

Çocuklarda Lenfadenopatinin Nadir Bir Nedeni: Otoinflamatuar Hastalık - Ailevi Akdeniz Ateşi

A Rare Cause of Lymphadenopathy in Children: Autoinflammatory Disease - Familial Mediterranean Fever

Gonca KESKİNDEMİRCİ¹, Nuray AKTAY AYAZ², Deniz TUĞCU³, Mustafa ÇAKAN², Gönül AYDOĞAN³, Ali ER⁴, Ferhan AKICI³, Hamide Sevinç GENÇ¹, Serdar SANDER⁵

¹Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁵Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye



ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif olarak kalıtılan, tekrarlayan ateş ve poliserözit atakları ile karakterize otoinflamatuar bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %90'ı çocukluk çağında tanı almaktadır. Tipik olarak 1-3 gün süren ve aralarda şikayetsiz dönemlerin olduğu ataklar ile seyreder. Atak döneminde en sık görülen bulgular ateş ve karın ağrısıdır. Plevra tutulumuna bağlı göğüs ağrısı ve sinoviyum tutulumuna bağlı ayak bileği ve diz artritisi sık görülen bulgulardır. AAA'nın nadir bulguları arasında döküntü, göz tutulumu, epididimoorşit ve glomerülonefrit sayılabilir. Bu yazıda ateş, yorgunluk ve kilo kaybı şikayetleri ile başvuran, belirgin akut faz yüksekliği yanında abdominal lenfadenopati saptanan, ön planda malignite düşünülen ancak AAA tanısı konulan hasta sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Ailevi Akdeniz ateşi, Çocukluk çağı, Lenfadenopati

ABSTRACT

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessively inherited autoinflammatory disorder that is characterized by recurrent attacks of fever and polyserositis. Approximately 90% of patients are diagnosed in childhood. Typical attacks last for 1-3 days and there is an attack-free period without any complaints. Most common symptoms are fever and abdominal pain. Other common symptoms are chest pain and arthritis due to pleural and synovial involvement. Rash, eye involvement, epididymo-orchitis and glomerulonephritis are rare manifestations of FMF. Herein, we present a case of FMF whose initial symptoms were fever, fatigue and weight loss with high acute phase reactants and abdominal lymphadenopathy that was mimicking a malignant process.

Key Words: Familial Mediterranean fever, Childhood, Lymphadenopathy

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş, seröz membranların inflamasyonu ile karakterize, daha çok Türkler, Ermeniler ve Sefarad Yahudilerinde görülen otoinflamatuar bir hastalıktır (1). Hastalık MEFV genindeki mutasyonlar sonucu oluşur ve en sık görülen mutasyon M694V mutasyonudur (2-4). Hastalığın tipik klinik bulguları arasında tekrarlayan ateş, karın ağrısı, plevrit ve artrit yer almaktadır. Başlangıç bulgusu olarak şiddetli karın ağrısı nedeniyle hastaların %30-40'ı akut batın tanısı almasına rağmen uzamış ateş ve kilo kaybı gibi malignite düşündürülen klinik bir tablo ile hastalığın başlaması çok beklenmemektedir (2,4). AAA

tedavisinde ilk olarak 1972 yılında kullanılmaya başlanan kolşisin halen tedavide ilk seçenek olarak yer almaktadır (5).

OLGU SUNUMU

On dört yaşında kız hasta, hastanemize ateş, yorgunluk ve son iki ay içinde 12 kg kilo kaybı olması şikayetleri ile başvurdu. Üç haftadır var olan ateş nedeniyle değişik antibiyotik tedavileri aldığı bildirilen ve fizik muayenede solukluk saptanan hastada hepatosplenomegali veya periferik lenfadenomegali

saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde; beyaz küre sayısı= 6000/mm³, hemoglobin= 7.4 gr/dl, trombosit sayısı= 231.000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)= 112 mm/saat, C-reaktif protein değeri 52 mg/L bulundu. Periferik yaymada atipik hücre veya blast gözlenmedi. Geniş kapsamlı bakılan viral ve bakteriyel serolojik testlerde, akciğer grafisinde, kan ve idrar kültürlerinde, tüberküloz ve otoantikör taramalarında özellik saptanmadı. Abdominal ultrasonografide sınırdan splenomegali tespit edilmesine rağmen fizik muayenede dalak palpe edilmedi. Yapılan ekokardiyografik incelemesinde 7 mm perikardiyal efüzyon saptandı. İnfiltratif malign hastalığı dışlamak için yapılan kemik iliği aspirasyonu incelemesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Olgumuzda, mevcut tablonun klinik ve laboratuvar bulguları ile açıklanamamış olması ve lenfoma gibi malign hastalıkların da ayırıcı tanıda yer alması nedeniyle yapılan abdominal manyetik rezonans (MR) incelemesinde, paraaortik sol renal arter düzeyinde ve splenik hilusta en büyüğü 18.4x19 mm boyutlarında birkaç adet lenfadenomegali saptandı (Şekil 1, 2). İncelemeleri devam ederken her iki dizinde artrit gelişti. Kırk beş günlük yatışı süresince aralıklı ateş ve 5 kg daha kilo kaybı olan ve MR incelemesinde lenfadenopatileri saptanan hastaya malignite ekarte edilemediği için laparotomi ve eksizyonel lenf nodu biopsisi yapıldı. Biyopsi patoloji sonucu beklenirken hikayesi sorgulandığında, öncesinde düzensiz karın ağrısı ve ateş atakları tarifleyen olguda ateş, perikardiyal efüzyon, splenomegali, artrit ve yüksek akut faz reaktanları varlığı nedeniyle AAA düşünülerek MEFV gen mutasyon analizi yapıldı. Lenf nodu histopatolojik değerlendirilmesi, malign infiltrasyon içermeyen reaktif lenfadenopati olarak yorumlandı. Gen analizinde, homozigot M694V mutasyonu saptanan hastaya, AAA tanısı konularak kolşisin tedavisi başlandı. Kolşisin tedavisinin birinci ayında tüm klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme olan olgumuz halen 2 yıldır kolşisin tedavisi altında sorunsuz takip edilmektedir.

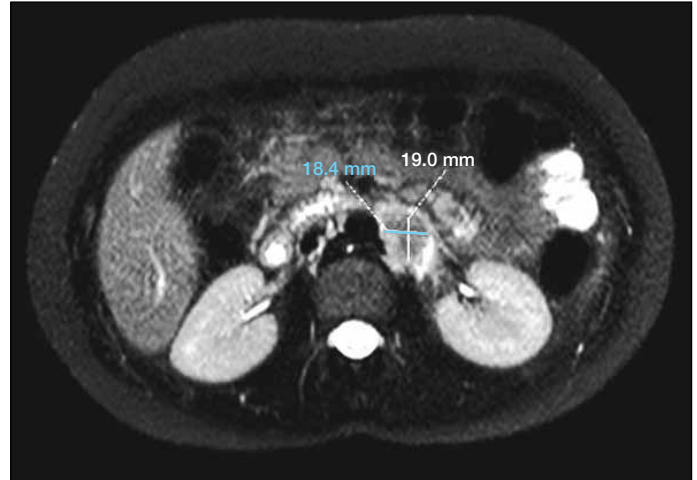
TARTIŞMA

Çocukluk çağında lenf nodu büyümesine sık rastlanılmaktadır. Sadece bir lenf ve drenaj bölgesini ilgilendiren lenf bezi büyümesinde lokal, komşu olmayan iki veya daha fazla bölgeyi ilgilendiren lenf bezi büyümesinde generalize lenfadenopatiden bahsedilir. Çoğu hastada ayrıntılı alınan anamnez ve fizik muayene ile uygun tanıya varılmaktadır (6).

Tanıyla giderken basitten komplekse doğru tetkikler istenilmelidir. Genel olarak tam kan sayımı, periferik yayma, ESH, laktat dehidrojenaz, viral seroloji gibi temel tetkikler yapılmalı ve sonrasındaki gerekli görülen durumlarda lenf nodu biopsisi yapılmalıdır. Lenf nodu biyopsi endikasyonları; lenf nodunun iki haftadan fazla büyümesi devam ediyorsa, 4-6 haftada lenf bezinde küçülme saptanmazsa, supraklavikular lenfadenopati veya mediastinal kitle varlığı ve kilo kaybı, ateş, gece terlemesi, organomegali gibi anormal klinik bulguların varlığıdır (6). Genel olarak lenfadenopati nedenleri arasında enfeksiyon hastalıkları,

bağ dokusu hastalıkları, malign hastalıklar, hipersensitivite durumları, aşılarda depo hastalıkları, granümatöz hastalıklar sayılabilir. Ayrıca hiperimmünoglobülin D sendromu, PFAPA sendromu gibi periyodik ateş sendromları ve Kikuchi hastalığı da ayırıcı tanıda yer almaktadır (7,8). Olgumuzda başvuru öncesinde ve hastanede yattığı süre boyunca belirgin kilo kaybı ve ateşinin olması, abdominal MR incelemesinde lenfadenopatilerin paraaortik ve splenik hilüs gibi daha çok malign hastalıklarda görülen yerleşim yerlerinde olması ve saptanan lenfadenopatileri açıklayacak bir tablonun olmaması nedeniyle laparotomi ve eksizyonel biyopsi incelemesi yapılmıştır.

Ailevi Akdeniz Ateşi, tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, eklem şişliği ve göğüs ağrısı ile karakterizedir. Bulgular hastaların %90'ında 20 yaşından önce, %60'ında 10 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (9). Tekrarlayan ateş atakları, tek bulgu olabileceği gibi olguların %90'ında karın ağrısı, %75'inde eklem tutulumu, %45'inde plevral tutulum ateşe eşlik edebilmektedir (10). Bunun yanında nadir bulgular olan tekrarlayan ürtiker



Şekil 1: Aksiyal kesit batın MR incelemesinde lenf nodunun görünümü (işaretili).



Şekil 2: Koronal kesit batın MR incelemesinde lenf nodunun görünümü (ok ile işaretli).

atakları, göz tutulumu ve aseptik menenjit atakları da bildirilmiştir (11-13). Karın ağrısı atakları, %30-40 hastada apendektomi ile sonuçlanan akut batın tablosunu taklit edebilmektedir (14). Literatürde, Aharoni ve ark.'nın (15) AAA hastalarında atak sırasında yapılan batın görüntülemelerinde asit, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati, fokal peritonit, peritoneal kistler tespit edilen çalışması bulunmaktadır. AAA hastalarının atak sırasında akut batın ön tanısıyla yapılan cerrahi uygulamalar sırasında alınan peritoneal sıvı incelemelerinde steril, fibrin ve polimorfonükleer hücreler içeren eksudatif sıvı gösterilmiştir (15). Zissin ve ark.'nın (16) yaptığı diğer bir çalışmada ise 17 AAA tanılı hastanın 6'sında atak sırasında çekilen bilgisayarlı tomografi incelemelerinde mezenterik lenfadenopati tespit edilmiştir.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında MEFV mutasyonları sonucu defektif pirin proteini üretilmektedir. Defektif pirin proteini inflamasyonun en önemli sitokini olan IL-1 üretimini baskılayamamaktadır. Kontrolsüz IL-1 üretimi sonucu oluşan inflamasyon tüm klinik bulgulara ve akut faz proteinlerinin yüksekliğine neden olmaktadır (17).

Olgumuz aralıklı ateş ve kilo kaybı nedeniyle tetkik edilmiş olup yapılan incelemelerde batın içinde lenfadenopati tespit edilmiştir. Malignite dışlanması amacıyla yapılan eksizyonel biopsinin patolojik incelemesi reaktif lenfadenopati olarak yorumlanmıştır. Takibi sırasında her iki dizde artrit gelişmesi ve daha öncesinde tipik bir düzen göstermese de tekrarlayan karın ağrısı, ateş şikayetlerinin de olması nedeniyle AAA düşünülen hastanın MEFV gen analizinde homozigot M694V mutasyonu saptanmıştır. Kolşisin tedavisi ile olgumuzun klinik ve laboratuvar bulgularında dramatik düzelme olmuştur.

Sonuç olarak, çocukluk çağında uzamış ateş ve kilo kaybı ile gelen ve batın içinde lenfadenopati saptanan hastalarda ayırıcı tanıda malignite yanında otoinflamatuvar hastalıklar da düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1447-53.
2. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: New phenotypes. *Autoimmun Rev* 2012;12:31-7
3. Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patient with familial mediterranean fever: Evidence for mutation independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:67-72
4. 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* 2005;84:1-11
5. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287:1302.
6. Ayata A. Çocukluk çağında lenfadenopatiler. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;11:26-29
7. Çiftçi E, Özdemir H, İncesoy S, İnce E, Doğru Ü. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit (PFAPA) sendromlu bir olgu. *Türk Pediatri Arşivi* 2004;39:36-40.
8. Genç B. Çocukluk çağında lenfadenopatilere yaklaşım. *Journal of Current Pediatrics* 2014;1:6-12
9. Tamir N, Langevitz P, Zemer D, Pras E, Shinar Y, Padeh S, et al. Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): A subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *Am J Med Genet* 1999;87:30-5
10. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever-a review. *Genet Med* 2011;13:487-89
11. Alonso R, Cisteró-Bahima A, Enrique E, San Miguel-Moncin MM. Recurrent urticaria as a rare manifestation of familial Mediterranean fever. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:60-1.
12. Yazici H, Pazarlı H. Eye involvement in a patient with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1982;9:644
13. Karachaliou I, Karachalios G, Charalabopoulos A, Charalabopoulos K. Meningitis associated with familial Mediterranean fever. *Int J Clin Pract Suppl* 2005;147:60-1.
14. Kasifoglu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 2009;48:523-6.
15. Aharoni D, Hiller N, Hadas-Halpern I. Familial Mediterranean fever: Abdominal imaging findings in 139 patients and review of the literature. *Abdom Imaging* 2000;25:297-300.
16. Zissin R, Rathaus V, Gayer G, Shapiro-Feinberg M, Hertz M. CT findings in patients with familial Mediterranean fever during an acute abdominal attack. *Br J Radiol* 2003;76:22-5.
17. Gattorno M, Martini A. Beyond the NLRP3 inflammasome: Autoinflammatory diseases reach adolescence. *Arthritis Rheum* 2013;65:1137-47.