

Ali Murat Ceyhan,
İclal Erturan,
Gonca Meriç,
Giray Aynalı*,
Yunus Ugan**,
Mehmet Şahin***

Erişkin Bir Hastada Rekürren Aftöz Stomatitin Nadir Bir Nedeni ve Gözden Kaçan Bir Antite: PFAPA Sendromu

A Rare Cause of Recurrent Aphthous Stomatitis in a Adult Patient and an Overlooked Entity: PFAPA Syndrome

Özet

PFAPA sendromu aniden ortaya çıkan yüksek ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati atakları ile karakterize nedeni bilinmeyen yeni tanımlanmış bir klinik antitedir. Eşlik eden semptomlar antibiyoterapiye yanıt vermemektedir. Tek dozluk sistemik steroid tedavisine alınan dramatik yanıt ise bu antitenin en belirleyici özelliğidir. PFAPA sendromu genellikle 5 yaşından önce başlamakta ve 10 yaşına kadar kendiliğinden gerilemektedir. Erişkinlerde oldukça nadirdir ve bilgilerimize göre şimdiye kadar yaklaşık olarak sadece 20 civarında erişkin PFAPA olgusu rapor edilmiştir. Her ne kadar PFAPA sendromu giderek artan sıklıkla pediatri literatürlerinde rapor edilse ve çocuk hekimleri tarafından bilinse de dermatologların çoğu rekürren aftöz stomatitin nadir bir nedeni olan bu antiteye aşına değildir. Burada tekrarlayan ağız yarası ve yüksek ateş yakınması ile kliniğimize başvuran ve geç başlangıçlı PFAPA sendromu tanısı alan 25 yaşındaki bir erkek olguyu sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: Rekürren aftöz stomatit, PFAPA sendromu, erişkin başlangıç

Abstract

PFAPA syndrome is a recently identified clinical entity of unknown etiology characterized by recurrent episodes of abrupt onset of high fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenopathy. The associated symptoms do not regress with antibiotic therapy. The dramatic response of symptoms to single dose corticosteroids is hallmark feature of this syndrome. PFAPA syndrome usually begins under 5 years of age and in most cases resolves spontaneously until ten years old. PFAPA syndrome is extremely rare in adults, and to our knowledge, only about 20 cases have been described to date. Although PFAPA syndrome is increasingly reported in the pediatric literature, and is a known condition for the pediatricians, most dermatologists are unfamiliar with this entity. In this report, we describe a late onset of PFAPA syndrome in a 25-year-old boy who presented to our clinic for his recurrent aphthous stomatitis and fever.

Key words: Recurrent aphthous stomatitis, PFAPA syndrome, adult onset

Süleyman Demirel
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Isparta, Türkiye

*Süleyman Demirel
Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Kulak Burun Boğaz
Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Isparta, Türkiye

**Süleyman Demirel
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı,
Isparta, Türkiye

***Süleyman Demirel
Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları Anabilim Dalı
İmmünoloji Bilim Dalı,
Isparta, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Ali Murat Ceyhan,
Süleyman Demirel
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları
Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye
Tel.: +90 246 211 25 01
E-posta:

amuratceyhan@yahoo.com

Geliş Tarihi/Submitted: 29.01.2012

Kabul Tarihi/Accepted: 15.06.2012

XX. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu, 2011,
Ankara

©Telif Hakkı 2013 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www. turkdermatolojidergisi.com

Giriş

PFAPA sendromu, tekrarlayan ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati atakları ile karakterize nadir görülen bir klinik tablodur. İlk olarak 1987 yılında Marshall ve ark. tarafından Marshall sendromu olarak adlandırılan bu tablo, 1989 yılında sendromu oluşturan bulguların İngilizce kelimelerinin baş harflerinden türetilen "PFAPA" sendromu olarak tanımlanmıştır ("Periodic Fever", "Apthous Stomatitis", "Pharyngitis", "Adenitis") (1, 2). Etiyolojide viral, otoimmün mekanizmalar ve sitokin regulasyonundaki fonksiyon bozuklukları suçlanmakla birlikte kesin nedeni bilinmemektedir (3-7). PFAPA sendromu genellikle 6 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklarda görülür. Erişkin yaşlarda ise son derece nadirdir (8, 9). Bu sunumda yakınmaları ilk olarak 21 yaşında başlayan ve son 4 yıl da ataklar halinde devam eden geç başlangıçlı PFAPA sendromu olgusunu sunuyoruz.

Olgu

Yirmibeş yaşında erkek hasta polikliniğimizde tekrarlayan oral aft, yüksek ateş nedeni ile değerlendirildi. Öyküsünden hastanın bu yakınmalarının ilk olarak 4 yıl önce başladığı ve ortalama 4-6 haftada bir tekrarladığı öğrenildi. Ataklar halinde seyreden bu yakınmalarına baş ağrısı, halsizlik, boğaz ağrısı ve bademcik iltihabının eşlik ettiği ve ortalama 5-6 gün içerisinde yakınmalarının gerilediği ifade edildi. Bu yakınmalarından dolayı ÜSYE ve akut farenjit tanıları ile oral amoksisilin klavulonat, depo penisilin ve non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullandığını ifade eden hasta, tedavilerden fayda sağlamadığını ve bu tedavilerin atak sıklığında belirgin bir düzelmeye neden olmadığını ifade etti. Bu şikayetlerine dönem dönem dizlerde ağrı eşlik ettiğini belirten hasta, nedeni bilinmeyen tekrarlayan ateş ve ailevi Akdeniz ateşi ön tanıları ile romatoloji kliniğinde yatarak takip edildiğini ve kolşisin tedavisi başlandığını belirtti. Kolşisin tedavisinden de fayda sağlamayan hastanın yapılan MEVF gen mutasyon analizinde mutasyon tespit edilmediği öğrenildi.

Vücut ısısı 39 °C olarak saptanan hastanın lenf bezi muayenesine servikal bölgede en büyüğü 1x1 cm boyutlarında 3 adet ağrılı lenfadenopati, mukozaların muayenesinde ise farenkste hiperemi, tonsillerde bilateral hipertrofi ve membranöz görünüm, üst dudak ve yanakta mukozasında aftöz ülserasyonlar izlendi (Resim 1). Aile öyküsü tariflemeyen hastanın genital ülser, papülopüstüler lezyon, eritema nodozum öyküsü de yok idi.

Rutin laboratuvar değerlendirmesinde saptanan lökositoz, sedimentasyon ve CRP yüksekliği (WBC: 19300 mg/dl, sedimentasyon: 42 mm/saat, CRP: 145mg/L) dışında hemogram, kan biyokimyası ve tam idrar tetkiki ve ASO değeri (ASO: 86) normal sınırlarda idi. Boğaz kültüründe üreme saptanmadı. Akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Paterji testi 24 ve 48. saatte negatif olarak değerlendirildi. Göz muayenesinde geçirilmiş üveit atağına ait herhangi bir bulguya rastlanmadı. Ateşin yükseldiği dönemlerde alınan kan kültürlerinde üreme saptanmadı. Serolojik incelemede EBV, CMV, HSV, Toksoplazma IgM negatif, serum IgA, IgG, IgM, IgE ve IgD sonuçları ve romatoid faktör düzeyleri normal sınırlarda idi. Ayrıca ANA ve AntiDNA ise negatif idi.

Tedavi olarak ampirik ampisilin sülbaktam 1gr 4X1 IV, parasetamol tablet, topikal triamsolon asetonid orabase krem, klorheksidinli gargara başlandı ve ateş yanıtı takip edildi. Tedavinin 3. gününde ateş yanıtında değişiklik saptanmaması ve boğaz kültüründe üreme olmaması üzerine antibiyoterapisi kesilen hastaya PFAPA sendromu ön tanısı ile 60 mg metilprednizolon IM olarak yapıldı. Yüksek ateş ve boğaz ağrısı yakınması saatler içerisinde halsizlik ve yorgunluk gibi diğer yakınmaları da birkaç gün içerisinde dramatik olarak geriledi. Klinik bulgular eşliğinde geç başlangıçlı PFAPA sendromu tanısı ile poliklinik takibine alınan olgumuz taburcu edildikten 6 hafta sonra aynı yakınmalar ile tekrar başvurdu ve benzer şekilde tek dozluk steroid tedavisi ile yüksek ateş ve boğaz ağrısı yakınması birkaç saat içerisinde geriledi.

Tartışma

PFAPA sendromu, etyolojisi bilinmeyen, tekrarlayan yüksek ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenit ile karakterize bir sendromdur (1-7). Klinik tabloya ayrıca baş ağrısı, eklem ağrısı, halsizlik, kırgınlık gibi yakınmalar da eşlik edebilmektedir. Ortalama 5-6 gün süren ve 3-8 haftalık periyotlar ile tekrarlayan, antibiyotik ve antipiretiklere yanıtız yüksek ateş hastalığının en temel bulgusunu oluşturmaktadır (3-7). Ateş dışında en sık görülen ve olguların yaklaşık olarak %90'ında eşlik eden bulgu servikal lenfadenopatidir. Servikal lenfadenit genellikle bilateral, çapları 5 cm'yi geçmeyen, ağrısız, hareketli lenfadenopatilerdir. Bunu farenjit (%72) ve aftöz stomatit (%70) izlemektedir. Hastaların önemli bir kısmında farenjite, tonsillit de eşlik edebilmektedir. Tonsillerde genellikle non-eksudatif eritem görülebildiği gibi kript ve membranlar da eşlik edebilmektedir. Atakları esnasında alınan boğaz kültürü normal boğaz florası olarak saptanır ve ataklar arası dönemlerde hastalar tamamen sağlıklıdır (4-10). Aftöz stomatit genellikle grup yapmayan 5 mm'den küçük, yüzeysel ülserler şeklindedir ve skar bırakmadan 5-10 gün içinde iyileşirler (4, 7).

Etiyolojide viral ve otoimmün mekanizmalar ileri sürülmekle beraber, kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. PFAPA sendromunda enfeksiyon ajanlarının antijenlerine ya da epitoplara karşı immünolojik cevapta beklenmeyen bir yanıt



Resim 1. Üst dudak yerleşimli aftöz ülserasyonun klinik görünümü

olabileceği öne sürülmüştür. Hastalığın oluş mekanizmasında sitokin regülasyon bozukluklarından şüphelenilmektedir. Hastalığın steroid tedavisi ile yatışması, ataklar esnasında tümör nekrozis faktör alfa (TNF α), interferon gama, interleükin 6 seviyelerinin artmış olması patogeneze enfeksiyondan çok inflamatuvar sitokinlerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir (3, 5-7, 9).

Bulgular sıklıkla 5 yaşından önce başlamakta ve 10 yaşından önce spontan olarak gerilemektedir. Bugüne kadar PFAPA sendromuna bağlı uzun dönem sekel bildirilmemiştir (3, 5, 7). Erişkin yaşlarda başlangıç ise son derece nadirdir (8-10). Erişkin bir hastada rapor edilen ilk PFAPA olgusu 2006 yılında Cavuoto ve Bonagura tarafından tanımlanmıştır (8). Padeh ve ark. 2008 yılında yayınladıkları retrospektif bir çalışma sonucunda semptomların başlangıç yaşı 8 ile 37 arasında değişen 15 geç başlangıçlı PFAPA olgusu rapor etmişlerdir (9). Yazarlar bu çalışmalarında ilk epizodu sırası ile 8 ile 15 yaşlarında olan 2 hasta dışında kalan 13 hastanın yakınmalarının ilk olarak erişkin dönemde başladığını (18 yaş sonrası), tanı koymadaki gecikmenin ise 1 yıl ile 20 yıl arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Rapor edilen erişkin PFAPA'lı olguların %100'ünde ateş, tonsillit, servikal lenfadenopati ve halsizlik, %40'ında ise aftöz stomatit ve artralji olduğu bildirilmiştir (9).

Olgumuzda semptomların ilk ortaya çıkma yaşı 21 idi ve atak esnasında ateş, servikal lenfadenopati, aftöz stomatit, halsizlik ve artrit mevcuttu. Semptomların başlangıcı ile tanı koyma arasındaki süre ise 4 yıl idi.

Hastalığa özgü belirli laboratuvar parametreleri bulunmamaktadır. Ancak atak esnasında lökositoz, sedimentasyon ve CRP gibi akut faz reaktanlarında yükseklik eşlik edebilmektedir (5, 7, 9, 11).

Bu sendromun klinik tablosu oldukça iyi tanımlanmasına karşın hastalığa özgü laboratuvar bulgusunun olmayışı ve tekrarlayan oral aft ayırıcı tanısında biz dermatologlarca pek de bilinen bir antite olmamasından dolayı tanı kolaylıkla gözden kaçabilmektedir.

Hastalığın Padeh ve ark. tarafından tanımlanan tanı kriterleri şu şekildedir (3, 9).

- Her yaş grubunda ortalama ayda bir kez tekrarlayan ateş yüksekliği
- Eksudatif tonsillit ve negatif boğaz kültürü
- Servikal lenfadenit
- Eşlik eden aftöz stomatit
- Atak dışında tamamen normal bulgular
- Tek doz steroid tedavisine hızlı ve dramatik yanıt.

Olgumuz belirtilen kriterlerin hepsini sağlıyordu ve ayrıca tek doz steroid teavisine alınan hızlı ve dramatik yanıt da PFAPA sendromu tanısını destekler nitelikte idi.

Behçet hastalığı, siklik nötropeni TNF α ile ilişkili periyodik sendrom, hiperimmünglobulin D sendromu ve ailevi Akdeniz ateşi ayırıcı tanıya giren hastalıklardır. Fakat PFAPA sendromunda periyodik ateşe neden olan diğer hastalıklardan farklı olarak membranöz farenjit, aftöz stomatit ve servikal lenfadenopati görülmektedir (7, 9, 11).

Tedavide antibiyotik verilmesinin semptom süresi üzerine değiştirici bir etkisi yoktur. Bununla beraber glukokortikoidler semptomları kontrol etmede oldukça etkilidirler. Tek doz prednizon veya prednizolon tedavisi ile (1-2 mg/kg/gün) semptomların dramatik olarak 2 ile 4 saatte kaybolması tanısız bir kriter olarak kullanılmaktadır. Bazı merkezlerde ise profilaktik olarak simetidin tedavisiyle atak arası süresinin uzatılmasında orta derecede başarı sağlanmıştır. İmmunomodulator özelliği de bulunan simetidin supresör T hücrelerini baskılayarak, nötrofil ve eozinofillerin kemotaksisini engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir. Tonsillektomiyle çocukların bazılarında atakların önüne geçilmiş, ancak bütün vakalarda başarı sağlanamamıştır (6, 7-9, 11).

Sonuç olarak bildirilenden daha sık olduğu tahmin edilen ve biz dermatologlar tarafından pek de iyi bilinmeyen bu klinik antite ile ilgili olarak; semptomları geç dönemde başlangıç gösteren hastalar, tekrarlayan oral aftlar nedeni ile ve Behçet hastalığı şüphesi ile polikliniğimize başvurabilmekte ve tanı çoğu zaman gözden kaçabilmektedir. Tekrarlayan oral aft ile birlikte periyodik karakter gösteren, antibiyotiklere ve antipiretiklere yanıtız ateş, boğaz ağrısı, farenjit ve halsizlik yakınması ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda PFAPA sendromu düşünülmesi ve tek dozluk steroid tedavisine alınan yanıt ile bu tanı desteklenmelidir.

Kaynaklar

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43-6.
2. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:658-9.
3. Padeh S, Breznik N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135: 98-101.
4. Long SS. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA): what it isn't. What is it? *J clinical review of a new syndrome. Curr Opin Pediatr* 2000;12:253-6.
5. Kurtaran H, Karadağ A, Catal F, et al. PFAPA syndrome: a rare cause of periodic fever. *Turk J Pediatr* 2004;46:354-6.
6. Caorsi R, Pelagatti MA, Federici S, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:579-84.
7. Bilici M, Kara S, Türkay S, ve ark. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Lenfadenit (PFAPA): Tekrarlayan Ateşin Önemli Bir Nedeni. *T Klin J Pediatr* 2010; 19:187-90.
8. Cavuoto MA, Bonagura V. A case of adult-onset PFAPA. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:212.
9. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J* 2008;10:358-60.
10. Colotto M, Maranghi M, Durante C, et al. PFAPA syndrome in a young adult with a history of tonsillectomy. *Intern Med* 2011;50:223-5.
11. Pinto A, Lindemeyer RG, Sollecito TP. The PFAPA syndrome in oral medicine: differential diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:35-9.