

Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar

Familial Mediterranean Fever and other hereditary auto-inflammatory diseases

Özgür Kasapçopur, Nil Arısoy

Kalıtsal otoenflamatuar hastalıklar, herhangi bir uyarı olmaksızın ortaya çıkan ateş ve farklı yerel yangısal bulgular ile belirginleşir. Bu derlemede otoenflamatuar hastalıklar içinde yer alan Ailesel Akdeniz Ateşi, tümör nekrozis faktör alması ile ilişkili periyodik sendrom, hiperimmünglobulin D sendromu ve kriyoprinopatilerin klinik özellikleri, tanısı ve tedavi yaklaşımları gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: ailesel akdeniz ateşi, otoenflamatuar hastalıklar

The hereditary auto-inflammatory diseases are a group of Mendelian disorders characterized by seemingly unprovoked fever and localized inflammation. This review focuses mainly on a subset of these illnesses, the hereditary auto-inflammatory diseases, which include Familial Mediterranean Fever, the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome, and cryopyrin-associated periodic syndromes. This review elucidates how recent advances have impacted diagnosis, pathogenesis, and treatment.

Key words: familial mediterranean fever, hereditary autoinflammatory diseases

Sistemik otoenflamatuar hastalıklar, herhangi bir uyarı olmaksızın ortaya çıkan yineleyen yangısal ataklarla belirginleşen bir grup hastalıklar toplamıdır. 1999 yılında tanımlanan bu grup hastalıkların en önemli özellikleri Mendelyan tipte geçiş göstermeleri, seröz zarların yangısı ve ateşle birlikte ataklara çeşitli kas, eklem ve cilt bulgularının eşlik etmesidir. Bu grup hastalıklarda herhangi bir otoantikor ve antijene özgü T hücre varlığı gösterilememiştir. Kalıtsal periyodik ateşler adı ile anılan otoenflamatuar hastalıklar grubunda yer alan hastalıkların ana özellikleri Tablo I’de özetlenmiştir. Bu grup hastalıkların en özgün örneği ülkemizde de en sık görülen genetik hastalık Ailesel Akdeniz Ateşidir (AAA). Diğer hastalıklar ise çocukluk çağında çok nadir görülmektedir (1-14). Aşağıda sırası ile otoenflamatuar hastalıklar gözden geçirilecektir.

Ailesel Akdeniz Ateşi

Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi ateş ve seröz zarların iltihabı ile belirgin yineleyen ataklarla süren ve ikincil amiloidoz ile komplike olabilen kalıtsal periyodik ateş sendromlarının en sık görülenidir. Otozomal çekinik (resesif) geçişli genetik bir hastalıktır. İltihaplı atakların ortaya çıkmasına yol açan bilinen bir patojen ya da otoantikor veya antijene özgü T-hücre olmadığı için otoenflamatuar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1-14).

Demografik özellikler

Hastalık özellikle Doğu Akdeniz havzasında yaşayan halklarda artmış sıklıkta görülmektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi en sık Sefardik Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türklerde ortaya çıkar. Son zamanlarda hastalık daha iyi

Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Özgür Kasapçopur, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tel: (0212) 414 30 00-21954

e-posta: kasapoz@istanbul.edu.tr

Alındığı tarih: 01. 02. 2006, kabul tarihi: 10. 02. 2006

tanımlandıkça İtalyanlarda, Yunanlılarda, İspanyollarda da bildirilmeye başlanmıştır. Hastalığa tek tük olgular şeklinde Japonya'da, Avustralya'da, Amerika Birleşik Devletleri'nde de rastlanabilmektedir (1-14). Ülkemizde ise hastalık Akdeniz kıyılarında yaşayanlardan çok, kökleri Ankara, Tokat, Sivas, Kayseri gibi İç Anadolu, Kastamonu, Sinop gibi Batı Karadeniz, Gümüşhane, Giresun, Bayburt gibi Doğu Karadeniz, Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi Doğu Anadolu'ya dayanan bireylerde daha sık olarak görülmektedir. Karadeniz bölgesinin de daha çok İç Anadolu ve Doğu Anadolu'ya bakan iç bölgelerinde yoğunlaşmaktadır (15). Hastalığın sıklığının ülkemizde 1:1000 olduğu bildirilmiştir (16). Sivas'ta yapılan bir çalışmada ise bu oran 1:500 olarak bulunmuştur (15). Akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır. Bölgelere göre değişimle birlikte AAA'da akraba evliliği sıklığı %30 civarındadır.

Etiopatogenez

Ailesel Akdeniz Ateşi otozomal çekinik geçişli genetik bir hastalıktır. Hastaların %40-50'sinde pozitif aile öyküsü bulunmaktadır. Hastalık geninin taşıyıcılık oranı Akdeniz kökenli Yahudilerde (Sefardik) 1/6, Ermenilerde 1/5, Türklerde ise 1/5-1/8 civarındadır. Taşıyıcılık oranı bu denli yüksek olduğu için bazı ailelerde otozomal baskın (dominan) örneğine uygun geçişe de rastlanmaktadır (psödo-dominan geçiş) (1-11).

Ailesel Akdeniz Ateşine yol açan gen (MEFV geni) 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. 1997 yılında MEFV geni klonlanmıştır (17,18). Bugüne kadar 40'tan fazla mütasyonun hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu mütasyonlar taşıyıcı kromozomların %80-85'inde bulunmaktadır. Dolayısı ile AAA kliniği olan hastaların beşte birinde ya tek mütasyon saptanmakta (taşıyıcı), ya da bilinen mütasyonlardan hiçbiri gösterilememektedir. Bu nedenle gen çözümlenmesinin tanı koymadaki yeri sınırlıdır. En sık görülen beş mütasyondan dördü ekson 10'da (M694V, V726A, M694I, M680I), bir tanesi ise ekson 2'de (E148Q) yer almaktadır. Özellikle ekson 10'daki mütasyonlara, farklı oranlarda da olsa, hastalık riski taşıyan halkların tümünde rastlanmıştır. Homozigot M694V mütasyonunun daha ağır klinik seyir ve amiloidoz gelişimi ile ilişkisi tartışılmaktadır (1-14).

Bu genin kodladığı 781 aminoasitlik proteine 'pirin/marenostin' (ateş/bizim deniz=Akdeniz) ismi verilmiştir.

Bu proteinin lökositler üzerinde "otoregülatuar" bir rol oynadığı düşünülmektedir. Pirin özellikle lökositler, monositler ve bir miktar da fibroblastlarda belirir. Normalde bu protein ile IL-1 β gibi yangıda önemli rol oynayan bazı sitokinler ve NF- κ B gibi apoptozdan sorumlu sinyal molekülleri arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde olduğu gibi MEFV geninde bir mütasyon varsa hem yangının en önemli araçlarından IL-1 β 'nin yapımı uyarılır, hem de apoptoz baskılanır ve dolayısı ile ufak uyarılar sonucu artmış iltihap yanıtı (ataklar) ortaya çıkar.

Klinik bulgular

Ailesel Akdeniz Ateş'li hastaların % 90'ında klinik bulgular çocukluk çağında ya da ergenlik döneminde ortaya çıkar. İlk AAA atağı ise % 75 hastada yaşamın ilk 10 yılı içerisinde görülür. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı çocuklarda beştir. Hastalığın daha çok erkeklerde görülebileceği bildirilmesine karşın ülkemizde kız ve erkek hasta sayıları birbirine eşittir (1-15).

Hastalığın bilinen klinik tablosunu, yineleyen ateş ve poliserözit atakları oluşturur. Atağın süresi çoğunlukla 2-4 gün arasında değişmesine karşın daha uzun ya da daha kısa süren nöbet şekilleri de olabilir. Ataklar, çoğunlukla herhangi bir ön bulgu vermeksizin ani olarak ortaya çıkar ve daha sonra kendiliğinden kaybolur. Ataklarda bulunan klinik bulgular çeşitli şekillerde olabilmesine karşın en sık görülen nöbet birleşimi ateş, karın ağrısı ve/veya eklem bulgularının bir arada olduğu nöbet şeklidir.

Ateş

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin en sık görülen klinik bulgusudur. Yalnız ateş ile seyreden nadir ataklar olabilmesine karşın çoğunlukla diğer klinik bulgular ile birlikte görülür. Ateş, atak boyunca yüksek kalır. Vücut ısısı 40°C düzeyine kadar yükselebilir. Hatta ateşli dönemlerde ateşli konvülsiyon dahi görülebilir. Bazı hastalarda ateş çok yükselmediği için gözden kaçabilir. Aynı hastanın bazı nöbetlerinde yüksek, bazılarında ise normal değerler ölçülebilir. Eklem ataklarında sistemik ateş olmayabilir.

Karın ağrısı

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin, ateşten sonra en sık görülen klinik bulgusudur. Hastaların ortalama %95'inde bulunur.

Karın ağrısına yol açan peritonda oluşan aseptik serözittir. Karın ağrısı çoğunlukla orta karın bölgesine yerleşir. Karın ağrısı klinikte sıklıkla akut karın tablosu ile karıştırılabilir. Bu nedenle hastaların ortalama % 30-40'ında tanı atlanmakta ve apendektomi uygulanmaktadır. Bu yüzden AAA'lı hastalara uygun koşullarda apendektomi yapılmasını öneren araştırmacılar da vardır. Karın ağrısına çoğunlukla bulantı, kusma ve kabızlık eşlik edebilir. Atak sonrasında belirginleşen ishal hastalığın önemli klinik bulgularından birisidir ve bu olguların yarısında bu dönemde dışkıda gizli kan bulunmaktadır (19,20).

Eklem bulguları

Ateş ve karın ağrısından sonra AAA'nın en sık görülen üçüncü klinik bulgusudur (%60-70). Ateş ve karın ağrısı olmaksızın da ortaya çıkabilir. Eklem tutulumu % 70 olguda artrit, % 30 olguda ise artralji şeklinde görülür. Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki artrit, çoğunlukla alt ekstremitelere yerleşen, sekel bırakmayan, gezici olmayan, hasara yol açmayan akut bir monoartrit. Genellikle birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki eklem tutulumundan en çok ayak bileği ve dizler etkilenir. Daha sonra ise sırası ile kalça, el bileği, omuz ve dirsekler hastalığa katılabilir. Tutulan eklem oldukça şiş ve kızamık görünümlüdür (Resim 1). Ayak bileğinde oluşan artritlerin % 50'sinde ayak sırtında eritem gözlenir. Çok nadiren oligo veya poliartiküler tipte eklem tutulumu ve uzamış artritler görülebilir. Birkaç ay ya da yılı bulan ancak yine kendiliğinden ve sekelsiz kaybolan bu kronik seyirli artritlerin %5 kadarında geriye dönüşümsüz değişiklikler ortaya çıkabilir, hatta artroplasti endikasyonu konabilir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nin ilginç eklem tutulumlarından birisi de sakroilyak eklemlerin de tutulduğu seronegatif spondilartropati tablosudur. Bu olguların çoğunda HLA-B27 negatif bulunmakla birlikte bir kısmında pozitif olabilir. Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki artrit atakları sıklıkla akut romatizmal ateş ve juvenil kronik artrit ile karıştırılmakta ve hastalara uzun yıllar gereksiz penisilin koruması uygulanmaktadır. Ailesel Akdeniz Ateşi akut artritinde alınan sinovyal sıvı lökosit zengindir, akışkanlığı azalmıştır, buna karşılık müsin pıhtısı parçalanmaz. Bu da bize AAA akut artritinde yüzeysel bir sinovit olduğunu gösterir (1-14,21,22).



Resim 1: Ailesel Akdeniz Ateşi'nde diz artritinin görünümü

Göğüs ağrısı

Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki göğüs ağrısı plörite veya perikardite bağlı olarak ortaya çıkar. Oluşan ağrı çoğunlukla tek taraflıdır, göğüs alt yarısına ve dış yana yerleşir. Atak sırasında çekilen grafide plevral sıvı saptanabilir. Bu sıvı atak geçtikten sonra kaybolur, bu da tanıyı destekleyici bir bulgudur. Plörit ve perikardit sekel bırakmaz. Göğüs ağrısı ateş ile birlikte gözlenir. Perikard tutulumu oldukça nadirdir. Ağrı genellikle göğüs ön duvarında olur ve bazen omuza yayılım gösterir. Nadiren akut perikardiyal tamponat gelişebilir (1-15).

Cilt bulguları

Hastaların yaklaşık % 20-25'inde cilt bulgularına rastlanır. En sık rastlanan cilt bulgusu '*erizipel benzeri eritem*'dir (Resim 2). Çoğunlukla ayak sırtında, malleollar üzerinde ve tibiya ön yüzünde ortaya çıkan kızamık, sıcak, şiş ve ağrılı bir lezyondur. Döküntü sıklıkla ayak bileği artritine eşlik eder. Ayakta uzun süre durmakla ya da gebelikte özellikle alt ekstremitelerde ortaya çıkabilen özgün olmayan purpuradan başka cilt altı nodüller, makülopapüler döküntü ve ürtiker de görülebilir.



Resim 2: Ailesel Akdeniz Ateşi'nde erizipeli yanıtlayan eritem ve vaskülitik döküntü

Tablo 1: Kalıtsal otoenflamatuar hastalıkların ana özellikleri

	AAA	HIDS	TRAPS	PAPA	ASIS	MWS	CINCA
Etnik Köken	Türkler, Yahudiler, Ermeniler Araplar	Hollandalılar Diğer Batı Avrupalılar	İrlanda ve İskoç kökenliler	Yok	Kuzey Avrupa	Kuzey Avrupa	Yok
Kalıtım şekli	OÇ	OÇ	OB	OB	OB	OB	OB
Gen	MEFV	MVK	TNFRSF1A	PSTPIP1	CIAS1/NALP3	CIAS1/NALP3	CIAS1/NALP3
Etkin protein	Pirin (marenostrin)	Mevalonat kinaz	TNF almaç	PSTPIP1	Kriyopirin	Kriyopirin	Kriyopirin
Klinik bulgular	Yineleyen ateş ve poliserozıt ataklar	Yineleyen ateş, karın ağrısı, servikal lenfadenopati	Yineleyen ateş, miyalji, döküntü, karın ağrısı	Yineleyen piyojenik artrit ve piyoderma gangrenozum, Akne	Soğuk ilişkili ürtiker ataklar	Ürtiker ataklar, artrit, Sensorinöral işitme kaybı	Kronik menenjit ve artropati, döküntü, zeka geriliği
Atak süresi	1-3 gün	3-7 gün	1 haftadan uzun	Değişken	24 saatten kısa	1-2 gün	Ataklarla birlikte sürekli
Amiloidoz	Görülebilir	Çok nadir	Nadiren	Yok	Çok nadir	Görülebilir	Görülebilir
Tedavi	Kolşisin	Statinler, Steroidler, TNF karşıtları	Steroidler, TNF karşıtları	Steroidler, TNF ve IL-1 karşıtları	Soğuktan korunma, IL-1 karşıtları	Steroidler, TNF karşıtları	Steroidler, TNF karşıtları

* AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi, HIDS: Hiperimmünglobülin D sendromu, TRAPS: Tümör nekrozis faktör almaç ile ilişkili periyodik sendrom, PAPA: Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne ilişkili sendrom, ASIS: Ailesel soğuk ilişkili sendrom, MWS: Muckle-Wells sendromu, CINCA: Kronik infantil nörolojik kutanöz artropati. OÇ: otozomal çekinik (resesif), OB: otozomal baskın (dominant)

Vaskülit

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin seyri sırasında belirgin olarak artmış sıklıkta vaskülitlere rastlandığı yapılan araştırmalar ile gösterilmiştir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde en sık görülen vaskülit **Henoch-Schönlein purpurasıdır** (HSP). Buradaki ilginç olan noktalardan birisi HSP geçiren hastalar iyi sorgulandıklarında bir çoğunda AAA olduğu ortaya çıkmaktadır. Normal topluma göre AAA'da artmış sıklıkta görülen diğer bir vaskülit tablosu ise **poliarteritis nodoza'dır**. Poliarteritis nodoza çoğunlukla hastalığın seyri sırasında ortaya çıkmaktadır. Bu olgularda perirenal hematoma sık rastlanmaktadır. Çocukluk ve gençlik çağlarında ortaya çıkan PAN'da AAA mutlaka sorgulanmalıdır (20). Ailesel Akdeniz Ateşi'nde saptanan bir diğer vaskülitik tablo ise **uzamış febril miyaljidir** (23). Yüksek eritrosit çökme hızı ve kortikosteroidlere verdiği yanıt ile belirgindir. Uzamış febril miyaljide çoğunlukla eklem bulgusu olmaz ve kas enzim düzeyleri, elektromiyografik incelemeler ve kas biyopsisi normal sınırlarda saptanır. Önemli laboratuvar bulgularından birisi ise hipergamaglobülinemidir.

Diğer sistem tutulumları

Tekrarlayan orşit ayırıcı tanısına AAA mutlaka girmelidir. Nörolojik tutulumda ise en sık görülen bulgu baş ağrısıdır. Nadiren de hastalığın gidişi sırasında aseptik menenjit atakları görülebilir.

Amiloidoz

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin en önemli ve klinik gidişi belirleyen komplikasyonu amiloidozdur. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde oluşan ikincil amiloidoz AA tipindedir. AA tipinde amiloidozun öncü proteini akut faz reaktanlarından serum amiloid A'dır. Ailesel Akdeniz Ateşi'ne ikincil olarak oluşan amiloidozun sıklığı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Ülkemizde amiloidoz sıklığı eski yayınlarda % 60'lara varan oranlarda bildirilmiş olmakla birlikte bunun gerçek sıklığı yansıtmadığı, nefroloji kliniklerinin gözlemlerine dayandığı için yanıltıcı olarak yüksek bulunduğu düşünülmektedir. Bu oranın yeni serilerde, kolşisin kullanmayanlarda %20-25 civarında olduğu bildirilmektedir. Düzenli kolşisin kullananlarda ise amiloidoz gelişmemektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde oluşan amiloidozun nöbet sayısı, tipi ve şiddeti

ile ilişkisi bulunmamaktadır. Yapılan gen çalışmaları ile amiloidozun en sık homozigot M694V mutasyonunda ortaya çıktığı gösterilmiştir (1-15).

Ailesel Akdeniz Ateşi'ne ikincil olarak görülen amiloidozda klinik tablonun iki farklı şekilde ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Fenotip I, bilinen ataklardan sonra amiloidozun ortaya çıktığı tablodur. Varlığı tartışılan Fenotip II ise, ailesinde AAA olan bireylerde tipik ataklar olmaksızın hastalığın amiloidoz ile başladığı tablodur. Amiloidozda tanı yöntemi olarak renal ya da rektal biyopsi kullanılmaktadır. Kolşisin tedavisi altında amiloidozun gelişmediği ve hatta gerilediği bildirilmektedir. Amiloidozlu hastaların kliniği, proteinürik, nefrotik ve üremik dönem olmak üzere üç bölümde ilerlemektedir. Amiloidozlu hastalara kronik böbrek yetersizliği döneminde tedavi amaçlı böbrek aktarımı yapılabilmekte ve kolşisin değiştirilmiş böbreği ikincil amiloidozdan korumaktadır.

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin gidişi sırasında nadir olarak glomerülo nefrit gibi amiloidoz dışı böbrek patolojileri de görülebilmektedir (15).

Laboratuvar bulguları

Hastalığın tanı koydurtucu ve özgün olan bir laboratuvar verisi bulunmamaktadır. Atak sırasında akut faz proteinlerinde belirgin yükselme olmakta ve ataksız dönemde ya normale dönmekte ya da atakların üçte ikisinde normale dönmese de anlamlı düşüş görülmektedir. C reaktif protein atak döneminde hastaların tümünde yükselmekte, çökme hızı %90'ında, fibrinojen %60'ında artmakta ve lökositoz ise hastaların %50'sinde ortaya çıkmaktadır. Ataklarda trombositoz görülmemekte ve ferritin düzeyleri artmamaktadır (24). Atak sırasında geçici albüminüri ve hematurilere rastlanabilmektedir (25).

Tanı

Hastalığın tanısı klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Daha önce önerilen Heller tanı ölçütleri 1997'de yeniden gözden geçirilmiştir (Tablo II). Tanı için öncelikle klinik veriler ve öykü yol göstermektedir. Şüphelenilen olgularda atak sırasında ve atak sonrasında akut faz yanıtı değerlendirilir. Bunlar da hastalık lehine yorumlanırsa kolşisin ile atak sıklığına göre 3-6 ay süreyle test tedavisine başlanır. Bu süre sonunda atak sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma olursa ya da ataklar tamamen kaybolursa AAA tanısı konulur (26).

Tablo II: Livneh ailesi Akdeniz Ateşi tanı ölçütleri

Majör ölçütler

Tipik ataklar

1. Peritonit (yaygın)
2. Plörit (tek taraflı) ya da perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Tek başına ateş
5. Tam olmayan karın ağrısı atakları

Minör ölçütler

Tam olmayan ataklar iki ya da tek bölgeyi tutabilen

1. Göğüs
2. Eklem
3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
4. Kolşisin tedavisine iyi yanıt

Destekleyici ölçütler

1. Ailede AAA öyküsü
2. Uygun etnik köken
3. Hastalığın 20 yaşından önce başlaması

Atak özellikleri

4. Ağır ve yatak istirahatini gerektiren ataklar
5. Kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arasındaki bulgusuz dönem
7. Aşağıdaki teslerden bir ya da daha fazlasında oluşan geçici yangısal yanıt:
lökosit, sedimantasyon hızı, serum amiloid A, fibrinojen
8. Aralıklı proteinüri ve hematurü
9. Apendektomi ya da tanılandırıcı laparotomi öyküsü
10. Ailede akrabalık

Tanı için 2 major ya da 1 minör ölçüt gereklidir

Son çalışmalardan sonra tüm dikkatler genotip çalışmalarına yönlendirilmiştir. Daha önce sözü edilen 4 mutasyon hastalarının %80-85'inde bulunmaktadır. Şüphelenilen bir hastada bu mutasyonların bileşik heterozigot ya da homozigot olarak bulunması tanı lehine kabul edilmektedir. Ancak klinik olarak AAA olan hastaların %15-20 kadarında tek mutasyon bulunmakta, % 5-10 kadarında ise bilinen mutasyonlardan hiç birine rastlanmamaktadır. Ayrıca serbest toplumda taşıyıcılık oranı çok yüksek olduğu için bu sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir. Dolayısı ile AAA günümüzde hala klinik verilere dayanan bir tanıdır. Hastalık etkinliğinin değerlendirilmesinde ise Tel-Hashomer hastalık ağırlık ölçütü kullanılmaktadır (27).

Tedavi

Hastalığın tanımlanmasından 1970'li yılların başına gelene dek çeşitli tedavi yöntemleri tanımlanmış olsa da bu tarihten itibaren hastalığın tek tedavi ajanı kolşisindir. Kolşisinin, AAA tedavisinde ancak sürekli kullanılırsa etkili olabileceği ilk kez Emir Özkan (28) ve bunu izleyerek SE Goldfinger (29) tarafından 1974'de bildirilmiştir. Bitkisel kökenli bir fenantren derivativesi olan kolşisin mitozu metafazda keserek

hücre bölünmesini durdurur. Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki etkisinin ise tam olarak bilinmemesine karşın lizozomal degranülasyonu engellemek ve hücre duvarını sağlamlaştırmak yolu ile olduğu sanılmaktadır. Bir diğer önemli etkisi ise akut faz proteinlerinden serum amiloid A düzeyini baskılamasıdır (30,31).

Kolşisin tedavisi ile AAA'lı hastalarda hem nöbet şiddeti, hem de nöbet sıklığı belirgin olarak azalmaktadır. Hastaların yarısında nöbetler tamamen kaybolurken, % 30-40 kadarında kısmi baskılanma sağlanmakta, % 10 kadarında ise ataklar tam kontrol altına alınmamaktadır. Kolşisin sadece atak sırasında kullanılırsa, ya da o sırada doz arttırılırsa etkili değildir, esas etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. Kolşisinin tüm yaşam boyunca kullanılması zorunludur. Tedaviye ara verilir verilmez ataklar yeniden başlamaktadır. Kolşisinin tedavide kullanılacak en düşük dozu 1 mg/gün ve en yüksek dozu ise 2 mg/gün olmalıdır. İlacın bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal ve çok nadiren geçici lökopeni ve trombopeni, miyozit, aminotransferazlarda yükselme gibi yan etkileri bulunmaktadır. İshalin ortaya çıktığı durumlarda doz azaltımına gidilebilir. İlaç dozu ishal geçtikten sonra arttırılır. Kolşisin özellikle glomerül filtrasyon hızı düşük olgularda ciddi miyopatilere yol açabilmektedir (1-14,30).

Ailesel Akdeniz Ateşi'ne bağlı olarak ortaya çıkan artriterde kolşisin tedavisine steroid dışı yangı karşıtı ilaçlar eklenmelidir. Bu noktada en çok kullanılan ilaçlar endometazin ve ibuprofendir. Hastalığa ikincil olarak ortaya çıkan vaskülitlerde ise tedaviye steroidler ve özellikle PAN'da siklofosfamid gibi bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar eklenebilir.

İzlem

Ailesel Akdeniz ateşli olgular kolşisin tedavisi altında ortalama 4-6 aylık aralar ile mutlaka görülmelidir. İzlem sırasında olguların her birinde oluşabilecek olan anemi, lökopeni, trombopeni ve kas enzim düzeyleri ile idrar değişiklikleri kontrol edilmelidir. Kolşisin tedavisi ile olgularda belirgin bir komplikasyon ortaya çıkmamaktadır.

Tümör nekrozis faktör alması (reseptörü) ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)

Özellikle İrlanda ve İskoç kökenli ailelerde görülen otozomal baskın geçişli bir hastalıktır. İrlanda kökenli olmayan ailelerde çok nadiren görülmektedir. Hastalık eskiden Ailesel

Hibernian Ateşi olarak tanımlanmakta idi. Hastalığa yol açan TNFRSF1A geninde oluşan mutasyonlardır. Hastalık geni 12. kromozomda yer alır. Bu gende bilinen 40'ın üzerinde mutasyon vardır ve en sık görüleni R92Q mutasyonudur. Ülkemizde henüz TRAPS tanısı alan ve mutasyonu gösterilmiş bir hasta bulunmamaktadır (1-9).

Klinik bulgular

Tümör nekrozis faktör alması ile ilişkili periyodik sendrom'da görülen ataklar bir haftadan uzun sürelidir ve bir aya kadar da uzayabilir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nden farklı olarak atakların başlamasını bir fiziksel stres ya da travma uyarır. Ana klinik bulgularını yineleyen poliserözit, eklem ve cilt bulguları oluşturur. Cilt bulgusunun ana özelliği gezici ve eritematöz döküntü ile birlikte olmasıdır. Döküntü tüm gövdeye ve ekstremitelere yayılır, dokunma ile çok sıcaktır. Oluşan perivaskülitte bağlı olarak ortaya çıkar. Kas fasyasının tutulumundan ötürü miyalji belirgindir ve tipik bulgulardan birisidir. Poliserözit, kendisini daha çok peritonit ve plörit şeklinde gösterir. Artralji, artritten daha sık görülür. Konjunktivit ve periorbital ödem hastalığın önemli bulgularından birisidir. Tedavisiz olgularda ve özellikle sisten mutasyonu bulunanlarda amiloidoz oluşabilir. Akut faz göstergeleri belirgin olarak yükselmiştir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nden farklı olarak trombositoz görülür. Tanı çoğunlukla TNFRSF1 genindeki mutasyonların gösterilmesi konulur (1-9).

Tedavi

Atak sırasında kortikosteroid kullanımı atak şiddetinin azaltılmasında ve şiddetinin çözülmesinde etkilidir. Ağır olgularda ise TNF alması karşıtı olan etanersept tedavide kullanılabilir. Hastalığın gidişini ise oluşabilecek amiloidoz ve onun komplikasyonları belirler (1-9).

Hiperimmünglobülin D sendromu (HİDS)

Hiperimmünglobülin D sendromu (HİDS), özellikle Hollanda ve Kuzey Avrupa kökenlilerde görülen, mevalonat kinaz (MVK) genindeki mutasyonlarla birlikte olan yüksek immünglobülin D düzeyleri ile süren bir periyodik ateş sendromudur. Mevalonat kinaz enzimi kolesterol metabolizmasında yer alan bir enzimdir ve bu metabolizma bozukluğu klinik bulgulara yol açar. Hastalığın geni 12. kromozomda yer alır ve en sık görülen mutasyonu V377I'dır.

Ülkemizde HIDS tanısı alan tek tük olgular vardır (1-9).

Klinik bulgular

Hastalık çoğunlukla erken çocukluk yaşında başlar. Ataklar 3-7 gün sürelidir. Ataklar ortalama 2-3 ayda bir yineler. Ataklar çoğunlukla travma, enfeksiyon, aşılama gibi uyarıcı bir etkeni izleyerek ortaya çıkar. Atağın ana bulguları ateş, karın ağrısı, kusma, bulantı ve ishaldir. Atak sırasında yaygın makülopapüler döküntü oluşur. Lenfadenopatiler (özellikle servikal), eklem ağrısı, karaciğer, dalak büyüklüğü de tabloya eşlik edebilir. Artrit, büyük eklemleri tutan poliartroz şeklinde, çoğunlukla sekel bırakmaz. Atak sırasında belirgin yüksek akut faz yanıtı oluşur. IgD düzeyi de atak sırasında yükselir (≥ 100 U/ml). Tanı çoğunlukla MVK genindeki mütasyonların gösterilmesi ile konulur. İdrarda mevalonik asit düzeyi de atak sırasında yüksektir (1-9).

Tedavi

Hiperimmünglobülin D sendromu'nun tedavisinde etkin ve net bir tedavi seçeneği saptanamamıştır. Tedavide kortikosteroidler, kolşisin, siklosporin etkili olabilmektedir. Son yıllarda kolesterol karşıtı ilaç olan statinlerin özellikle de simvastatinin etkin olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır. Amiloidoz görülme olasılığı ise çok nadirdir. Etanersept ve talidomid de tedavide kullanılabilir.

Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne (PAPA) sendromu

Çocukluk çağında çok nadir görülen PAPA sendromu otozomal baskın geçişli bir hastalıktır. Hastalığın geni 15. kromozomda yer almaktadır ve etkileyen protein ise PSTPIP1'dir. Eklemlerde belirgin yıkıcı artrit oluşur, cilt bulguları belirgindir. Ciltte belirgin enfektif lezyonları andıran akneler vardır. Tedavide ise steroidler, interlökin-1 karşıtı olan anakinra ve TNF karşıtı olan ilaçlar kullanılır. Amiloidoz, PAPA'lı hastalarda görülmez (1-9).

Kriyopirin ilişkili hastalıklar (Kriyopirinopatiler)

Ailesel Akdeniz Ateşi'ne yol açan pirin geni benzeri olan kriyopirin geni özellikle soğukta aktive olur ve klinik bulguların ortaya çıkmasına yol açar. Bu grup hastalıklarda ana bulgu ürtiker, yineleyen ateş ve çeşitli eklem bulgularıdır. Hastalığa yol açan CIAS1 genidir ve 1. kromozomda yer alır. En sık görülen mütasyon R260Wdir. Bu grupta üç

hastalık yer alır; ağırlık sırasına göre bunlar, ailesel soğuk ilişkili otoenflamatuar sendrom (ASİS, FCAS), Muckle-Wells sendromu ve kronik infantil, nörolojik, kütanöz artropati (CINCA) sendromudur (1-9).

Ailesel soğuk ilişkili otoenflamatuar sendrom

Özellikle soğuk uyarısı ile ortaya çıkan ürtikeryal plaklar, ateş ve artralji ile belirginleşir. Ataklar çok kısa sürelidir. Sıklıkla soğuk uyarısı ortadan kalktıktan sonra bulgular kendiliğinden düzelir. Hastalık otozomal baskın geçiş gösterir. Konjunktivit görülebilir. Tedavide soğuktan kaçınma ve kortikosteroidler etkilidir (1-9).

Muckle-Wells sendromu

Muckle-Wells sendromunun (MWS) ana bulguları ürtikeryal döküntüler, sensorinöral işitme kaybı ve artropatidir. Hastalık otozomal baskın geçiş gösterir. Eklem tutulumu büyük eklemlerde belirgindir ve yıkıcı özellik gösterir. Yineleyen ateşler ile birlikte konjunktivit, episklerit ve üveit görülebilir. Hastalığın sonunda AA tipi amiloidoz sıklıkla görülebilir. Tedavide interlökin-1 karşıtı olan anakinra ve kortikosteroidler etkilidir (1-9).

Kronik, infantil, nörolojik, kütanöz artropati (CINCA) sendromu

Kriyopirin ilişkili hastalıkların en ağır kliniğe sahip olan grubudur. Hastalık NOMİD (yenidoğan başlangıçlı mültienflamatuar sendrom) adı ile bilinmektedir. Hastalık kalıcı ve sürekli merkez sinir sistemi ve eklem bulguları ile birliktedir. Prematürite ve dismatürite hastaların birçoğunda vardır. Döküntü başlangıçta ürtikeryal tiptedir ama daha sonra kaşıntısız ve maküler bir kalıcı döküntü halini alır. Artropati belirgin sekel bırakır, uzun kemiklerin uçlarında epifizyal ve metafizer büyüme bozuklukları görülür. Bu kemikleşme bozukluğu ve düzensizliğinden kaynaklanır. Çomak parmak sıklıkla görülür. Kronik aseptik menenjit hastaların hemen hemen tümünde vardır. Fontanel kapanması belirgin olarak gecikir. Göz bulgusu olarak üveit, papilla ödemi ve körlük görülebilir. İşitme kaybı ve sağırılık da tabloya eklenebilir. Tedavide interlökin-1 ve TNF karşıtı ilaçlar kullanılır. Hastalığın gidişi çok kötüdür. Çocukların büyük çoğunluğu ergenlik dönemine ulaşmadan kaybedilir

(1-9).

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati (PFAPA) sendromu

Çocukluk çağında yineleyen ateşler ile süren çoğunlukla selim gidişli olan ailesel geçişi gösterilememiş olan bir hastalıktır. Hastalığa yol açan neden de bilinmemektedir (1,2).

Klinik bulgular

Hastalık çoğunlukla oyun çocukluğu çağında başlar. Yaklaşık bir aylık aralarla yineleyen 3-5 gün süren ateş atakları ile ortaya çıkar. Ateşe aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenopatiler eşlik edebilir. Ağız içi yaralar çok belirgin ve ağrılıdır. Farenjit ve çoğunlukla çift taraflı servikal lenfadenopati olguların tümünde ağrılı dönemde vardır. Artralji nadiren görülür. Hafif hepatosplenomegali saptanabilir. Atak aralarında çocuklar sağlıklıdır ve büyüme normal sınırlardadır.

Atak sırasında akut faz yanıtı belirginleşir. Ara dönemde tüm laboratuvar verileri normal sınırlardadır. Tanılandırma da PFAPA tanı ölçütleri kullanılır (Tablo III) (1,2).

Tablo III: PFAPA sendromu tanı ölçütleri

1. Erken yaş başlangıçlı olarak yineleyen ateş atakları
2. Üst solunum yolu enfeksiyonu olmasızın oluşan bulgular (aşağıdakilerden herhangi birisi)
 - a. Aftöz stomatit
 - b. Servikal adenit
 - c. Farenjit
3. Siklik nötropeni ve diğer kalıtsal periyodik ateşlerin dışlanması
4. Atak arasında tamamı ile sağlıklı çocuklar
5. Normal sınırlarda büyüme ve gelişme

Tedavi

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromunun tedavisinde glukokortikoidler çok etkilidir. Atak döneminde tek doz 2 mg/kg prednizolon hastalık bulgularının çözülmesine yol açar. Gerekirse steroidler sürdürme tedavisinde düşük dozda kullanılabilir. Adenoidektominin atak sıklığını azaltabileceği de öne sürülmüştür. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu olan hastaların seyiri çok iyidir. Çoğunlukla süreç içinde hiçbir sekel bırakmaksızın düzelirler(1,2).

Kaynaklar

1. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 577- 609.
2. Brydges S, Athreya B, Kastner DL. Periodic fever syndromes in children. In: Cassidy JT, Petty RE (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 657- 70.
3. Neven B, Prieur AM, Petty RE. Cryopyrin-associated periodic syndromes. In: Cassidy JT, Petty RE (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 671- 6.
4. Tunca M, Ozdogan H. Molecular and genetic characteristics of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005; 4: 77- 80.
5. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean Fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Cur Opin Rheumatol* 2006; 18: 108- 17.
6. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology* 2005; 74- 81.
7. Van der Hilst JHC, Simon A, Drenth JPH. Hereditary periodic fevers and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 2005; 5: 87- 98.
8. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 586- 99.
9. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A, et al. Autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: S79- 85.
10. Tunca M, Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S49- 52.
11. Özen S. Familial Mediterranean Fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 449- 53.
12. Ben-Chetrit, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1998; 351: 659- 64.
13. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in Familial Mediterranean Fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 477- 98.
14. Kastner DL, Aksentjevich I. Intermittent and periodic arthritis syndromes. In: Koopman WJ, Moreland LW (eds). *Arthritis and Allied Conditions*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005: 1411- 61.
15. Turkish FMF study group. Familial Mediterranean Fever in Turkey: results of a nationwide study. *Medicine* 2005; 84: 1- 11.
16. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al, S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and Familial Mediterranean Fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445- 9.

17. The French Consortium. A candidate gene for FMF. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 603- 12.
18. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause Familial Mediterranean Fever. *Cell* 1997; 90: 797- 807.
19. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of Familial Mediterranean Fever. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 2594- 604.
20. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçopur O, et al. Vasculitis in Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol* 1997; 24: 323-7.
21. Ince E, Cakar N, Tekin M, et al. Arthritis in children with Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int*. 2002; 21: 213- 7.
22. Arısoy N, Kasapçopur Ö, Sever L, Çalışkan S, Yazıcı H, Özdoğan H. The clinical features of childhood familial Mediterranean Fever in Turkey. In: Sohar E, Gafni J, Pras M, (eds). *Familial Mediterranean Fever*. London and Tel Aviv Freund Publishing House Ltd, 1997; 169- 72.
23. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol* 1992; 21: 1708- 9.
24. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazıcı H. Acute phase response in Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 6: 79- 81.
25. Akkuş Ş, Çalışkan S, Kasapçopur Ö. Tubular functions in Familial Mediterranean Fever. *Turkish J Pediatr* 2002; 44: 317- 20.
26. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Arth Rheum* 1997; 40: 1879- 85.
27. Pras E, Livneh A, Balow JE, et al. Clinical differences between north African Jews and Iraqi Jews with Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Genet* 1998; 75: 216- 9.
28. Özkan E, Okur Ö, Ekmekci A, Özcan R, Tağ T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972; 5: 44- 9.
29. Goldfinger SE. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. *N Eng J Med* 1972; 287: 1302.
30. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine 1998 Update. *Semin Arthritis Rheumatism* 1998; 28: 48- 56.
31. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21: 509- 14.