

Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Çocuklarda Uzamış Febril Miyalji Sendromu

Protracted Febrile Myalgia Syndrome in Children with Familial Mediterranean Fever

Tuba Kurt, Fatma Aydın, Nilufer Tekgöz, Müge Sezer, Zahide Ekici Tekin, Elif Çelikel, Cüneyt Karagöl, Serkan Coşkun, Banu Çelikel Acar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Pediatrik Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye,

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş, serozit ve sinovit atakları ile karakterize en sık görülen tek gen kalıtmı otoinflamatuar hastalıktır. Uzamış febril miyalji sendromu (UFMS) AAA ilişkili nadir görülen ateş, miyalji, normal kas enzimleri ile karakterize hastalıktır. Bu çalışmada UFMS gelişen hastaların klinik, demografik özellikleri ve tedavi yaklaşımlarının sunulması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Eylül 2014-Mayıs 2019 yılları arasında hastanemizin çocuk romatoloji kliniğinde AAA tanısı ile izlenen 450 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. UFMS tanısı alan hastaların klinik, demografik, laboratuvar ve genetik verileri kaydedildi.

BULGULAR: 450 (262 K/189 E) AAA hastasının 10'unda (%2,2) UFMS gelişti. Hastaların ortalama tanı yaşı 9 (6-14,1) yılı. Hastaların tümünde ateş ve miyalji varken, altı hastada karın ağrısı, sekiz hastada artralji, iki hastada palpabl purpura mevcuttu. Ateş süresi ortalama 7 (4-14) gündü. Tanıya kadar geçen süre ortalama 19±11,69 gündü. On UFMS hastasının üçü bu dönemde AAA tanısı aldı. Dört hastaya 2 mg/kg/gün dozunda oral prednizolon, iki hastaya üç gün pulse metilprednizolon (30 mg/kg/gün, maksimum 1 gr/gün) sonrası 2 mg/kg/gün dozunda oral prednizolon, dört hastaya non-steroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) tedavisi verildi. Kortikosteroid ve NSAİİ tedavisi ile ortalama tedaviye yanıt süreleri sırasıyla 3,3±3,32 ve 9,2±4,34 gündü (p=0,038). Kortikosteroid ve NSAİİ ile tam düzelmeye sağlandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Uzamış febril miyalji sendromu nadir görülen AAA ilişkili vaskülitik hastalıktır. M694V mutasyonu ile güçlü bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. AAA'nın ilk bulgusu olarak karşımıza gelebilir. Ateş, miyalji, karın ve eklem ağrısı en sık görülen bulgularken vaskülitik döküntü, kas güçsüzlüğü daha nadir görülen bulgulardır. Kortikosteroid ve NSAİİ ile sıklıkla tam düzelmeye sağlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: ailevi akdeniz ateşi, uzamış febril miyalji sendromu, tedavi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Familial Mediterranean fever (FMF) is the most common single gene inherited autoinflammatory disease characterized by recurrent fever, serositis and synovitis attacks. Protracted febrile myalgia syndrome (PFMS) is a rare FMF-related disease characterized by fever, myalgia, and normal muscle enzymes. The aim of this study is to present the clinical, demographic characteristics and treatment approaches of patients with PFMS.

METHODS: The files of 450 patients who were followed up in our hospital's pediatric rheumatology department with a diagnosis of FMF between September 2014 and May 2019 were retrospectively reviewed. Clinical, demographic, laboratory and genetic data of patients diagnosed with PFMS were recorded.

RESULTS: PFMS developed in 10 (2.2%) of 450 (262 F/189 M) FMF patients. The median age of diagnosis was 9 (6-14.1) years. All patients had fever and myalgia, six patients had abdominal pain, eight patients had arthralgia, and two patients had palpable purpura. The median duration of fever was 7 (4-14) days. The mean time until diagnosis was 19±11.69 days. Three of ten PFMS patients were diagnosed with FMF during this period. Oral prednisolone at a dose of 2 mg/kg/day in four patients, oral prednisolone at a dose of 2 mg/kg/day after three days of pulse methylprednisolone (30 mg/kg/day, maximum 1 g/day) in two patients, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) treatment were received. The mean duration of response to corticosteroid and NSAIDs treatment was 3.3±3.32 and 9.2±4.34 days, respectively (p=0.038). Complete recovery was achieved with corticosteroids and NSAIDs.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Prolonged febrile myalgia syndrome is a rare FMF-related vasculitic disease. It is known to have a strong association with the M694V mutation. It may appear as the first finding of FMF. Fever, myalgia, abdominal and joint pain are the most common findings, vasculitic rash and muscle weakness are less common findings. Complete improvement is often achieved with corticosteroids and NSAIDs.

Keywords: Familial Mediterranean fever, protracted febrile myalgia syndrome, treatment

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Tuba Kurt

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Pediatrik Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

E-mail: drtubakurt@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 19.10.2020

Kabul Tarihi: 08.03.2021

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş, serozit ve sinovit atakları ile karakterize, en sık görülen tek gen kalıtmı (monogenic) otoinflatuar hastalıktır (1-2). Türkler, Araplar, Ermeniler, Askenazi olmayan Yahudiler gibi Akdeniz kuşağındaki toplumlarda oldukça sık görülen bu hastalık, 16. kromozomda bulunan MEFV genindeki mutasyonlar sonucu oluşur ve otozomal resesif kalıtmıdır (3). On ekzondan oluşan MEFV genindeki 10. ekzon mutasyonları daha sık görülmektedir. MEFV geni inflamasyonla ilişkili pyrin proteinini kodlar. Nötrofiller, monositler, eozinofiller ve fibroblastlarda üretilen pyrin proteini doğal immün yanıtın regülasyonu ve inflamasyonun baskılanmasında önemli rol oynar. Bu gendeki fonksiyon kazanım mutasyonu, pyrin proteinin fonksiyon bozukluğuna neden olarak doğal immün sistemin aşırı aktivasyonuna, inflamazomun aktivasyonuna ve IL-1'in aşırı üretimine yol açmaktadır (4). M694V homozigot mutasyonunun amiloidoz, vaskulit, artrit ve miyalji ile güçlü ilişkisi olduğu bilinmektedir (5). AAA ilişkili vaskülitlerin patogenezi tam olarak bilinmese de vaskülit gelişen AAA hastalarında IL-1 β , IL-6, IFN- γ gibi proinflatuar sitokinlerin artmış olduğu gösterilmiştir. Bu sitokinler endotelial disfonksiyona, endotelial hasara, arteriyel duvarda lökosit infiltrasyonuna ve fibrinoid nekroza neden olur (6,7). Enfeksiyonlar ve genetik faktörler de katkıda bulunmaktadır. AAA ile Henoch-Schönlein purpurası (HSP), Behçet hastalığı, poliarteritis nodosa (PAN) gibi vaskülitler sık görülmektedir (8).

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında miyalji oldukça sıktır. Bu miyalji, daha çok alt ekstremitelerde egzersiz sonrası olan ve birkaç günde kendiliğinden düzelmeye karakterizedir (9). Kas tutulumunun diğer bir şekli ise uzamış febril miyalji sendromudur (UFMS). Bu sendromun nadir görülen AAA ilişkili vaskülit olabileceği düşünülmektedir (10). Beş günü geçen ateş, yaygın kas, eklem ve karın ağrısı, yüksek akut faz göstergeleri (AFG), normal serum kreatin kinaz (CK) ve elektromyografi (EMG) ile karakterizedir. Kortikosteroidlere ve non-steroid anti-inflatuar ilaçlara (NSAİİ) iyi yanıt vermektedir, ancak hastaların bir kısmında yüksek doz kortikosteroid ve interlökin-1 (IL-1) antagonistlerinin (anakinra, canakinumab) kullanımı gerekebilir (11,12).

Çocukluk döneminde UFMS daha nadir görülmekte ve tanı süresi uzayabilmektedir. Bu nedenle bu çalışmada çocukluk döneminde UFMS tanısı alan hastaların klinik, demografik ve tedavi yaklaşımlarını sunmayı amaçladık.

METOD

Eylül 2014-Mayıs 2019 yılları arasında hastanemizin çocuk romatoloji kliniğinde AAA tanısı ile izlenen 450 hastanın dosyası geriye dönük incelendi ve UFMS tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, semptomları ve UFMS tanısı konulana kadar geçen süre, MEFV gen analizi, kolşisin dozu, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), lökosit sayısı, risk faktörleri, uygulanan tedaviler geriye dönük değerlendirildi. UFMS tanısı ateş, yüksek AFG, normal serum kas enzimleri ve en az 5 gün süren şiddetli miyalji ile konuldu (13). AAA tanısı ile izlenen ve UFMS düşünülen ancak takibinde PAN tanısı konulan bir hasta çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışma için etik kurul onayı alınmıştır (E1-20-1114).

İstatistik

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi için Statistical Package for social sciences (SPSS) software 22.0 sürümü kullanıldı. Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadıkları Kolmogorov-Simirnov/Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Tanımlayıcı istatistik kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile sürekli değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) ve ortalama (ort) (standart sapma) ile sunuldu. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Fisher's exact test kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki farklılıklar, bağımlı örnekler için parametrik olmayan Wilcoxon test kullanılarak karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi <0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya 450 AAA (262 K/189 E) hastası dahil edildi. Ortalama tanı yaşı 7,19 \pm 3,64 yıldır. Tüm hastalar uygun dozda kolşisin tedavisi almıştı (0,04 \pm 0,06 mg/kg/gün). Ataklarda sırasıyla en sık ateş (%95), karın ağrısı (86), artralji (%62) ve göğüs ağrısı (%32) mevcuttu. Hastaların 10'unda (%2,2) UFMS gelişti. UFMS gelişen hastaların ortanca yaşı 9 yıldır (6-14,1).

Hastaların dördünde M694V homozigot, dördünde M694V heterozigot ve ikisinde M694V/M680I mutasyon mevcuttu. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1’de verilmiştir.

Kolşisin dozu ortanca 0,037 (0,021-0,043) mg/kg/gün olan hastaların yıllık atak sayısı ortanca 3 (0-6) idi. AAA öncesinde ve sonrasında atak sıklığı yılda dörtten fazla olan hastalarda kolşisin dozunun yaşına ve kilosuna göre artırılması ile yıllık atak sayısı azaldı. Kolşisin dirençli AAA hastası yoktu. Bütün hastalarda ateş ve miyalji varken, altı hastada karın ağrısı, sekiz hastada artralji, iki hastada da palpabl purpura mevcuttu. Ateş süresi ortanca 7 (4-14) gün idi. Üç hasta bu dönemde AAA tanısı aldı. Bu üç hastanın öncesinde AAA ile uyumlu tekrarlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artrit atağı yoktu ve UFMS bu üç hastada AAA’nın ilk bulgusu idi. Tanıya kadar geçen süre ort 19±11,69 gündü. Hastaların ortanca lökosit sayısı 13,200 (8,500-20,300) /mm³, ESH 77 (31-125) mm/saat, CRP 11,3 (4-17,7) mg/dL’di. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile serum kas enzim düzeyleri normaldi. Enfeksiyonlar, malign hastalıklar ve diğer romatolojik hastalıklar hastaların tamamında muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile dışlandı.

İki hastanın alt ekstremitesinde palpabl purpura mevcuttu. Bu hastalarda hipertansiyon yoktu ve idrar tetkikinde hematüri ve/veya proteinüri saptanmadı. Ayrıca bu hastaların cilt biyopsisinde HSP ile uyumlu lökositoklastik vaskülit, IgA birikimi, arterlerde nekrotizan vaskülit saptanmadı. Serolojik olarak ANCA testleri negatifti.

Dört hastaya 2 mg/kg/gün dozunda oral prednizolon, iki hastaya üç gün pulse metilprednizolon (PMP, 30 mg/kg/gün, maksimum 1 gr/gün) sonrası 2 mg/kg/gün dozunda oral prednizolon, dört hastaya NSAİİ tedavisi verildi. PMP verilen bir hastaya (hasta no. 10) UFMS öncesinde HSP’nin gastrointestinal tutulumu nedeniyle kortikosteroid tedavisi uygulanmıştı. Bu hastada kortikosteroid tedavisinin azaltma döneminde uzamış ateş, miyalji ve yaygın eklem ağrısı gelişti. Akut faz göstergeleri yüksekti. PAN açısından yapılan kas biyopsisinde nekrotizan vaskülit saptanmadı. EMG’de miyopati/nöropati tespit edilmedi. AAA tanısı ile izlenen bu hastaya UFMS tanısı kondu. Kortikosteroid tedavisi alınırken

UFMS gelişmesi nedeniyle PMP tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası iyi klinik yanıt alınan hastada kortikosteroid tedavisi azaltılarak kesildi. Hasta uygun doz kolşisin ile ataksız izlenmektedir. PMP verilen diğer hastanın (hasta no. 6) UFMS öncesinde AAA tanısı yoktu. Proksimal kas güçsüzlüğü ve yaygın miyaljisi mevcuttu. AFG yüksek, kas enzimleri normaldi (CK 36 U/L, LDH 150 U/L). Ayrıcı tanıda ön planda proksimal kas güçsüzlüğü olması nedeniyle juvenil dermatomyozit düşünüldü. Ancak dermatomyozite özgü gotttron papülleri, heliotrop döküntü gibi deri bulguları yoktu. Hastanın proksimal kas magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG), kaslarda polimiyozitle uyumlu şekilde yamasal tarzda kontrast tutulumu izlendi. Cilt bulgularının olmaması nedeniyle yapılan kas biyopsisinde dermatomyozitle uyumlu bulgu saptanmadı. Klinik seyirin atipik ve ağır seyretmesi nedeniyle PMP tedavisi uygulandı. Tedavinin üçüncü gününde miyalji ve kas güçsüzlüğü geriledi. Kortikosteroid tedavisi azaltılarak kesildi. Takipte M694V heterozigot mutasyon tespit edildi. Tedaviye kolşisin eklendi. AAA tanısı sonrasında karın ağrısı ve ateşin eşlik ettiği atakların olması nedeniyle kolşisin dozu kilosuna göre düzenlendi (0,06 mg/kg/gün). Bu dozda kolşisin ile ataksız takip edilmektedir.

Tedavi sonrası birinci hafta ortanca ESH 35 (12-119) mm/sa ve CRP 1,27 (0,18-21) mg/dL idi. Tedavi sonrası AFG’lerinde anlamlı düzelme izlendi (p=0,049, p=0,006). Sistemik kortikosteroid tedavisi ve NSAİİ tedavisi uygulanan hastaların ortalama tedaviye yanıt süreleri sırasıyla 3,3±3,32 ve 9,2±4,34 gündü (p=0,038). Tüm hastalarda tam düzelme sağlandı, ek tedavi ihtiyaçları olmadı. Hastaların ortalama tedavi süresi 2,25±1,64 aydı. Kortikosteroid tedavisi 6-8 hafta içinde azaltılarak kesildi. Kliniği atipik olan iki hastada (6-10) kortikosteroid dozu daha uzun sürede kesildi. NSAİİ alan hastalar ise tanı sonrası ilk 4 hafta düzenli tedavi alınırken sonrasında ihtiyaç halinde tedavi almaya devam etti.

Tablo 1: Uzamış febril miyalji sendromu tanılı hastaların demografik ve klinik bulguları

Hasta No	Yaş/Cinsiyet	MEFV gen	Klinik bulgular	Tanıya kadar geçen süre/gün	Tedavi
1	10 yıl/K	M694V heterozigot	Ateş, eklem ağrısı, miyalji	10	2 mg/kg/gün prednizolon
2	9 yıl 6 ay/E	M694V homozigot	Ateş, eklem ağrısı, miyalji, karın ağrısı	14	NSAİİ
3	7 yıl 9 ay/E	M694V heterozigot	Ateş, eklem ağrısı, miyalji, karın ağrısı	28	2 mg/kg/gün prednizolon
4	14 yıl 2 ay/K	M694V homozigot	Ateş, miyalji, karın ağrısı	42	NSAİİ
5	13 yıl 6 ay/K	M694V heterozigot	Ateş, miyalji	28	NSAİİ
6	9 yıl/E	M694V heterozigot	Ateş, eklem ağrısı, miyalji	28	PMP, 2 mg/kg/gün prednizolon
7	6 yıl/E	M694V homozigot	Ateş, eklem ağrısı, miyalji, karın ağrısı	7	2 mg/kg/gün prednizolon
8	8 yıl 5 ay/K	M694V homozigot	Ateş, Eklem ağrısı, miyalji, palpabl purpura	12	NSAİİ
9	7 yıl/E	M694V/M680I	Ateş, Eklem ağrısı, miyalji, karın ağrısı	7	2 mg/kg/gün prednizolon
10	9 yıl/K	M694V/M680I	Ateş, eklem ağrısı, karın ağrısı, miyalji, palpabl purpura	15	PMP, 2 mg/kg/gün prednizolon

K: kız, E: erkek, MEFV: Mediterranean Fever gene, NSAİİ: non-steroid anti-inflamatuar ilaç, PMP: pulse metilprednizolon

TARTIŞMA

Uzamış febril miyalji sendromu, ateş, miyalji, eklem ağrısı, karın ağrısı, yüksek AFG ve normal serum kas enzimleri ile karakterize AAA ilişkili hastalıktır. Çalışmamızda UFMS ile komplike olan AAA hastalarının klinik, genetik, demografik özelliklerini ve tedavi yaklaşımlarını değerlendirdik. Hastaların %10'u UFMS ile komplike oldu. Hastaların tamamında ateş ve miyalji mevcuttu. İki hastada palpabl purpura gelişti. On hastanın üçünde (%33) daha öncesinde AAA ile uyumlu klinik yoktu ve UFMS AAA'nın ilk bulgusuydu.

Ailevi Akdeniz ateşi, periyodik ateş sendromları içinde en sık görülen, kendi kendini sınırlayan tekrarlayan ateş, erizipel benzeri eritem, serözit (peritonit, plevrit, artrit) atakları ile karakterize monogenik kalıtmalı hastalıktır (1, 14). AAA'da diğer romatolojik ve HSP, PAN gibi vaskülitik hastalıklar normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (5). Uzamış febril miyalji sendromunun histopatolojik kanıtlar yetersiz olsa da AAA ilişkili vaskülit olabileceği düşünülmektedir (15). Sıklık %0,5-11 arasında değişmektedir. Çocukluk döneminde sıklık tam bilinmemektedir. Çalışmamızda ise UFMS sıklığı %2,2'dir. Etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak streptokok enfeksiyonlarının NLRP3 inflamazomunu aktive ederek UFMS'yi tetiklediği öne sürülmüştür (16). Çalışmamızda tetikleyici herhangi bir ajan yoktu.

Fenotip-genotip üzerine yapılan çalışmalar, M694V mutasyonu ile UFMS arasında güçlü ilişki olduğunu göstermektedir (15). Ancak literatürde M680I, V726A gibi diğer mutasyonlarla da vaka bildirimleri mevcuttur (17). Bodur ve ark (18), 979 hasta içeren çalışmasında hastaların %4,3'ünde UFMS geliştiğini ve farklı gen gruplarında görülme sıklığında farklılık olmadığını bildirmiştir (18). Yakın zamanda Endo ve ark (19), heterozigot 2. ekzon mutasyonu olan 'L110P7E148Q/G304R' ve öncesinde AAA tanısı olmayan geç başlangıçlı bir AAA olgusunda UFMS bildirdi. Bu vakada, ikinci ekzon mutasyonuna sahip hastalarda gelişen UFMS'nin daha hafif seyrettiği ve uygun doz kolşisin ile iyi klinik yanıt alındığı vurgulanmıştır (19). Çalışmamızda tüm hastalarda M694V mutasyonu mevcuttu. 10. ekzondaki diğer mutasyonlardan ve 10. ekson harici mutasyona sahip olan UFMS hastasının olmaması nedeniyle farklı ekzona sahip UFMS arasındaki klinik özellikler karşılaştırılamamıştır.

Uzamış febril miyalji sendromunun tanısı klinik bulgulara dayanmaktadır. Ancak, uzamış febril miyalji AAA'nın ilk klinik bulgusu olabilmektedir (11). UFMS gelişen hastaların %33'ünde, UFMS AAA'nın ilk bulgusu olarak saptanmıştır. Uzamış ateş, miyalji gibi semptomu olan hastalarda enfeksiyonlar, maligniteler ve diğer vaskülitik hastalıklarla birlikte AAA ayırıcı tanılar içinde bulundurulmalıdır. Tanı için spesifik laboratuvar

testi ve görüntüleme yoktur. Ancak kas MRG tanı için faydalı olabilir. MRG'de fasiada kalınlaşmanın ve kas ödeminin tespit edildiği vaka bildirimleri mevcuttur (20). Ancak bu bulgu inflamatuvar miyopatiler, PAN gibi otoinflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda da olabileceği için hastayı kliniği ile değerlendirmek önemlidir. Ateş, proksimal kas güçsüzlüğü ve miyaljisi olan bir hastamızda (hasta 6) öncelikli olarak juvenil dermatomyozit düşünüldü. Bu hastanın kas enzimleri normaldi ve öncesinde AAA tanısı yoktu. Dermatomyozite özgü döküntülerinin olmaması ve kas enzimlerinin normal olması nedeniyle hastaya kas biyopsisi ve kas MRG değerlendirmesi yapıldı. Kas biyopsisinde dermatomyozit için spesifik olmayan kas ödemi mevcuttu ve MRG'de fasiitten ziyade kas tutulumu ön plandaydı. Kortikosteroid tedavisine iyi klinik yanıt gözlenen bu hastada M694V heterozigot mutasyon tespit edildi ve tedavisine kolşisin eklendi. AAA'nın klinik bulguları UFMS sonrasında gelişti. Bu hastamızda olduğu gibi UFMS tanısında klinik, fizik bakı ve laboratuvar bulguları oldukça önemlidir ve hastalıklara özgü belirtilere dikkatle bakılmalıdır. Biyopsi, ileri görüntüleme tetkikleri (USG, MRG, bilgisayarlı tomografi (BT) angiografi) ayırıcı tanıda oldukça faydalıdır.

IgA vaskülitisi benzeri vaskülitik döküntüler UFMS'de nadir de olsa görülebilmektedir. İki hastamızda alt ekstremitelerde palpabl purpura mevcuttu. Ayrıca döküntü, karın ağrısı ve artriti olan bir hastamıza (hasta10) HSP tanısı kondu. Kortikosteroid tedavisi alırken bu hastamızda ateş, miyalji ve karın ağrısı gelişmesi nedeniyle öncelikle PAN düşünüldü. Abdominal ve toraks BT anjiografi görüntülemesi normaldi ve kas biyopsisinde nekrotizan vaskülit saptanmadı. Olası tanılar dışlandıktan sonra hastaya UFMS tanısı kondu ve kortikosteroid tedavisi düzenlendi. Literatürde HSP ile UFMS'nin birlikte olduğu vaka bildirimleri yoktur. Özellikle purpurik döküntü varlığında vaskülitik hastalıklarla birlikte UFMS de ön planda düşünülmelidir.

Çalışmamızdaki UFMS hastalarının tümünde tanı anında ateş vardı. Uzamış ateş tanı için her ne kadar gerekli olsa da yakın zamanda bir çalışmada, UFMS vaka serisinde, hastaların %29'unda ateşin eşlik etmediği bildirilmiştir (11). Aynı zamanda bu çalışmada 15 hastanın %93'ünde M694V mutasyonu, tüm hastalarda yaygın miyalji ve AFG

yüksekliği varken ateşin hastaların %71'inde olduğu bildirilmiştir (11). Bu nedenle özellikle M694V mutasyonu olan ve AAA tanısı ile takip edilen hastalarda egzersizle ilişkili olmadığı düşünülen miyalji ve yüksek AFG varsa ateş olmasa bile UFMS ayırıcı tanıda yer almalıdır.

Uzamış febril miyalji sendromu için genel bir tedavi yaklaşımı halen yoktur. Hafif vakalarda NSAİİ ve kortikosteroidler kullanılmaktadır fakat, yapılan çalışmalarda NSAİİ ve kortikosteroidlerin tedavi yanıtında farklılık olmadığı bildirilmiştir (11). Çalışmamızda sadece kortikosteroid alan ve NSAİİ alan hastalar mevcuttu. Her iki tedavi seçeneğinde de klinik yanıt vardı. Ancak kortikosteroid ile tedavi edilen hasta grubunda klinik yanıt süresi daha kısa iken, sadece NSAİİ ile tedavi edilen hasta grubunda klinik yanıt süresi daha uzundu. Kortikosteroid tedavisinde sıklıkla tercih edilen doz 1-2 mg/kg/gündür. Bununla birlikte tedaviye dirençli hastalarda pulse metilprednizolon (30 mg/kg, max 1gr) diğer bir tedavi seçeneğidir. Çalışmamızda kliniği atipik ve ciddi seyirli olan iki hastaya PMP tedavisi uygulandı. İki hastada da klinik yanıt iyiydi. PMP ve 2 mg/kg/gün prednizolon hastalar arasında klinik yanıt açısından fark yoktu. Rom ve ark (20), 8 çocuk hastada 10 mg/kg metilprednizolon minipulse tedavisi ile daha az toksisiteyle birlikte benzer etkinlik sağlamıştır (21). Nadiren de olsa steroide yanıtız vakalar olabilmektedir. Hastalığın patogenezinde aşırı IL-1 üretimi olması nedeniyle IL-1 antagonistlerinin tedavide faydalı olabileceği düşünülmektedir (22). Yakın zamanda birkaç çalışmada, steroide dirençli UFMS vakasında anakinra ile iyi klinik yanıt alındığı bildirilmiştir (23-24).

Sonuçta, uzamış febril miyalji sendromu, nadir görülen AAA ilişkili vaskülitik bir hastalıktır. UFMS'u tanısı konulan hastaların %30'unda bu klinik tablonun AAA'nin ilk bulgusu olduğu görülmektedir. Uzamış ateş ve miyalji varlığında UFMS da düşünülmelidir. Tedavi için görüş birliği olmamakla birlikte çoğu hasta kortikosteroidlere duyarlıdır. Hastaların küçük bir kısmında kortikosteroidlere yanıt alınmamaktadır. Steroid dirençli vakalarda IL-1 antagonistlerinin tedavide kullanılabileceği akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Shahbaznejad L, Raeeskarami SR, Assari R, Shakoori A, Azhideh H, Aghighi Y, et al. Familial mediterranean gene (MEFV) mutation in parents of children with familial mediterranean fever: what are the exceptions? *Int J Inflam*. 2018;1902791.
2. Güncan S, Bilge NŞ, Cansu DÜ, Kaşifoğlu T, Korkmaz C. The role of MEFV mutations in the concurrent disorders observed in patients with familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol*. 3:118–121.
3. Barron KS, Kastner DL. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsey CB, Wedderburn LR, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 609–26.
4. Repa A, Bertias GK, Petraki E, Choulaki C, Vassou D, Kambas K. Dysregulated production of interleukin-1 β upon activation of the NLRP3 inflammasome in patients with familial Mediterranean fever. *Hum Immunol*. 2015 Jul;76(7):488-95.
5. Jain A, Misra DP, Sharma A, Wakhlu A, Agarwal V, Negi VS. Vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):13-24.
6. Freire Ade L, Bertelo MB, de Pinho AJ Jr et al. Increased serum levels of Interleukin-8 in poliarteritis nodosa and Behçet's disease. *Clin rheumatol*. 2004; 23:203-205.
7. Del Vecchio DC, Penza R, Altomare M et al. Cytokine pattern and endothelium damage markers in Henoch-Schönlein Purpura. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2008; 30:623-629.
8. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schonlein purpura. *J Pediatr*. 2003;143, 658–61.
9. Endo Y, Koga T, Ishida M, Fujita Y, Tsuji S, Takatani A, et al. Musculoskeletal manifestations occur predominantly in patients with later-onset familial Mediterranean fever: Data from a multicenter, prospective national cohort study in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2018 Nov 20;20(1):257.
10. Kotevoglou N, Sahin F, Ozkiris SO, Bankaoglu M, Sakiz D, Kuran B. Protracted febrile myalgia of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4 Suppl 34): S69-70.
11. Kaplan E, Mukamel M, Barash J, Brik R, Padeh S, Berkun Y, et al. Protracted febrile myalgia in children and young adults with familial Mediterranean fever: analysis of 15 patients and suggested criteria for working diagnosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25(4 Suppl 45): S114-7.
12. Mercan R, Turan A, Bitik B, Tufan A, Haznedaroglu S, Goker B. Rapid resolution of protracted febrile myalgia syndrome with anakinra: report of two cases. *Mod Rheumatol*. 2016; 26:458–459.
13. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1994; 21(9):1708–9.
14. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunko-lade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999; 97:133–44.
15. Costa A, Gupta R, Signorino G et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by group B streptococci. *J Immunol*. 2012; 188:1953–60.
16. Sidi G, Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Pras M, Pras E. Protracted febrile myalgia of familial Mediterranean fever. Mutation analysis and clinical correlations. *Scand J Rheumatol*. 29: 174-176, 2000.
17. Tufan G, Demir S. Uncommon clinical pattern of FMF: protracted febrile myalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2010; 30:1089–90.
18. Bodur H, Yurdakul FG, Çay HF, Uçar Ü, Keskin Y ve ark. Familial mediterranean fever: assessment of clinical manifestations, pregnancy, genetic mutational analyses, and disease severity in a national cohort. *Rheumatol Int*. 2020 Jan;40(1):29-40.
19. Endo Y, Koga T, Furukawa K, Sumiyoshi R, Ichinose K, Kawakami A. Late-onset protracted febrile myalgia syndrome successfully treated with colchicine owing to heterozygous MEFV exon 2 variants. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 121(6):166
20. Fujikawa K, Migita K, Tsukada T, Kawakami A, Eguchi K. Protracted febrile myalgia syndrome in a Japanese patient with fasciitis detected on MRI. *Intern Med*. 2014;53(24):2817-9.
21. Rom E, Amariljo G, Levinski Y, Bilavsky E, Goldberg O, Amir J, Harel L. Protracted febrile myalgia syndrome treated with pulse corticosteroids. *Semin Arthritis Rheum*. 2017; 47:897–89.
22. Gül A, Ozdogan H, Erer B, Ugurlu S, Kasapcopur O, Davis N, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17:243.
23. Mercan R, Turan A, Bitik B, Tufan A, Haznedaroglu S, Goker B. Rapid resolution of protracted febrile myalgia syndrome with anakinra: report of two cases. *Mod Rheumatol*. 2016; 26:458–459.
24. Yıldırım DG, Bakkaloglu SA, Buyan N. Protracted febrile myalgia as a challenging manifestation of familial Mediterranean fever: case-based review. *Rheumatol Int*. 2019;39(1):147-152.