

ÇOCUKLARDA PERİYODİK ATEŞ SENDROMLARI

Emin ÜNÜVAR

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL
eminu@istanbul.edu.tr

ÖZET

Tekrarlayan ateşi olan çocuklarda tekrarlayan infeksiyon hastalıkları başta gelen nedeni oluştursa da, benzer klinik tablo infeksiyon hastalığı dışı nedenlerde de görülebilir. Bunlar arasında PFAPA sendromu, siklik nötropeni, ailevi Akdeniz ateşi ve hiper IgD sendromu sayılabilir. Periyodik ateş sendromunun infeksiyon dışı nedenleri herediter özellik taşıyan hastalıklardır.

Anahtar sözcükler: ailevi akdeniz ateşi, çocuk, hiper IgD sendromu, periyodik ateş, PFAPA

SUMMARY

Periodic Fever Syndromes in Children

In despite of main causes of periodic fever in children are recurrent infectious diseases, some rare periodic fever syndromes can lead to same clinic appearance. Commonly seen periodic fever syndromes after excluding infections are PFAPA syndrome, cyclic neutropenia, familial Mediterranean fever and hyper IgD syndrome. Those of diseases have hereditary character.

Keywords: children, familial Mediterranean fever, hyper IgD syndrome, periodic fever, PFAPA

Tekrarlayan ateş sendromları nadir hastalıklar olmayıp birçoğunda neden tekrarlayan tonsillit, farenjit, otit, sinüzit, üriner sistem infeksiyonları gibi tekrarlayan infeksiyon hastalıkları iken bazen de farklı hastalıklardır. Özellikle okul ve kreş çocuklarında yıl içerisindeki ateşlenme epizotları 10-12'ye kadar çıkabilir. Tekrarlayan ateşlerin görünen nedeni sık rastlanan infeksiyon tabloları olsalar dahi altta yatan herediter bazı ateş sendromları ile birlikte bulunabilir. Örneğin alerjik riniti olan bir çocuktaki tekrarlayan otit, sinüzit durumunda veya kistik fibrozlu bir hastada tekrarlayan solunum yolu infeksiyonları olması gibi.

Tanım

Periyodik ateş sendromları, tekrarlayan ateş ataklarının eşlik ettiği farklı düzeylerde inflamatuvar bulgularla karakterize, klinik olarak tipik bir infeksiyon hastalığının gösterilemediği, akut faz reaktanlarının artışının görüldüğü hastalık grubudur. Konu başlığı "periyodik" kelimesini içerse de, bulgular her zaman eşit zaman diliminde gelmediği için "tekrarlayan" ateş sendromları tanımı daha doğru olacaktır. Bu

olguların bir çoğunda belirgin infeksiyon bulguları bulunmaz ve birçoğunda herediter özellik görülür^(3,5).

Periyodik ateş sendromları

Bu grup içerisinde periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati sendromu (PFAPA), mevolenat kinaz eksikliği (hiper IgD sendromu), ailevi Akdeniz ateşi (FMF), siklik nötropeni, tümör nekroze edici faktör reseptör defekti ile birlikte olan ateş sendromu, kriyoprinopatiler, ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom, sistemik form juvenil idiyopatik artrit, Crohn hastalığı sıralanabilir. Ancak bunların dışında henüz tanınmamış, farklı klinik tablo- larla görülebilen birçok hastalık yer alabilir.

Patogenez

Bu başlık altında yer alan hastalıklar farklı birçok bilim dalı ile ilişkili olduğu için uzmanlık alanları farklı birçok hekim tanıya yaklaşım yapabilir, hastayı görebilir. Özellikle herediter olanların genetik zemini, moleküler incelemeleri mümkün oldukça genetik tetkikler günümüzde daha sık istenmektedir. Bu grup hastalıklarda

otoantikörler negatiftir ve otoreaktif T hücreleri bulunmamaktadır. Otoimmün hastalıklardan en önemli farkıdır. Konağın kendisine olan “self” immün yanıtın disregülasyonu neticesinde gelişir ve otoinflamasyonla karakterizedir⁽⁴⁾.

Klinik bulgular

Hastaların birçoğunda semptomlar 10 yaşına kadar başlar. Çocukların hastalığıdır. Fakat birçoğu çocukluk yaşında başladığı halde uzun yıllar içerisinde kesin tanısı konulamadığı için erişkin yaşta doğru tanı alırlar. Tanısal klinik yaklaşımda ateşin düzeyi, süresi, tekrarlar aralıkları, ateşe eşlik edebilen klinik bulgular, aile öyküsü, diğer hastalık durumları araştırılmalıdır. Klinik muayenede ateşli ataklardaki bulgular yanında ateşsiz dönemlerdeki fizik muayene bulguları da kayda geçmeli, ateşsiz dönemlerde normal bir muayenenin olduğu görülmelidir. Birçoğunda ataklar arasında fizik muayene bulguları normaldir. Ateşli dönemlerde karın ağrısı, eklem ağrısı, artrit bulgularının, eritemin olması FMF hastalığını; splenomegali IgD yüksekliği, artrit eklem sorunları mevalenat kinaz eksikliğini; yüzde ödem, göz kapaklarında şişlik, artrit gibi bulgular TRAPS’ı akla getirmelidir. Laboratuvar incelemede ise tam kan sayımı, CRP, hem ateşli hem de en az bir kez ateşsiz dönemde de bakılmalıdır. Antikor seviyeleri immün yetersizlik hastalıkları için, C3, C4 veya CH50 ise otoimmün eşlik edebilecek hastalıklar için istenmelidir. Eğer PFAPA sendromu düşünülüyorsa tek doz yapılacak prednizolon tedavisine olan ateş yanıtı değerlendirilebilir. Buna yanıt yoksa diğer sendromlar incelenebilir. Sıklık nötropenilerde ise ateşli atak dönemlerinde nötropenilerin olması tipiktir (Tablo 1).

Tablo 1. Tekrarlayan ateş atakları ile başvuran olguda istenebilecek temel laboratuvar testler*.

Tam kan sayımı, periferik kan yaymasının değerlendirilmesi, eritrosit sedimentasyon hızı veya CRP, tam idrar tahlili

Boğaz kültürü

IgG, IgM, IgA IgD ve IgE düzeyleri

C3, C4, CH50

ANA, RF

FMF gen mutasyon analizi

*Bu testler klinik bulgu ve düşünülen hastalık tablosuna göre değişiklik gösterebilir.

Hereditör periyodik ateş sendromları

PFAPA sendromu: Nedeni tam izah edilememiş, özellikle çocuklarda 5 yaş altında görülen, nadir, tipik klinik bulguları olan bir tekrarlayan ateş sendromudur. PFAPA sendromu tekrarlayan, periyodik, 3-5 gün kadar süren ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati klinik bulgularıdır. Ateş öncesi bazı prodromal bulguları vardır. Halsizlik, iştahsızlık, huzursuzlukla başlar, ateş tipik olarak hızla yükselir ve daima 38.5-39°C düzeyindedir. Ateş persiste eder, dirençlidir, 3-5 gün kadar sürer. Beşinci günün sonunda ateş aniden düşer. Her zaman her atakta olmasa da en az bir, bazen daha çok ağızda aftlarla karakterizedir. Boğazda kriptomik dahi olabilen bir farenjit eşlik eder. Bu farenjite boğaz kültüründe A grubu beta-hemolitik streptokoklar negatiftir, izole edilemez. Ortalama başlangıç yaşı 2.8 yıldır. Nadiren artralji, gastrointestinal semptomlar ve döküntü görülebilir. Ateşli dönemlerde orta düzeyde bir lökositoz, nötrofil artışı, CRP artışı görülebilir. Atak geçtikten sonra laboratuvar testleri normale döner. IgD düzeyi normaldir. PFAPA sendromunda diğerlerinden farklı olarak genetik bir temel bulunmaz. FMF’in sık görüldüğü bölgelerde ayrıca tanısı için FMF mutasyon analizi istenebilir. Literatürde FMF genetik mutasyon analizi istenilen PFAPA olgularının hiçbirinde pozitif mutasyon saptanmamıştır. PFAPA sendromunda proinflamatuar sitokinlerin artışı gösterilmiştir. Kanda artan sitokinlerin başlıcaları IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-12 ve α -interferondur. T hücre aktivasyonunda görev alan TH-1 hücrelerdir, TH-2 hücrelerin ve IL-4’ün bu hastalıkta artışı eşlik etmez. Uzun süreli izlemde prognoz birçok olguda iyidir. PFAPA sendromunda komplikasyon görülmesi nadirdir. Diğer periyodik ateş sendromlarının aksine amiloidosis eşlik etmez. Tedavisi ampiriktir çünkü kesin nedeni bilinmemektedir. En etkin tedavi ateşli dönemde prednizolonun 1-2 mg/kg/gün dozunda, günde 1-2 doz uygulanmasıdır. Birçok olgu steroid tedavisine dramatik yanıt verir ve hızla düzelir. Tedavide tonsillektomi uygulaması tartışmalıdır. Uzun dönemde büyük bir avantaj sağlamamaktadır. Bu nedenle birçok kaynaktan önerilmemektedir⁽²⁾.

Hiper-IgD sendromu (Mevelonat kinaz eksikliği): Hiper IgD sendromu veya günümüzdeki ismiyle mevalonat kinaz eksikliği özellikle Hollanda ve Belçika'da tanımlanmış nadir bir hastalıktır. İlgili gen 12q24 bölgesinde bulunmaktadır. Bu genin mutasyonu neticesi gelişmektedir. Bu sendromda da otoantikörlerin negatif olduğu, T hücrel yanıtın eşlik etmediği otoinflamasyon vardır. PFAPA sendromunda olduğu gibi ani başlayan yüksek ateş vardır. Ateş 3-6 gün sürebilir. Ateş yavaş yavaş kaybolur. Periodlar 4-6 hafta arasında değişmektedir. Ateş araları her zaman ritmik olmak durumunda değildir. PFAPA'nın aksine ağızda aftlar olmaz, farenjit eşlik etmez. Hemen daima ateşli dönemlerde servikal lenfadenopati eşlik eder. Artralji, bazen artrit % 80 olguda gözlenir. Şiddetli karın ağrısı akut batını taklit edebilir. Hepatosplenomegali sıklıkla vardır. Kusma, ishal ve bazen döküntü görülebilir. Laboratuvar testlerinde IgD düzeyi tipik olarak > 100 U/ml'dir. Ancak küçük çocuklarda IgD düzeyi normal de olabilir. IgD artışı her zaman tanıyı kesinleştiren bir test değildir. Akut faz reaktanlarında artış, IgA düzeyinde artış görülür. Amiloidosis FMF'in aksine nadirdir. Ancak son yıllarda hiper IgD sendromlu olgularda da amiloidosis saptandığı için eski yıllardaki kadar amiloidosis neden olmaz gözüyle bakılmamaktadır, amiloidosis yapabilir. Tanısında en değerli yöntem ataklar arasında idrarda mevalonik asid düzeyinin artışının gösterilmesidir. Tedavisi tamamen destekleyici, semptomatik tedavi şeklinde olmaktadır. Olguların % 15'i kolşisine yanıtlıdır. Kortiko-steroidlere yanıt düşüktür, fayda sağlamaz. Sivastatin, etanercept ve anakinra bazı olgularda yararlı bulunmuştur. Olgular uzun dönemde amiloidosis yönünden izlenmelidir.

Siklik nötropeni: Siklik nötropeni beş yaş altı çocuklarda görülür ve 19p13.3 bölgesindeki nötrofil elastez geninde mutasyon sonucu gelişir. Otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Hastalık karakteristik olarak kemik iliğinde miyeloid seride maturasyon duraksaması ile karakterizedir. Nötropeni ve ateş eşlik eder. Ateş episodları oldukça düzenlidir ve 21 gün arayla gelir, 3-5 gün kadar sürer. Nötropeni ya ateşli

dönemin hemen öncesinde veya ateşli dönemde görülür. Beraberinde gingivitis, stomatit, ishal, servikal lenfadenit eşlik edebilir. PFAPA sendromundaki ülserlerin aksine daha derin ülserlerdir, ağrılıdır ve daha uzun sürelidir. Beraberinde periodontit, ağır gingivitis bulguları eşlik eder. PFAPA'da nötropeni eşlik etmez. Ateş ise PFAPA veya hiper IgD sendromundaki kadar yüksek ve dirençli değildir. Nötropenik dönemlerde infeksiyöz komplikasyonlar görülebilir. Tanısı ateşli dönemlerde tipik nötropenin gösterilmesiyle veya genetik analizle mümkündür. Tedavide rekombinan granülosit koloni stimulan faktör kullanılır.

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF): Ülkemizde en sık görülen otozomal resesif kalıtılan herediter bir hastalıktır. Heterozigot taşıyıcılık toplumunda 1/1000'dir. Ateşli epizodları tipiktir ancak karakteristik özelliği ateşlerin düzensiz olmasıdır. Eğer düzensiz tekrarlayan ateşli bir olgu varsa ülkemizde bunun en sık, en olası nedeni FMF'dir. FMF olgularında PFAPA ve hiper IgD sendromunun aksine ateşli ataklar % 40 olguda 5 yaşında başlar. FMF olgularının % 80-90'ı 10 yaşa kadar semptom verir. Karın ağrısı genellikle ilk semptomdur ve bunu ateş izler. Ateş 1-3 gün kadar sürer ve ortalama 3-4 aylık aralarla devam eder. Ateşe eşlik eden diğer semptomlar daha ciddi boyuttadır. Şiddetli karın ağrıları, artrit, eklem ağrıları, göğüs ağrısı olabilir. Deride özellikle ayak bileği veya diz eklemine unilateral ağrılı, ödemli bir eritem "erizipeloid eritem" görülür. Bu hastalık 16. kromozomda bulunan MEFV genindeki mutasyon sonucu gelişir. Bu genin kodladığı pyrin özellikle nötrofillerde bulunan proinflamatuvar mediyatörleri azaltan, düşüren bir özelliğe sahiptir. FMF'da klinik bulgularla şüphe edilen olgularda mutasyon analizi tanıya yardımcı olur. Uzun dönemde en önemli riski renal amiloidoz ile böbrek yetersizliğine yol açmasıdır. Kolşisin tedavide temel ilaçtır ve amiloidoz riskini ortadan kaldırır, böbrek yetersizliğini önler⁽¹⁾.

Tümör nekroze edici faktör reseptör bozukluğu ile birlikte olan periyodik sendrom (TRAPS): Özellikle İrlandalılarda tanımlanmış bir hastalıktır. Çocukta da erişkinde de görülebi-

Tablo 2. Herediter tekrarlayan ateş sendromlarının klinik özellikleri, ailesel otoinflatuar hastalıklar.

Sendrom	Genetik mutasyon/ kalıtım	Başlangıç yaşı (yıl)	Düzenli ateş / ateşin süresi	Akut faz reaktanları / ataklar arasında	Deri döküntüsü	Diğer eşlik eden semptomlar	Tedavi
PFAPA	Bilinmiyor	0-14	Evet/4-5 gün	Yüksek/normal	Nadir	Farenjit, servikal adenopati, aftöz ülser	Kortikosteroid, tonsillektomi ?
Hiper IgD sendromu	MVK/ OR	0.5 - 3	Bazen/4-6 gün	Yüksek/normal	Makülo papüler	Karın ağrısı, artralji, servikal adenit	Kesin değil
Siklik nötropeni	ELA-2/ OD	0-5	Evet/3-5 gün	Yüksek/normal	Bakteriyel sellülit	Derin ağız ülserleri, gingivitis, periodontit	G-CSF
FMF	MEFV/OR	1-20	Hayır/1-3 gün	Yüksek/hafif yüksek	Erizipeloid eritem	Karın ağrısı, artrit, plörit, amiloidoz	Kolşisin
TRAPS	TNFr1A/OD	0-53	Hayır/ günlerden haftalara	Yüksek/yüksek	Migratuar eritem	Miyalji, periorbital ödem, karın ağrısı, amiloidoz	Kortikosteroid, etanersept
Kriyoprinopatiler	CIAS1/OD	Yenidoğan-erişkin	Hayır/ değişken	Yüksek/yüksek	Ürtiker	Kompleks semptomlar	Soğuktan korunma, anakinra

lir. Yaş aralığı oldukça geniştir. İlk kez familial hibernian ateş olarak adlandırılmıştır. Hastalık otozomal dominant olarak kalıtılır ve 12. kromozomun kısa kolunda yer alan TNFr1A genindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır. Ateşli ataklar düzensizdir ve ateşli atak süresi günler hatta haftalar boyu sürebilir. Atak kas krampları ile başlar, bunu ateş izler, deride ağırlı selülit andıran döküntü görülebilir. Miyalji ve döküntü gezici olabilir. TRAPS'ın önemli bir farklı yanı da orbita çevresinde ödem, kızarıklık ve konjunktivit eşlik etmesidir. Organomegali eşlik etmez. Laboratuvar bulgularında akut faz reaktanlarında artış vardır. Solübl TNF reseptör düzeyi kanda düşük seviyededir. Sistemik amiloidoz % 15 oranında görülebilir. Kolşisin ve kortikosteroidler yararsızdır. Etanercept tedavide en etkin ilaçtır.

Diğerleri: Ailesel soğuk otoinflatuar sendromlar, soğuk ürtikerler, Muckle-Wells sendromu, neonatal başlangıçlı multisistem otoinflatuar hastalık (NOMID), kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom (CINCA) kriyoprinopatiler başlığı altında tekrarlayan ateşe nadiren neden olabilirler. Sistemik başlangıçlı juvenile idiyopatik artrit ve özellikle Crohn hastalığı çocuklarda nedeni tam izah edilememiş tekrarlayan ateş sendromlarında ayırıcı tanıda yer almalıdır (Tablo 2).

Sonuç olarak, tekrarlayan ateş sendromlarının birçok farklı nedeni olabilir. En sık nedenin tekrarlayan infeksiyon hastalıkları olması yanında ailesel periyodik ateş sendromları araştırılmalıdır. Bu hastalıklar kalıtımla, genlerle ilgili olduklarından bazı özel mutasyonlarda hastanız tam olarak bilinen tanımlanmış bir hastalık formuna uymayabilir. Ülkemizde en önemlisi prognozu yönüyle FMF'dir. Ülkemiz için olgu FMF dışında diğerlerinden hangisine uyarsa uysun mutlaka FMF dışlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bodar EJ, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A: Dysregulation of innate immunity: hereditary periodic fever syndromes, Br J Haematol 2008; 144(3):279-302.
2. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N: Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review, J Oral Pathol Med 2008; 37(6):319-23.
3. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Brica G, Malattia C, Martini A: Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood, J Clin Immunol 2008;28(Suppl 1):S73-83.
4. Kastner D: Hereditary periodic fever syndromes, Hematology 2005;45:74-81.
5. Lierl M: Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist, Allergy 2007;62(12):1349-58.