

Tanı Süreci Uzun ve Tanınması Zor Olan Bir Hastalık: Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı

A Disease Hard to Recognize and Diagnose: Familial Mediterranean Fever

Mustafa Oğulluk¹, Fatih Mehmet Keni², Erol Aktunç²

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Özet

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), otozomal resesif geçişli bir genetik hastalıktır. Türkiye’de tahmini FMF prevalansı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5’tir. Türkiye FMF çalışma grubunun bildirdiği üzere, ülkemizde mevcut olan FMF hastalarının günümüzde dahi %5 gibi çok düşük bir bölümünün tanısı konulmuş ve tedavisi başlanmıştır. Bu olgu sunumundaki amacımız, ülkemizde gittikçe kısalan ancak ortalama 7 yıl sürdüğü bildirilen FMF hastalığı tanılama sürecinin sıkıntılarını yeniden dikkat çekmektir.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, miyojenik, tanı

Abstract

Familial mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessively inherited genetic disease. The estimated prevalence of FMF in Turkey is 1/1000 and 1/5 individuals are disease carriers. As reported by the FMF study group in Turkey, only 5% of the FMF patients in our country have been diagnosed and are on treatment currently. Our aim in reporting this case is to draw attention to the painstaking diagnostic process of FMF, although the time for diagnosis is gradually shortening in our country, which currently takes 7 years on average.

KeyWords: Familial Mediterranean Fever, myogenic, diagnosis

Giriş

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), tekrarlayan nitelikte ateş ve beraberinde peritonit, plörit, artrit veya erizipel benzeri eritemli cilt lezyonlarının olduğu ataklarla karakterli, otozomal resesif geçişli bir genetik hastalıktır.¹ Bu hastalık genellikle Akdeniz bölgesi halklarını etkiler.² Türkiye’de tahmini FMF prevalansı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5’tir.^{3,4} FMF’in nedeni, 16. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olan Mediterranean fever (MEFV) gen mutasyonudur.⁵ En önemli komplikasyonu, ömür boyu kullanılan kolşisin ile önlenmesi mümkün olan renal amiloidozdur.⁶ Bu olgu sunumundaki amacımız, ülkemizde gittikçe kısalan ancak güncel olarak dahi ortalama 7 yıl sürdüğü bildirilen FMF hastalığı tanılama sürecinin sıkıntılarını, 11 yıldır akut FMF atakları geçirmekte olan bu vakanın yaşadığı süreç nedeni ile yeniden dikkat çekmektir.¹

Olgu

33 yaşında erkek hasta, bir sağlık kuruluşunda temizlik görevlisi olarak çalışmaktadır. Başvuru şikayeti halsizlik ve yorgunluktur. Bu şikayet, çocukluğundan beri

mevcut olup özellikle fazla güç gerektiren işlere başladıktan kısa bir süre sonra, alt ekstremitelerde daha fazla olmak üzere şiddetli güçsüzlük ve beraberinde yaygın kas ağrıları ile kramplar şeklinde belirlenmektedir. Koyu renk idrar yapma öyküsü yoktur. Ailede kas hastalığı, efor intoleransı ya da kramp öyküsü olan birey yoktur.

Sistem sorgusunda, yıllardır krizler şeklinde gelen karın ağrısı ve son bir yıldır yeni başlamış göğüs ağrısı ataklarından bahsetmekteydi. Karın ağrısı atakları, 11 yıl önce askerlik görevini yaptığı sırada başlamış ve defalarca çeşitli sağlık merkezlerinin acil polikliniklerinde takip ve tedavi görmüştü. Hasta, bu atakları sırasında birkaç kez akut apandisit şüphesi ile yapılan laparotomi önerilerini geri çevirdikten sonra 3 yıl önce yine bir atak sırasında akut apandisit ön tanısı ile apendektomi yapıldığını bildirdi. Bu operasyonun patolojik incelemesi sonrasında apandisit tanısının doğrulandığı, hastanın doktoru tarafından hastaya belirtilmişti. Hem karın ağrısı hem de göğüs ağrısı ataklarının, 38-40 dereceye varan ateş ile birlikte, yılda en az iki kez geldiği ve 3 gün sürdüğü, sonrasında da kendiliğinden hızla geçtiği öğrenildi. Bu

ataklar sırasında belli bir tanı konulamamış ve hidrasyon haricinde de bir tedavi uygulanmamıştı. Bu nedenle hasta, bazı atakların evde kendi kendine geçmesini bekliyordu. Zaman zaman ayak bileği üzerinde erezipel benzeri cilt problemleri de olmaktadır. Hastanın bir yıl öncesine kadar sadece karın ağrısı atakları olmaktadır son bir yıldır sol göğsünden sol omzuna yayılan ve batma şeklinde göğüs ağrısı atakları da eklenmişti. Bir yıldır ara sıra bu şikayetleri ile çeşitli sağlık kuruluşlarının acil polikliniklerine başvurmuş. Bu başvurulardan bir tanesinde kendisine alt solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı ile tedavi önerilmişti. Hasta bu tedaviyi almakta iken 3. günde göğüs ağrısı ve öksürük şikayetlerinin tıpkı karın ağrısı şikayetlerinde olduğu gibi aniden geçtiğini görmüştü. Atakların sıklığını arttıran veya azaltan bir etken tarif etmiyordu.

Özgeçmişinde 6 yıl önce varikosel, 3 yıl önce apendektomi operasyonu mevcut olup alkol kullanımı haftada iki kez bir-iki bira ile sınırlı idi. Allerji öyküsü, sigara kullanımı ve bilinen kronik hastalığı yoktu. Soygeçmişinde bir teyzesinin çocuğunda FMF hastalığı vardı. Anne ve babası akraba değildi. Ailede glikojen depo hastalığı olan birey yoktu.

Fizik muayenesi doğal olup nörolojik defisit, kas güçsüzlüğü, fasikülasyon veya istemsiz hareketler yoktu.

Hastanın kas güçsüzlüğü, halsizlik ve etiyolojisi bilinmeyen rekürren karın ağrıları ile rutin laboratuvar tetkikleri yanında FMF gen mutasyonu, kreatin fosfokinaz(CK) enzim düzeyi ve elektromiyografi (EMG) tetkikleri de istendi. Bu tetkikler sonrasında hastanın rutin biyokimya ve tam kan sayımı değerleri normal sınırlar içinde tespit edildi ancak kreatin fosfokinaz enzim düzeyi 2056 U/L bulundu (Üst sınır erkeklerde 294 U/L). Hastanın idrar tetkikinde patolojik bulgu yoktu. FMF hastalığı kesin tanısı için yapılan genetik analizde M694V ve V726A MEFV gen mutasyonlarını compound heterozigot olarak taşıdığı tespit edildi. Yapılan EMG tetkikinde, sinir çalışmasında elde edilen bulgular normal ancak istemli kasılma sırasında yer yer kısa süreli motor ünite aksiyon potansiyelleri tespit edildi. Bu bulgularla etkilenmenin miyojenik tipte bir etkilenme olduğu düşünüldü.

Hastadan istenen dâhiliye konsültasyonu sonrasında FMF hastalığı tanısı ile 1 mg/gün kolişisin tedavisi başlanarak takibe alındı.

Tartışma

FMF çalışma grubunun bildirdiği üzere, ülkemizde mevcut olan FMF hastalarının günümüzde dahi

%5 gibi çok düşük bir bölümünün tanısı konulmuş ve tedavisi başlanmıştır.¹ FMF hastalığı tanısı Tel Hashomer tanı kriterleri ile konulmaktadır.⁷ Rekürren febril peritonit ve plörit epizotları, erezipel benzeri cilt reaksiyonları ve birinci derece bir akrabasında tanı konulmuş FMF hastalığı varlığı nedeni ile sunulan vakada genetik test gerekliliğinin temeli tespit edilmiştir. Ülkemizde FMF çalışma grubunun, 2838 adet FMF hastası üzerinde yaptığı bir kesitsel araştırmaya göre, en sık görülen MEFV gen mutasyonları sırası ile M694V, M680I ve V726A mutasyonlarıdır.¹ Bu yazıda sunulan hastada tespit edilmiş olan mutasyonlar en sık görülen iki mutasyon tipidir.

FMF hastalığı, erkek cinsiyette daha sık izlenmekte (E/K:1.2/1), ortalama başlangıç yaşı 9.6, tanı anındaki ortalama yaş ise 16,4 olarak bildirilmektedir.¹ Günümüzde tanı için ortalama gecikme süresi 6,9 yıldır.¹ Tanıda gecikilen süre her on yılda bir 2 yıl kısalmaktadır.¹ Aynı çalışmanın sonuçlarına göre vakaların %70' i İç Anadolu'nun doğusu ve Karadeniz bölgesinden kaynaklanmaktadır.¹ Doğu Karadeniz kökenli bir aileden gelen hastamızın, FMF hastalığı tanısı 33 yaşında konmuş olup, semptomların başlangıç yaşı 22 ve tanı için gecikilmiş süre ise 11 yıldır.

Hastaların klinik özellikleri incelendiğinde ateş, peritonit, plörit en sık rastlanan prezentasyonlar olup, apendektomi operasyonu ise en sık geçirilmiş batin operasyonu olarak bildirilmektedir.¹ Hastamız, klinik özellikleri bakımından en sık görülen prezentasyon grubuna ait olmasına rağmen tanı süreci beklenenden uzun olmuştur. Hastamızın artrit atağı hiç olmamıştır.

FMF hastalığı ile birlikte Henoch-Schönlein purpura, poliarteritis nodoza ve Behçet hastalığı gibi vaskülitlerin birlikteliği bilinen bir gerçektir.^{8,9,10} Tanı konulamamış vakaların çokluğu ve tanı sürecinin uzunluğu nedeniyle FMF hastalığı, halen daha ülkemizde önemini korumaktadır.¹ Bu durum, önlenabilir bir komplikasyon olan renal amiloidoz ve böbrek yetmezlikleri bakımından önemlidir. Ülkemizde rekürren karın ağrısı olan erişkinlerde, ayırıcı tanı yapılırken akla gelmesi gereken bir hastalık olarak FMF hastalığı, bu vaka aracılığı ile tarafımızdan tekrar hatırlatılmıştır.

Kaynaklar

1. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. Baltimore. 2005;84(1):1-11.
2. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. FamilialMediterraneanfever: prevalence, penetranceandgeneticdrift. *Eur J Hum Genet* 2001;9(8):634-637.

3. Dinc A, Pay S, Turan M, Simsek I. Prevalence of familial Mediterranean fever in young Turkish men. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:292.
4. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *The Journal of rheumatology* 1998;25(12):2445–2449.
5. Etem E, Deveci S. D, Erol D, Yuce H, Elyas H. Familial Mediterranean fever: a retrospective clinica land molecular study in the east of Anatolia Region of Turkey. *Open Rheumatol J* 2010;4:1-6.
6. Bilgen S. A, Kilic L, Akdogan A, Kiraz S, Kalyoncu U, Karadag O, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial Mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. *J ClinRheumatol* 2011;17(7):358-362.
7. Pras M, Sohar E. Familial Mediterranean fever. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). *Rheumatology*. St. Louis: Mosby; 1994;30:3–4.
8. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcopur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familialMediterraneanfever. *J Rheumatol*. 1997;24:323–327.
9. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M, et al. Polyarteritis nodosa in patients with familial Mediterranean fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Seminars in arthritis and rheumatism* 2001;30:281–287.
10. Touitou I, Picot M. C, Domingo C, Notarnicola C, Cattan D, Demaille J, et al. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis&Rheumatism* 2001;44:163–169.

Yazışma Adresi/Correspondence

Dr. Mustafa Oğulluk

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

e-posta: drmogulluk@hotmail.com

Geliş Tarihi: 28.03.2013 **Kabul Tarihi:** 01.07.2013