan 8,4 haftaya çıkmıştır. Sadece 1 hastada doz ayarlamasında karın ağrıları görülmüştür (15). Kolşisin tedavisinden fayda görüldüğünü ifade eden bu çalışmaya karşın, faydasız olduğu daha yaygın bir görüştür (5,7,8). Bu konudaki çalışmaların kanıt değerleri yüksek değildir. PFAPA sendromunun tanımlanması 2 dekade geçtiği halde halen literatürde geniş hasta grubu içeren, kanıt değeri yüksek çalışmalara nadiren rastlanmaktadır. Bu nedenle nadir görülen bu hastalığın tedavisinde uygulanacak yöntemlerle ilgili belirsizlik halen sürmektedir. Yukarıda bahsettiğimiz medikal yaklaşımların dışında cerrahi de etkili olduğu gözlenen bir başka tedavi yaklaşımıdır.

2010 Kasım ayında Peridis ve arkadaşları tarafından yayınlanan meta-analizde PFAPA

sendromu tedavisindeki medikal ve cerrahi yaklaşımlar değerlendirilmiştir (16). Bu meta analizde semptomatik tedavide antibiyotik ve simetidin kullanımının etkili olmadığı, ancak steroid kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir. Adenoidektomi ile birlikte olsun veya olmasın, tonsillektominin etkili bir müdahale olduğu bulunmuştur. Simetidin ile cerrahi ve antibiyotik ile cerrahi mukayeselerinde cerrahi yaklaşım anlamlı olarak daha etkili bulunmuştur. Steroidler ile cerrahi mukayesesinde ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yazarlar cerrahi olmayan yaklaşımlardan en etkili olanın steroidler olduğunu belirtmişlerdir. Ancak steroidlerin sonraki atakların sıklığını azaltmadığı göz önünde tutularak PFAPA'nın uzun süreli yönetiminde cerrahi yaklaşımın en etkili müdahale olduğu görüşünü belirtmişlerdir.

2010 yılında yayınlanan bir Cochrane sistematik derlemesinde ise PFAPA sendromunda cerrahi yaklaşımın etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya adenoidektomi ile birlikte olan veya olmayan tonsillektomi ile cerrahi olmayan yaklaşımı karşılaştıran randomize çalışmalar dahil edilmiştir. Derlemeye dahil edilen çalışmalardan birisinde takip süresi 18 ay, diğerinde ise 6 aydır. Bu süre zarfında cerrahi yaklaşımın etkili olduğu belirlenmiştir. Ancak bu derlemede PFAPA'lı çocukların kendiliğinden düzeldiği ve tedavinin yalnızca her bir epizodun ciddiyetini azaltmayı hedeflediğinin göz önünde tutulması gerektiği vurgulanmıştır. Bu nedenle ebeveynlerin cerrahinin riskleri ve sonuçları (hospitalizasyon, cerrahi sonrası okuldan kalma süresi, cerrahinin riskleri) ile sonunda bitecek tekrarlayan epizotların getirdiklerini (okuldan uzak kalma, düzenli ilaç kullanma) mukayese etmesi gerekmektedir. Ayrıca adenoidektominin tonsillektomi ile birlikte yapılmasının ek bir faydası olduğu hususunda belirsizlik vardır (17).

SONUÇ

PFAPA tedavisinde steroid tedavisine kısa sürede yanıt alınırken, cerrahi girişim de umut verici olmakta, ancak ilgili belirsizlikler de halen sürmektedir. Tanı konulamadığında hastaların yaşam kalitesindeki düşüş ve uygulanacak diğer gereksiz tedavilerle birlikte bu sürecin getireceği mali yük de hekim tarafından göz önüne alınmalıdır. Bir aile hekimi hastaya bütüncül yaklaşmalı ve hasta takibinde sürekliliği sağlamalıdır. Atlanmış bir PFAPA sendromu çocuğu gereksiz tetkiklere maruz bırakacak ve hem çocuk hem de ailenin anksiyetesini arttıracaktır. Aile hekimi bu gibi durumlarda savunuculuk rolünün bilincinde olmalıdır. Sonuç olarak PFAPA Sendromu çok sık görülmemekle birlikte periyodik ateş yüksekliği, farenjit ve adenit tablosuyla aile hekimine başvuran çocukların ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmelidir.

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. Kasapçopur Ö, Arısoy N. PFAPA sendromu. *Türk Arch Ped* 2009;44(3):80-3.
3. Mongil Ruiz I, Canduela Martínez V. Periodic fever. *An Esp Pediatr*. 2002;57(4):334-44.
4. Feder H. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12(3):253-6.
5. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135(1):15-21.
6. Long SS. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA): what it isn't. What is it? *J Pediatr*. 1999;135(1):1-5.
7. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110(1):43-6.
8. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135(1):98-101.
9. Pinto A, Lindemeyer RG, Sollecito TP. The P FAPA syndrome in oral medicine: differential diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(1):35-9
10. Çiftçi E, Özdemir H, İncesoy Özdemir S, İnce E, Doğru Ü. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit. *Türk Pediatri Arşivi* 2004;39(1):36-40.
11. Goldfinger E. PFAPA Syndrome (periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) Content last modified January 2009 The Merck Manuals online medical library <http://www.merckmanuals.com/professional/sec19/ch297/ch297g.html> (erişim 5 Ocak 2011)
12. Ataş B, Caksen H, Arslan S, Tuncer O, Kirimi E, Odabaş D. PFAPA syndrome mimicking familial Mediterranean fever: report of a Turkish child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(11):1203-8.
13. Padeh S, Berkun Y. Auto-inflammatory fever syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(3):585-623.
14. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *Allergy*. 2007;62(12):1349-58.
15. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr*. 2008;97(8):1090-2.
16. Peridis S, Pilgrim G, Koudounnakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(11):1203-8.
17. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD. Tonsillectomy for periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA) *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 9:CD008669.