

# PFAPA sendromunun klinik seyrinde *MEFV* gen mutasyonlarının ilişkisi

## The effect of *MEFV* gene mutations on the clinical course of PFAPA syndrome

Nilüfer Tekgöz<sup>1</sup>, Zahide Ekici Tekin<sup>1</sup>, Elif Çelikel<sup>1</sup>, Fatma Aydın<sup>2</sup>, Tuba Kurt<sup>1</sup>, Müge Sezer<sup>1</sup>, Cüneyt Karagöl<sup>1</sup>, Serkan Coşkun<sup>1</sup>, Melike Mehves Kaplan<sup>1</sup>, Merve Cansu Polat<sup>1</sup>, Nimet Öner<sup>1</sup>, Banu Acar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati ile karakterize tablo olan periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit (PFAPA) otoenflamatuvar bir sendromdur. Ülkemiz Akdeniz ateşinin (AAA) sık görüldüğü coğrafyada bulunmaktadır. Bu çalışmada *MEFV* mutasyonu taşıyıcılığının, PFAPA sendromunun klinik özelliklerine ve tedavisine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** 2019-2021 yılları arasında, çocuk romatoloji kliniğinde en az 6 ay takip edilen PFAPA sendromlu hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Demografik veriler, klinik bulgular, atak sıklığı ve süresi, *MEFV* gen analiz sonuçları hazırlanan formlara kaydedildi.

**Bulgular:** Hastaların 43'ü (%51,8) kızdı. Ortanca semptom başlama yaşı 1,5 (0,3-7) yıl, tanı yaşı 3,5 (0,5-8) yıl ve tanı konulmasına kadar geçen süre 1,5 (0-7) yıldır. Altmış sekiz hastadan (%82) *MEFV* gen analizi gönderilmiş ve 25 hastada (%36) heterozigot mutasyon saptanmıştır. En sık saptanan mutasyon E148Q'dur. Ortalama tanı yaşı, semptom başlama yaşı, atak süresi ve atak sıklığı açısından iki grupta anlamlı fark gözlenmedi.

**Sonuç:** Bu çalışmada, ülkemizde oldukça sık görülen *MEFV* mutasyonu taşıyıcılığının, hastalığın seyrine ve kolşisin yanıtına etkisi gösterilememiştir. Yine de AAA'nın ülkemizde sık görüldüğü göz önüne alınarak PFAPA sendromunun kliniği ve seyri ile uyumsuz bulguları olan hastalarda *MEFV* gen analizinin istenmesi düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** PFAPA sendromu, *MEFV* mutasyonu, periyodik ateş

### Abstract

**Objective:** Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) is an autoinflammatory syndrome characterized by periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy. Our country is located in a geography where Familial Mediterranean fever (FMF) is common. In this study, it was aimed to investigate the effect of *MEFV* mutation carrying on the clinical features and treatment of PFAPA syndrome.

**Methods:** The files of patients with PFAPA syndrome who were followed up in the pediatric rheumatology clinic for at least 6 months between 2019 and 2021 were retrospectively reviewed. Demographic data, clinical findings, frequency and duration of attacks, *MEFV* gene analysis results were recorded in the prepared forms.

**Results:** Forty-three (51.8%) of the patients were girls. The median age of symptom onset was 1.5 (0.3-7) years, the age at diagnosis was 3.5 (0.5-8) years, and the time to diagnosis was 1.5 (0-7) years. *MEFV* gene was analysed in 68 (82%) patients, and heterozygous mutations were detected in 25 (36%) patients. The most frequent mutation was E148Q. There was no significant difference between the two groups in terms of mean age at diagnosis, age of symptom onset, duration of attack and frequency of attacks.

**Conclusion:** In this study, the effect of *MEFV* mutation carrying, which is very common in our country, on the course of the disease and the response to colchicine could not be demonstrated. Considering that FMF is common in our country, *MEFV* gene analysis should be considered in patients with findings inconsistent with the clinical and course of PFAPA syndrome.

**Keywords:** PFAPA syndrome, *MEFV* mutations, periodic fever

### İletişim / Correspondence:

Dr. Nilüfer Tekgöz, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 231 76 18 E-posta: niluferakpinar@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2235-4489

Geliş Tarihi / Received: 30.05.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 29.06.2022

**Atıf / Cite this article as:** Tekgöz N, Ekici Tekin Z, Çelikel E, Aydın F, Kurt T, Sezer M, Karagöl C, Coşkun S, Kaplan MM, Polat MC, Öner N, Acar B. The effect of *MEFV* gene mutations on the clinical course of PFAPA syndrome. *Ulus Romatol Derg* 2022;14(2):94-99

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2022 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



## Giriş

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati ile karakterize tablo olan periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit (PFAPA) otoenflamatuvar bir sendromdur. İlk olarak Marshall ve ark.<sup>[1]</sup> tarafından 1987 yılında tanımlanmıştır. Genellikle erken çocukluk döneminde görülür ve puberteden önce kendiliğinden düzelme eğilimindedir. Ateş atakları arasında çocuklar tamamen sağlıklıdır ve büyüme gelişmeleri normal olarak izlenir. Tanısal bir testi yoktur, tanı klinik özelliklere göre konulur.

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ataklarına eşlik eden ve 6-72 saat süren, kendini sınırlayan serözit kliniği ile seyredir. Hastalık pirin proteinini kodlayan Mediterrenian Fever (*MEFV*) genindeki mutasyonlar sonucunda oluşan, kalıtsal, monogenik bir otoenflamatuvar tablodur.

Ülkemiz AAA'nın sık görüldüğü coğrafyada bulunmaktadır. Ozen ve ark.<sup>[2]</sup> ülkemizdeki çocukluk çağı AAA insidansını %0,095 (1/1071) olarak bildirmiştir. Sağlıklı bireylerde, *MEFV* mutasyonu taşıyıcılık oranı da yüksektir (%20).<sup>[3]</sup> Bu oranın yüksek olması çocukluk çağının en sık görülen otoenflamatuvar sendromu olan PFAPA'da da bu mutasyonların görülme sıklığını artırmaktadır.

Bu çalışmada *MEFV* mutasyonu taşıyıcılığının, PFAPA sendromunun klinik özelliklerine ve tedavisine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, 2019-2021 yılları arasında, çocuk romatoloji kliniğinde en az 6 ay takip edilen PFAPA sendromlu hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. PFAPA tanısı modifiye Marshall kriterlerine göre; tekrarlayan ateş ataklarına eşlik eden eksudatif tonsillit, aftöz stomatit veya lenfadenitten birinin bulunmasıyla konuldu. Hastalar ataklar arasında sağlıklıydı ve büyüme gelişme hızları normaldi.<sup>[4]</sup>

Hastaların en az iki atağı aynı doktor tarafından değerlendirilerek boğaz kültürü alındı. İmmün yetmezlik, siklik nötropeni, bakteriyel ve viral üst solunum yolu enfeksiyonu ekarte edildi. Etiyolojide herhangi bir neden saptanmayan hastalarda steroid yanıtı değerlendirildi. Steroid yanıtı, 1 mg/kg metilprednizolon tedavisi sonrasında 24 saat içerisinde ateşin düşmesi olarak kabul edildi. Steroid tedavisi tanısal amaçlı kullanıldı ve atak sıklığını artıracağından dolayı tedavide kullanılmadı.

Atak süresi, atak sıklığı ve steroid tedavisine yanıt değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, klinik bulgular, akut faz belirteçleri ve genetik analiz sonuçları kaydedildi.

PFAPA ile uyumlu olmayan hasta yaşı, aile öyküsü, göğüs ağrısı, karın ağrısı, döküntü ve artrit varlığı pozitif genetik test belirleyicileri olarak kabul edilerek *MEFV* gen analizi gönderilen hastaların, sonuçları dosyalarından geriye dönük olarak kaydedildi.<sup>[5]</sup> *MEFV* gen analizi için 2, 3 ve 10. ekzon mutasyonları tarandı. Heterozigot *MEFV* mutasyonu olan ve mutasyonu olmayan PFAPA hastaları, klinik özellikler ve tedavi yanıtı açısından karşılaştırıldı.

Marshall tanı kriterlerini karşılamayan ve *MEFV* gen analizinde homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyonu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ailelere hastalık ve tedavi yöntemleri hakkında bilgi verildi. Tonsillektomi uygulananlar ve profilaktik kolşisin tedavisi kullananlar kaydedildi.

Kolşisin tedavisine yanıt, tedavi sonrası atakların olmaması olarak tanımlandı. Kısmi yanıt ise tedavi sonrası atak sıklığında ve süresinde azalma olarak belirlendi. Atak sıklığı ve süresinde belirgin değişiklik olmayan hastalar, yanıtsız olarak kabul edildi.

Bu çalışma için Ankara Şehir Hastanesi'nden 01.09.2021 tarihli etik kurul onayı alındı (E2-21-751). Çalışmamız geriye dönük olduğu için hastalardan onam alınmadı. Tüm prosedürler Helsinki Bildirgesi ilkelerine ve insan ve hayvan haklarına göre yapılmıştır.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede IBM SPSS Statistics 26.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Normal dağılım sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılmayan süreli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak hesaplandı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirildi, sayılar ve yüzde olarak hesaplandı. Mann-Whitney U testi, bağımsız değişkenleri karşılaştırmada kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit sendromu tanısı konulan ve en az 6 ay takip edilen 83 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 43'ü (%51,8) kızdı. Ortanca semptom başlama yaşı 1,5 (0,3-7) yıl, tanı yaşı 3,5 (0,5-8) yıl ve tanı konulmasına kadar geçen süre 1,5 (0-7) yıl olup detaylı demografik veriler, klinik bulgular ve uygulanan tedaviler Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların tamamında ateş mevcuttu. Ateşi takiben en sık görülen klinik bulgular sırasıyla kriptom tonsillit (%97,6), farenjit (%91,6) ve servikal lenfadenopati (%80,7) olarak bulundu. Baş ağrısı (%1,2) en az görülen semptom iken, artrit hastaların hiçbirinde yoktu. Tüm hastalarda ataklar esnasında bakılan akut faz belirteçleri yüksekti.

Altmış sekiz hastadan (%82) *MEFV* gen analizi gönderilmiş ve 25 hastada (%36) heterozigot mutasyon saptanmıştır. Hastaların 11'inde E148Q, 8'inde M694V, 2'sinde M680I, 2'sinde V726A, 1'inde R761H ve 1'inde P369S heterozigot mutasyonu saptandı.

PFAPA hastalarının 57'sine (%69) profilaktik kolşisin tedavisi başlandı ve 45 (%79) hastada kolşisine yanıt görüldü. Kolşisine kısmi yanıt veren 3 hastaya ve yanıt vermeyen 2 hastaya, ilaç kullanmayı istemeyen bir hastaya tonsillektomi önerildi. Tonsillektomi yapılan 6 hastanın tamamında, ameliyat sonrasında atak gözlenmedi. Yirmi altı hasta ilaçsız takip edildi ve ataklar kendiliğinden sonlandı.

**Tablo 1.** PFAPA sendromlu hastaların demografik, klinik verileri ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Demografik veriler	Hasta Sayısı
Hasta sayısı	83
Kız cinsiyet, n (%)	43 (%51,8)
Semptom başlama yaşı (ay), ortalanca (min-maks)	18 (4-84)
Tanı yaşı (yıl), ortalanca (min-maks)	3,5 (0,5-8)
Taniya kadar geçen süre (yıl), ortalanca (min-maks)	1,5 (0-7)
Ateş süresi (gün), ortalanca (min-maks)	4 (1-10)
Yıllık atak sayısı, ortalanca (min-maks)	12 (4-24)
Takip süresi (ay), ortalanca (min-maks)	6 (6-72)
<b>Klinik veriler</b>	
Ateş, n (%)	83 (100)
Kriptik tonsillit, n (%)	81 (97,6)
Aftöz stomatit, n (%)	38 (45,8)
Servikal lenfadenopati, n (%)	67 (80,7)
Farenjit, n (%)	76 (91,6)
Karın ağrısı, n (%)	26 (31,3)
Kusma/Mide bulantısı, n (%)	9 (10,8)
Artralji, n (%)	16 (19,3)
İshal, n (%)	4 (4,8)
Artrit, n (%)	0 (0)
Baş ağrısı, n (%)	1 (1,2)
Akut faz yüksekliği, n (%)	83 (100)
<b>MEFV gen mutasyon%</b>	25/68 (36)
E148Q/Normal	11 (44)
M694V/Normal	8 (32)
M680I/Normal	2 (8)
V726A/Normal	2 (8)
R761H/Normal	1 (4)
P369S/Normal	1 (4)
<b>Tedavi ve tedaviye yanıt</b>	
Kolşisin, n (%)	57 (69)
Kolşisin yanıt, n (%)	45 (79)
Kolşisin kısmi yanıt, n (%)	6 (%10,5)
Kolşisin yanıtızsız, n (%)	6 (%10,5)
Tonsillektomi, n (%)	6 (7,2)
Tonsillektomi yanıt, n (%)	6 (100)
Maks: Maksimum, MEFV: Mediterranean fever, Min: Minimum, PFAPA: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit	

MEFV mutasyonu saptanan hastaların %77'si, saptanmayan hastaların ise %35'i kız hastaydı. MEFV taşıyıcılığı olan grupta kız sıklığı daha fazlaydı fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,6$ ). Ortalama tanı yaşı, semptom başlama yaşı, atak süresi ve atak sıklığı açısından iki grupta anlamlı fark gözlenmedi. Servikal lenfadenopati ve ishal, MEFV taşıyıcılığı olan hastalarda daha az sıklıkta saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla %8-%74, %0-%9,3). Diğer klinik özellikler ve tedavi açısından her iki grupta fark görülmedi. Bu iki grubun demografik verileri, klinik özellikleri ve uygulanan tedaviler açısından karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

## Tartışma

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit sendromu 3-8 haftada bir 3-6 gün süren ateş atakları ile karakterize poligenik/multifaktöriyel bir hastalıktır.<sup>[1]</sup> Çocukluk çağında dünyada en sık görülen periyodik ateş sendromudur. Bir başka periyodik ateş nedeni olan AAA'nın patogenezinin sorumlu *MEFV* gen mutasyonu taşıyıcılığı ülkemizde %20 oranındadır.<sup>[3]</sup> *MEFV* gen mutasyon varlığında, enflamatuvar bağırsak hastalığı, vaskülit, juvenil idiyopatik artrit gibi hastalıkların seyri değişmektedir.<sup>[6]</sup> Geriye dönük ve kesitsel yaptığımız bu çalışmada PFAPA sendromlu hastalarda MEFV mutasyon taşıyıcılığının hastalığın kliniği, seyri ve tedavi seçenekleri üzerinde etkisi olmadığını belirledik.

Çalışmamızda semptomların başlama yaşından taniya kadar geçen süre 1,5 yıl olarak saptandı ve bu süre önceki çalışmalara benzer olarak bulundu. Semptomların başlamasından, tanı konulmasına kadar geçen süre, önceki çalışmalarda da 18-24 ay arasında değişmekteydi.<sup>[7-9]</sup> PFAPA sendromu için tanı koydurucu klinik ve laboratuvar parametrelerinin olmaması tanı sürecini uzatmaktadır. Atakların farklı hekimler tarafından değerlendirilmesi sonucu periyodisitenin fark edilememesi ya da ülkemizde ateşlenme nedeniyle yapılan başvuruların çoğunluğunun çocuk acil polikliniklerine yapılması, tanı gecikmesinin nedeni olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların tamamında ataklarda ateş ve yüksek akut faz belirteçleri mevcuttu. Kriptik tonsillit (%97) ve farenjit (%91,6) en sık görülen klinik bulgular. Literatürden farklı olarak servikal lenfadenit (%80,7) sıklığı daha yüksek, aftöz stomatit (%45) sıklığı ise daha düşüktü.<sup>[8-9]</sup> Hastaların üçte birinde ateş ataklarına eşlik eden karın ağrısı bulunmaktaydı. Bu durum AAA hastalığı ve taşıyıcılığı sık olan ülkemizde tanı zorluğuna ve karışıklığına neden olabilir. Özellikle AAA'nın endemik olduğu bölgelerden biri ülkemizde, birbirinden tamamıyla farklı olan bu iki hastalık için tanımlayıcı çalışmalar mevcuttur. Adrovic ve ark.<sup>[10]</sup> AAA için tipik olan karın ağrısının, PFAPA ataklarına daha nadir

**Tablo 2.** MEFV gen mutasyonu olan ve olmayan PFAPA sendromlu hastaların karşılaştırılması

	Mutasyon var (n=25)	Mutasyon yok (n=43)	p
Kız cinsiyet n (%)	14 (77,7)	21 (35)	0,6*
Tanı yaşı (yıl), ortanca (min-maks)	4 (1-8)	3 (0,5-8)	0,5**
Semptom başlama yaşı (yıl), ortanca (min-maks)	1,5 (0,25-6,5)	1 (0,4-5)	0,8
Taniya kadar geçen süre (yıl), ortanca (min-maks)	1,75 (0,3-4,5)	1,5 (0-7)	0,7
Ateş süresi (gün), ortanca (min-maks)	4 (2-9)	4 (2-10)	0,7
Atak sayısı (yıl), ortanca (min-maks)	12 (6-36)	12 (4-24)	0,1
Artralji, n (%)	4 (16)	6 (14)	0,8
Bulantı/Kusma, n (%)	4 (16)	5 (11,6)	0,6
Döküntü, n (%)	1 (4)	1 (2,3)	0,7
Farenjit, n (%)	24 (96)	38 (88,3)	0,28
Aftöz stomatit, n (%)	12 (48)	17 (39,5)	0,6
Kriptik tonsilit, n (%)	25 (100)	41 (95,3)	0,27
Servikal lenfadenopati, n (%)	20 (8)	34 (79)	1
İshal, n (%)	0 (0)	4 (9,3)	0,11
Karın ağrısı, n (%)	9 (36)	12 (28)	0,4
Kolşisin, n (%)	19 (76)	33 (76,7)	1
Kolşisin yanıt, n (%)	16 (84)	25 (75,7)	0,7
Tonsillektomi, n (%)	3 (12)	1 (2,3)	0,1
Tonsillektomi yanıt, n (%)	3 (100)	1 (100)	0,1

\*Ki-kare testi, \*\*Mann-Whitney U testi, Maks: Maksimum, MEFV: Mediterranean fever, Min: Minimum, PFAPA: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit

eşlik ettiğini, mezenter lenfadenitten kaynaklandığı için akut serozite göre daha hafif olduğunu bildirmiştir. AAA ataklarında, PFAPA'dan farklı olarak üst solunum yoluna ait semptomun görülmediği bildirilmiştir. Bu nedenle PFAPA tanısı konulmadan önce hastaların atakta değerlendirilmesi, öyküyle birlikte detaylı fizik muayene yapılması tanıda oldukça kıymetlidir.

Tekrarlayan ateş ataklarına karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve döküntü semptomlarının eşlik ettiği ve semptomların erken yaşta başladığı hastalarda, diğer otoenflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısını yapabilmek için genetik analiz de oldukça önemlidir.<sup>[5]</sup>

Semptomların erken başlangıçlı olması (<2 yaş) ve PFAPA kliniğine uymayan atipik semptomlar varlığında MEFV gen analizi istenmiştir. Genetik analiz istenen 68 hastanın %63'ünde erken başlangıç, %37'sinde ise eşlik eden karın ağrısı, döküntü, ishal gibi atipik semptomlar bulunmaktaydı. MEFV gen analizi çalışılan 68 hastanın %36,7'sinde heterozigot mutasyon saptandı. Heterozigot mutasyon saptanan hastaların hiçbirinde AAA'yı düşündürecek klinik bulgular yoktu. Heterozigot MEFV mutasyonu ve PFAPA birlikteliği için önceki çalışmalarda bu oran %24-65 arasında değişmektedir.<sup>[11,12]</sup> Gunes ve ark.'nın<sup>[11]</sup> MEFV gen analizi yapılan 231 PFAPA hastasını incelediği çalışmada hastaların 57'sinde (%24,7) MEFV taşıyıcılığı olduğu saptandı. MEFV taşıyıcılığı olan hastaların; %40'ında M694V, %12,2'sinde E148Q olduğunu gösterdiler. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda E148Q (%44) taşıyıcılığı, M694V

(%32) taşıyıcılığından daha sık görüldü. Bunun nedeni mutasyonların dağılımında bölgesel farklılıklar olması ve sağlıklı Türk toplumunda en sık görülen (%12) heterozigot mutasyonun E148Q olması ile açıklanabilir.<sup>[3]</sup>

AAA ile ilişkili MEFV mutasyonlarının, bazı hastalıkların ve klinik durumların seyrini etkilediği gösterilmiştir. Yalçinkaya ve ark.'nın<sup>[13]</sup> 29 poliarteritis nodosa (PAN) hastasını içeren serisinde, hastaların %38'inde MEFV geninde mutasyon bulunmuştur ve MEFV mutasyonunun PAN gelişimi için risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür. Ülkemizde immünooglobulin A vaskülitli olan 1.120 çocuk hastayı içeren bir çalışmada, MEFV mutasyon taşıyıcılığı %15,6 olarak bildirilmiştir. Taşıyıcıların yarısına yakını ekzon 10 mutasyonudur. Ekzon 10 mutasyonu taşıyan grupta; karın ağrısı, artrit, skrotal tutulum, relaps oranı ve yüksek akut faz belirteçleri daha sık görülürken, ekzon 2 ve 3 mutasyonu olan grupta anlamlı fark gözlenmemiştir.<sup>[14]</sup> Zhong ve ark.'nın<sup>[15]</sup> sistemik juvenil idiyopatik artrit hastalarında, MEFV mutasyon taşıyıcılığının etkisini incelediği çalışmada, M694V taşıyıcılığı risk faktörü olarak gösterilirken, ekzon 2 ve 3 taşıyıcılığının risk faktörü olmadığı bildirilmiştir. Yakın zamanda Özdel ve ark.'nın<sup>[7]</sup> PFAPA sendromu olan 70 hastada, %47 oranında MEFV mutasyon taşıyıcılığı bulmuştur. En sık saptanan mutasyon M694V'dir. Mutasyonu olan hastaların atak süresi ve sıklığının daha fazla, bununla birlikte kolşisin tedavisine yanıtın daha iyi olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada diğer varyantlara oranla ekzon 10 mutasyonu olan hastaların,

PFAPA başlangıç yaşının daha büyük ve atak sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmiştir.<sup>[16]</sup> Bunun tersine literatürde mutasyon taşıyıcılığının hastalığın kliniği ve tedavisi üzerine etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar vardır.<sup>[17]</sup> Bizim çalışmamızda mutasyonu olan ve olmayan iki grup arasında, semptom süresi, sıklığı, klinik bulgular ve kolşisin tedavisine yanıt açısından anlamlı fark gözlenmedi. Bunun nedeni çalışmamızda en sık saptanan mutasyonunun, bir 2. ekzon mutasyonu olan E148Q olması ile açıklanabilir. Daha fazla ekzon 10 ve diğer mutasyon taşıyıcılarını içeren çalışmaların yapılması, mutasyonun PFAPA sendromu üzerindeki etkisini belirlemede yardımcı olacaktır.

PFAPA sendromunun tedavisine yönelik fikir birliği bulunmamaktadır. Tedavi seçenekleri merkezlere göre değişmektedir. CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) çalışma grubunun PFAPA tedavisine yönelik yayınladığı çalışma raporunda, semptomatik tedavi için antipiretik veya kortikosteroid, profilaksi için simetidin veya kolşisin, cerrahi tedavi olarak da tonsillektominin seçilebileceğini bildirmiştir.<sup>[18]</sup>

Profilakside kolşisin kullanımının etkili olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. Dusser ve ark.<sup>[19]</sup> kolşisin profilaksisi başladığı 25 PFAPA hastasının 9'unda atak sıklığının 2 atak/yılın altına indiğini ve atakları azalan grupta MEFV mutasyon taşıyıcılığı oranının, yanıtız olan gruba göre daha fazla olduğunu bildirmiştir. Başka bir çalışmada profilaktik kolşisin başlanan 356 PFAPA hastasının %85'inde, atak sıklığında anlamlı bir azalma görülmüş ve bu oran MEFV mutasyon taşıyıcısı olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.<sup>[11]</sup> Özdel ve ark.<sup>[7]</sup> MEFV mutasyonunun PFAPA'nın seyri ve şiddeti üzerine etkisini araştırdığı bir çalışma da, heterozigot MEFV mutasyonu olan grupta kolşisin profilaksisinin atak sıklığını ve uzunluğunu anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda 57 (%69) hastaya kolşisin profilaksisi başlanmıştı ve profilaksi alan hastaların %79'unda kolşisin yanıtı görüldü. Kolşisin tedavisine yanıtız 6 hastanın tamamında tonsillektomi yapıldı ve sonrasında atak görülmedi. Kolşisin kullanımının, atak sıklığını azalttığını gösteren başka çalışmalarda bulunmaktadır.<sup>[9,11,20]</sup> Bununla birlikte medikal tedaviye dirençli olgularda ise tonsillektomi etkili bir yöntemdir.<sup>[21,22]</sup>

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın kısıtlılığı tek merkezli ve geriye dönük olarak yapılmasıdır. *MEFV* gen mutasyonunun PFAPA sendromu üzerine etkisinin net anlaşılabilmesi için daha geniş kohortlu ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmada, ülkemizde oldukça sık görülen MEFV mutasyon taşıyıcılığının hastalığın seyrine ve kolşisin yanıtına etkisi gösterilememiştir. AAA sıklığı göz önüne alınarak PFAPA sendromunun başlangıç yaşı, kliniği ve seyri ile uyuşmayan bulguları olan hastalarda *MEFV* gen analizinin istenmesi düşünülmelidir. Kolşisin profilaksisi, literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da etkili görülmüştür. Cerrahinin bir seçenek olamayacağı hastalarda tedavi seçenekleri arasında değerlendirilebilir.

Ayrıca PFAPA sendromu, çocukluk çağının en sık periyodik ateş nedenidir ancak tanı alması gecikebilir. Bu nedenle gereksiz ve sık antibiyotik kullanımını engellemek için, PFAPA sendromu akılda tutulmalı, çocuk acil ve genel çocuk doktorlarının farkındalığı artırılmalıdır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma için Ankara Şehir Hastanesi'nden 01.09.2021 tarihli etik kurul onayı alındı (E2-21-751).

**Hasta Onayı:** Çalışmamız geriye dönük olduğu için hastalardan onam alınmadı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: N.T., Z.E.T., F.A., Dizayn: N.T., F.A., B.A., Veri Toplama veya İşleme: T.K., M.S., M.C.P., Analiz veya Yorumlama: N.T., E.Ç., Z.E.T., Literatür Arama: S.C., M.M.K., C.K., N.Ö., Yazan: N.T., B.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar makalenin içeriği ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

### Kaynaklar

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;43-6.
2. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998;25:2445-9.
3. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-5.
4. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15-21.

5. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum* 2008;58:1823-32.
6. Özçakar ZB, Çakar N, Uncu N, Çelikel BA, Yalçinkaya F. Familial Mediterranean fever-associated diseases in children. *QJM* 2017;110:287-90.
7. Özdel S, Bağlan E, Bülbül M. PFAPA sendromunda MEFV mutasyonlarının hastalık üzerine etkisi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2020;1-6.
8. Celiksoy MH, Ogur G, Yaman E, et al. Could familial Mediterranean fever gene mutations be related to PFAPA syndrome? *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:78-82.
9. Pehlivan E, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kul Cinar O, Kasapçopur O. PFAPA Syndrome in a Population with Endemic Familial Mediterranean Fever. *J Pediatr* 2018;192:253-5.
10. Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapçopur O. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. *Rheumatol Int* 2019;39:29-36.
11. Gunes M, Cekic S, Kilic SS. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants? *Pediatr Int* 2017;59:655-60.
12. Yildiz M, Adrovic A, Ulkersoy I, et al. FRI0538 MAY SOME OF THE MEFV GENE VARIANT'S CAUSE PFAPA SYNDROME LIKE SYMPTOMS? *Ann Rheum Dis* 2019:963.
13. Yalçinkaya F, Özçakar B, Kasapçopur Ö, et al. Prevalence of the MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodosa. *J Pediatr* 2007;151:675-8.
14. Cakici EK, Kurt Şükür ED, Özlü SG, et al. MEFV gene mutations in children with Henoch-Schönlein purpura and their correlations-do mutations matter? *Clin Rheumatol* 2019;38:1947-52.
15. Zhong L, Wang W, Li J, et al. The association of MEFV gene mutations with the disease risk and severity of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2020;18:38.
16. Yildiz M, Adrovic A, Ulkersoy I, et al. The role of Mediterranean fever gene variants in patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *Eur J Pediatr* 2021;180:1051-8.
17. Batu ED, Kara Eroğlu F, Tsoukas P, et al. Periodic Fever, Aphthosis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome: Analysis of patients from two geographies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1859-65.
18. Amarilyo G, Rothman D, Manthiram K, et al. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group. *Pediatr Rheumatol Online J* 2020;18:31.
19. Dusser P, Hentgen V, Neven B, Koné-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Joint Bone Spine* 2016;83:406-11.
20. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45:471-4.
21. Aktas O, Aytuluk HG, Caliskan SK, Erdur O, Cirik AA. Long-term follow-up of tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol* 2019;85:78-82.
22. Yıldız E, Kuzu S, Kahveci OK, Ulu Ş, Bucak A. Long-term management of patients with PFAPA syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:2335-9.