

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ : BEŞ VAKANIN TAKDİMİ

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER : PRESENTATION OF FIVE CASES

Mustafa TUNGA, Tolga Altuğ ŞEN, Nail ERBEK

Afyon Kocatepe Üniversitesi Uyg. ve Araş. Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD , Afyon

ÖZET: Bu makalede polikliniğimize kronik karın ağrısı şikayeti ile başvuran ve Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan beş vakanın klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilerek, kronik böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonları olan bu hastalığa tekrar dikkat çekilmek istendi.
[Anahtar Kelimeler ; Ailevi Akdeniz Ateşi , Kolşisin]

ABSTRACT: In this article we want to notice that disease which causes very important complications like chronic renal failure by evaluating five patient's clinical symptoms and laboratory values who are diagnosed as Familial Mediterranean Fever.
[Key Words : Familial Mediterranean Fever, Colchicine]

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever ; FMF) tekrarlayan ateş atakları ve poliserozitle karakterize, sebebi henüz kesin olarak bilinmeyen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Özellikle Akdeniz orijinli etnik gruplardan Sefardik Yahudilerde, Ermeniler, Araplar ve Türkler arasında yaygındır. Hastalığın klinik bulguları % 63 – 68 oranında 5 yaşından önce ortaya çıkarken, olguların % 90'ı 20 yaşından önce semptom verir.(1) Tipik akut ataklar ateş ve bir veya daha fazla serozit semptomlarından oluşur. (karın ağrısı, eklem ağrısı, eklem şişliği, göğüs ağrısı gibi) Semptomlar sırasında akut faz reaktanları ve serum fibrinojen düzeyinin yükselmesinin gösterilmesi ile olası tanı koyulur (2). Kesin tanı 16. kromozomda bulunan FMF genindeki (MEFV geni) mutasyonların gösterilmesi ile konur. Tedavide 1972 yılından beri kullanılan kolşisin sadece atak sayısını azaltmakla kalmayıp, amiloidozis gelişme riskini de en aza indirmektedir (3).Ateş ve kronik karın ağrısı şikayetleri ile polikliniğimize başvuran beş olguya klinik ve laboratuvar bulguları doğrultusunda FMF olası tanısı konmuş, bu olgulardan dördünün tanısı gen mutasyon analizleri ile de doğrulanmıştır. Bu makalede vakalarla birlikte FMF hakkındaki bilgilerin

gözden geçirilmesi amaçlanarak erken tanı ve tedavi konusuna dikkat çekilmek istenmiştir.

VAKALARIN TAKDİMİ

Polikliniğimize kronik karın ağrısı ve aralıklı yükselen ateş şikayetleriyle başvuran beş olgunun klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo I ve II de gösterilmiştir. Olguların tümünde karın ağrısı kıvrandırıcı karakterdedir. Ağrı süresi 12 saat ile 4 gün arasında değişiyordu. Atak sıklığı ayda 2-5 atak şeklindeydi. Üç olguda artralji, bir olguda artrit hikayesi vardı. II numaralı vakanın karın ağrıları nedeniyle sık sık gözleme alındığı ve 3 yaşında iken apendektomi geçirdiği öğrenildi. V numaralı vakada ise dalak büyüklüğü saptanarak bu yönde tetkikler yapıldığı iletildi. I ve II numaralı vakalar ile III ve IV numaralı vakalar kardeşti ve ailelerinde benzer karın ağrısı şikayeti olan vakalar vardı. V numaralı vakada aile hikayesi yoktu. Yapılan laboratuvar incelemelerinde tüm olgularda akut atak sırasında bakılan akut faz reaktanları ve serum fibrinojen düzeyi yüksek bulundu. Proteinüri hiçbir olguda tespit edilmedi. III ve IV numaralı vakalarda Aspartat Transaminaz (AST) değerleri yüksek tespit edildi. Bu olgularda AST yüksekliğini açıklayacak ek bir patoloji tespit edilemedi. Olgulara FMF ön tanısıyla Kolşisin 0.02

mg/kg/gün dozunda başlandıktan sonra tüm olgularda şikayetler geriledi. Dört vakanın gen mutasyon analizleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında

çalıştırılarak MEFV genindeki mutasyonlar tespit edildi. Vakalar halen Kolşisin tedavisi altında takip edilmekte ve herhangi bir şikayetleri bulunmamaktadır.

Tablo I. Vakaların Klinik Özellikleri

Vaka	I	II	III	IV	V
Yaş (yıl)	9	15	6.5	2.5	10
Cinsiyet	K	K	K	K	E
Başlama Yaşı	2	2	6	2	3
Atak Sıklığı	2-3 /ay	3 / ay	1-2 / ay	3-4 /ay	4-5 /ay
Atak Süresi	2-3 gün	3-4 gün	1-2 gün	12 h-3 gün	1-4 gün
Aile Öyküsü	+	+	+	+	--
Karın Ağrısı	+	+	+	+	+
Ateş	+	+	+	+	+
Artralji	--	--	+	+	+
Artrit	--	--	--	--	+
Myalji	--	--	--	--	+
Apendektomi	--	+	--	--	--
Kolşisine cevap	+	+	+	+	+
Diğer Bulgular	--	--	AST ↑	A ST ↑	Splenomegali

Tablo II. Vakaların Laboratuvar Özellikleri

Vaka	I	II	III	IV	V
Sedimentasyon	49 mm/h	65 mm/h	33 mm/h	35 mm/h	38mm/h
CRP (mg/L) (0 - 6 mg/L)	48	96	48	16	24
Fibrinojen (1.5 - 3.5 g/L)	8	6.1	4.8	4.7	4.5
Proteinüri	--	--	--	--	--
Gen Mutasyon Analizi	M694V / 680I Birleşik heterozigot	M694V/680I Birleşik heterozigot	M694 V Heterozigot	M694 V Homozigot	--

TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) otozomal resesif kalıtımla geçen tekrarlayan ateş ve poliserozit ataklarıyla karakterize bir hastalıktır. Atak süreleri oniki saatten dört güne dek uzayabilir. Ataklar arasında hastalar tamamen sağlıklı görünmektedirler. FMF özellikle belli etnik gruplarda daha sık izlenmektedir. Sefardik Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türkler hastalığın sık görüldüğü

popülasyonlardır. Bu gruplarda taşıyıcılık sıklığı da fazladır. Taşıyıcılık Kuzey Afrika Yahudilerinde 1/6 Ermenilerde 1/7 olarak bildirilmiştir (4). Türkler ve Araplardaki taşıyıcılık sıklığı bilinmemektedir.

Başlangıç yaşı ortalama 4-5 yaştır. Vakaların % 90 'ı 20 yaştan önce semptom verirler. Vakalarımızda başlangıç yaşları 2-15 yaş arasındaydı.

FMF' in en önemli klinik belirtisi tekrarlayan akut ateş ve karın ağrısı ataklarıdır. Ateş 38 -

40 C arasındadır. Bir çok seride ateş % 90–100 sıklıkta görülürken karın ağrısı hastaların % 95’inde görülmektedir (5).Bizim vakalarımızın tamamında ateş ve karın ağrısı mevcuttu .Karın ağrısı klinik olarak peritonit tablosundadır, karın sert ve hassastır. Hastaların % 30 – 40 ‘ının apendektomi geçirdiği bilinmektedir (5). Çocuklarda apendektomi sıklığı Saatçi ve arkadaşlarının (6) çalışmasında % 7.1, Majeed ve arkadaşlarının (7) çalışmasında % 12 olarak bildirilmiştir. Bizim de bir olgumuzda üç yaşında iken apendektomi uygulanmıştır.

Eklem bulguları çoğunlukla artralji nadiren artrit şeklindedir. Saatçi ve arkadaşlarının (6) serisinde artralji sıklığı % 38.6 iken, artrit sıklığı % 17.2 ,Majeed ve arkadaşlarının (7) serisinde ise artrit sıklığı % 50 olarak rapor edilmiştir. Bizim üç olgumuzda artralji tanımlanırken bir olgumuzda da artrit vardı. Artrit genellikle bir hafta içinde tam olarak kendiliğinden düzelmektedir. % 89 sıklıkta monoartrit şeklindedir.

Erizipel benzeri döküntü % 7–40 sıklıktadır. Beş vakamızın hiçbirinde döküntü tanımlanmıyordu.

Bir olgumuzda başlangıç bulgusu olarak ortaya çıkan splenomegali sıklığı Arısoy ve arkadaşlarının (8) serisinde % 22.4 olarak verilmiştir. İki vakamızda saptanan serum AST düzeyindeki yükseklik alışıl gelmiş bir bulgu

olmamakla birlikte, bu vakalarda AST yüksekliğini açıklayacak başka bir neden bulunamamıştır. Amiloidoze ikincil karaciğer tutulumunda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olabileceği ihtimaline karşı tedavinin üçüncü ayında her iki vakanın da serum AST seviyeleri normale dönmesine rağmen bu yönden de takipleri sürmektedir.

FMF’de kas ağrıları % 11 – 30 sıklıkta görülmektedir. Genellikle kol ve bacaklarda ortaya çıkmaktadır. Miyaljinin kolşisine cevabının yetersiz olduğu da bilinmektedir (9). Bizim de bir olgumuzda miyalji şikayeti vardı ve Kolşisin tedavisi sonrasında belirgin düzelme görüldü.

FMF izlemi sırasında vaskülitik sendromların normal popülasyona göre daha sık görüldüğü rapor edilmiştir. Arısoy ve arkadaşlarının (8) serisinde vaskülitik sendrom birlikteliğinin sıklığı % 10 olarak rapor edilmiştir.

Çeşitli klinik bulgularla seyreden FMF’de tanı kriterleri içinde en çok “ Telhashomer FMF Tanı Kriterleri “ kullanılmaktadır (10) (Tablo III). İlk dört vakada iki majör + iki minör kriter (majör poliserozit + kolşisine cevap , minör ; ateş, birinci derecede akrobada FMF), son vakada iki majör + bir minör kriterle olası tanı koyulup laboratuvar bulguları ile tanı desteklendi.

Tablo III. Telhashomer FMF Tanı Kriterleri (2 major veya 1 major + 2 minör kriterle olası tanı koyulur.)

Major Kriterler	Minor Kriterler
<ol style="list-style-type: none"> 1. Poliserozit (peritonit,synovit veya plörit) ile seyreden tekrarlayan ateş 2. AA Tipi Amiloidozis 3. Kolşisine cevap 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tekrarlayan ateş atakları 2. Erizipel şeklinde eritem 3. Birinci derecede akrobalarda FMF 4. Ataklarda Akut Faz Reaktanları ve Serum Fibrinojen düzeylerinde artma

Hastalığın kesin tanısı hastalığa neden olan gen mutasyonlarının gösterilmesi ile koyulmaktadır. Hastalığın geni 1992 yılında 16. kromozomun kısa kolu üzerinde, Rubinstein Taypi Sendromu ile Adult

Başlangıçlı Polikistik böbrek hastalığı geni arasındaki bölgede(16 p 13.3) gösterilmiştir(11). 1997 yılında Amerika ve Fransa’da iki araştırma grubu tarafından mutasyona uğrayan gen belirlenerek

klonlanmış ve MEFV geni olarak tanımlanan bu gende günümüze değin 19 mutasyon tespit edilmiştir. Metionin-valin mutasyonu (M 694 V) şiddetli hastalık indeksi ve yüksek amiloidozis insidansı ile ilişkili görünmektedir. Valin – Alanin mutasyonu (726 A) ve metionin–isölösün mutasyonu (M 680 I) orta derecede hastalık ve düşük amiloidozis insidansı ile ilişkilidir (12).

FMF’de akut atakların patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte bazı immünolojik anormallikler de tespit edilmiştir. FMF’li hastalarda C5a inhibitör eksikliği peritoneal ve synoviyal sıvılarda gösterilmiştir (13). Bir hipoteze göre C5a inhibitör eksikliği FMF’li hastalardaki pyrin disfonksiyonu ile birleştiğinde ilerleyici bir C5a birikimi olmakta ve bu olay inflamasyonu tetiklemektedir. Bir başka hipoteze göre Pypin / marenostin proteini sadece matür nötrofillerde bulunmakta ve normal inflamasyon kontrolünde supresör oteregülatör rol oynamaktayken FMF’deki gen mutasyonuna bağlı olarak bu proteinin supresör etkisinin ortadan kalktığı ve inflamasyonu baskılayamadığı düşünülmektedir (14).

Vakalarımızdan gen mutasyon analizi yapılan 4 vakanın tamamında M 694 V mutasyonu tespit edildi. İlk 2 vakada 680 I mutasyonu ile birleşik heterozigot özellikteydi. M694 V mutasyonu diğer mutasyonlara göre daha riskli görüldüğünden amiloidozis açısından olgular düzenli olarak takip edilmektedir. Tedavi altındaki olgularda proteinüri renal amiloidozis açısından düzenli olarak kontrol edilmektedir. Gen mutasyon analizlerinin ardından ailelere hastalık hakkında bilgi ve genetik danışma verildi.

Hastalığın tedavisinde 1972 yılından beri doğal alkaloid özellikte bir ilaç olan Kolşisin kullanılmaktadır (3). 0.02 – 0.03 mg/kg/ 24 saat (maksimum 2 mg) 1-2 dozda önerilmektedir. Kolşisin hücre iskeleti düzeyinde mikrotübül formasyonunu ve mikrotübül bağımlı fonksiyonları engellemektedir. Nötrofil kemotaksisi ve lökosit migrasyonunu da önlediği düşünülmektedir. Amiloid gelişimi de yüksek bir yüzde ile önlenmektedir. Hastalar ilacı

ömür boyu kullanmalıdır. Düzensiz ilaç kullanımında ataklar sıklaşmaktadır. İlacın ishal dışında ciddi bir yan etkisi yoktur. Tedavisiz FMF’li olguların 1 / 2 – 1/ 3’de AA tipi amiloidozis kaçınılmazdır. Amiloidozis esas olarak böbrekleri etkilerken, gastrointestinal sistem, karaciğer,dalak,kalp,tiroid ve testisler de tutulabilir. Amiloidozis Sefardik Yahudiler ve Türklerde daha yaygın olarak görülmektedir. Proteinüri ilk uyarıcı bulgudur. Progresif nefropati ve son dönem böbrek yetmezliği aylar ve yıllar içinde gelişir. Erkek cinsiyet, akraba evliliği, ailede amiloidozis hikayesi,artrit ve persistan mikroalbüminüri risk faktörleridir (15,16).

Vakalarımızda proteinüri saptanmadı. Ancak M 694 V mutasyonuna sahip olmaları, özellikle V numaralı vakanın splenomegali, artrit bulgularıyla birlikte erkek cinsiyette olması vakalarımızın yakın ve dikkatli takibini gerekli kılmaktadır.

FMF açısından genetik olarak yüklü bir popülasyonun yaşadığı ülkemizde çocukluk çağı kronik karın ağrıları dikkatli değerlendirilmeli ve FMF açısından ayırıcı tanı mutlaka yapılmalıdır. Olası tanı alan olguların gen mutasyon analizlerinin yapılması aileye genetik danışma verilmesinin yanısıra vakaların prognozunun değerlendirilmesinde de yardımcı olacaktır. Zamanında tanı koyulup tedaviye başlandığı takdirde yaşam kalitesinin korunabildiği bir hastalık olması açısından şüpheli her olgu detaylı incelenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Abraham Gedalia. Familial Mediterranean Fever İn : Behrman R, Klegman RM,Arvin AM (eds). The Nelson Textbook of Pediatrics 16 th ed.WA Saunders Comp., 724 ,2000
2. Ben Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. Lancet , 351 : 659-664,1998
3. Goldinfinger SE. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. N Engl J Med , 287; 1302, 1972

4. Rogers DB, Shohat M, Peterson GM et al
Familial Mediterranean Fever in
Armenians autosomal recessive
inheritance with high gene frequency.
Am J Med Genet, 34; 168 –172, 1989
5. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R.
Familial Mediterranean Fever in children,
J Rheumatol, 19 ; 1-9, 1992
6. Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu
A, Besbas N, Topaloglu R, Arslan S.
Familial Mediterranean Family in
children ; report of a large series and
discussion of the risk and prognostic
factors of amyloidosis. Eur J Pediatr ,
156; 619-629, 1997
7. Majeed HA, Barakat M, Familial
Mediterranean Fever (Recurrent
hereditary polyserositis) in children;
analysis of 88 cases. Eur J Pediatr, 148 ;
636-641, 1988
8. Arısoy N, Kasapcopur O, Sever L,
Caliskan S, Yazıcı H, Ozdogan H. The
clinical features of Familial
Mediterranean Fever in Turkish children.
In: Familial Mediterranean
Fever. Editors : E. Sohor, J Gaafni, M Pros.
Freund Publishing House
Limited. London and Tel Aviv, 168-172,
1997
9. Langevitz P, Buskit D, Finkelstein R et
al. Fibromyalgie in Familial
Mediterranean Fever. J Rheumatol, 21;
1335-1337, 1994
10. Sohor E, Gofni J, Pros M. Familial
Mediterranean Fever. London; Freund
Publishing House Ltd. London and Tel
Aviv, 207-208, 1997
11. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L et al.
Mapping of a gene causing Familial
Mediterranean Fever to the short arm of
chromosome 16. N Engl Med ,
326;1509-1513, 1992
12. The International Familial Mediterranean
Fever consortium. Aient missense
mutations in a new member of the Ro Ret
gene family one likely to cause Familial
Mediterranean Family. Cell, 90 ; 797 –
807 , 1997
13. Matzner V, Brzezinsk ; A C5a inhibitor
deficiency in peritoneal fluids from
patients with Familial Mediterranean
Fever. N Engl J Med, 311 ; 287 – 290,
1984
14. Pras M. Familial Mediterranean Fever:
From the clinical syndrome to the cloning
of the pyrin gene. J Rheumatol, 27 : 92 –
97 , 1998
15. Ludomirsky A, Passwall J, Boichis H,
Amyloidosis in children with Familial
Mediterranean Fever. Arch Dis Child, 56
; 464-467, 1981
16. Saatci U, Bakkaloglu A, Ozen S et al.
Familial Mediterranean Fever and
amyloidosis. Acta Pediatr, 81 ; 705, 1993

Yazarlar:

M. TUNGA: Dr. Afyon Kocatepe Üniversitesi
Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları ABD , AFYON
T. A. ŞEN: Dr. Afyon Kocatepe Üniversitesi
Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları ABD , AFYON
N. ERBEK: Doç. Dr. Afyon Kocatepe
Üniversitesi Uygulama ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
AFYON

Yazışma Adresi:

Dr. Mustafa TUNGA
Afyon Kocatepe Üniversitesi Uyg ve Araş.
Hast Çocuk Sağ. ve Hast. ABD, AFYON