

FARKLI KLİNİK BULGULAR VE AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ: İki Olgu

TWO CASE WITH DIFFERENT CLINICAL FINDINGS:
FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER (FMF)

Hüseyin GÜLEN
İpek AKİL
Ayşe ŞİMŞEK

ÖZET

5 yaşındaki erkek hasta tekrarlayan karın ağrıları ile incelenirken H. Piloni saptanmış, ardından yumuşak doku şişlikleri ve ateş gelişmesi üzerine Ailevi Akdeniz Ateş'i (AAA) düşünülmüştür. İkinci olgu 15 yaşındaki erkek, Henoch Schönlein vaskülitini tanı ile steroid tedavisi alırken klinik tablonun inat etmesi karşısında AAA düşünülmüştür. Her iki olguda da uygulanan kolşisine yanıt alınmış ve mutasyon analizi tanıyı doğrulamıştır.

Buradaki iki olgu, AAA'nin başka tanılarla tedavi edilen ateşli hastalarda düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Ailevi Akdeniz Ateş, Ayırıcı tanı, genetik analiz, Henoch-Schoenlein vaskülitini, Kolşisin

SUMMARY

5 years old boy with recurrent abdominal pain was diagnosed as H. Pylori infection. In follow-up, due to development of soft tissue swelling and fever, Familial Mediterranean Fever (FMF) was thought. Second case was a 15 years old boy who was thought to have FMF for persistence of clinical situation while taking steroid treatment with diagnosis of Henoch Schönlein vasculitis, and in both cases there was good response to colchicine and diagnosis was confirmed with mutation analysis.

These cases show that FMF should be considered in the differential diagnosis of febrile patients having treated for other diagnosis.

Keywords: Colchicine, Familial Mediterranean Fever, Differential diagnosis, Genetic analysis, Henoch-Schoenlein vasculitis.

Pediyatrik Hematoloji BD.

(Doç. Dr. H. Gülen)

Pediyatrik Nefroloji BD.

(Doç. Dr. İ. Akil)

Çocuk Sağlığı ve Hast. AD

(Arş. Gör. A. Şimşek)

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı MANİSA

Yazışma: Doç. Dr. H. Gülen

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateş (AAA) herediter periyodik ateş sendromlarının en sık ve en iyi bilineni olup otozomal resesif geçişli, tekrarlayan ateş yüksekliği ve poliserozit atakları ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık % 50'sinde aile öyküsü bulunmaktadır (1). İlk olarak 1945 yılında tanımlanmasına karşın 1972'de kolşisin tedavisi girmesinden sonra hastalığın prognozu değişmiştir (2,3,4). 1997'de AAA'dan sorumlu gen "MEFV" saptanmış ve 16. kromozomdaki bu gende 35'in üzerinde farklı mutasyon gösterilmiştir (5, 6).

AAA tekrarlayan ateş ve karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı nöbetleri, erizipele benzer eritemin eşlik edebildiği poliserozit atakları ile seyretmektedir. Ataklar tipik olarak 1-3 gün sürmesine karşın bazen bu süre düzensiz olabilmektedir. Ataklar sırasında genellikle akut faz reaktanlarında artış görülmektedir. Hastalığın en ciddi komplikasyonu ve prognozunu belirleyen AA tipi sekonder renal amiloidoz gelişimidir. Kolşisin kullanımı ile hastaların %95'inde tam veya kısmi klinik yanıt alınır. Kolşisin amiloidoz gelişimini önleyeceğinden klinik bulguların kolşisinle baskılanamadığı az sayıdaki hastada da mutlaka devam edilmelidir (1). AAA'nin tanısı klinik bulgular ve aile öyküsüne göre konulmaktadır. Farklı klinik bulguları olan olgularda genetik analizinin önemi daha da artmaktadır(1, 7).

Bu olgu sunumunda farklı klinik bulgular ile başvuran iki olgu sunularak hastalığın nadir de olsa klinik belirtilerinin çok karakteristik olmadığı veya başka hastalıklar ile birlikteliği sonucunda tanı gecikmelerine neden olabilen klinik durumlara dikkat çekilmek istenmiştir.

OLGU 1

Beş yaşında erkek hasta (BAD) karın ağrısı yakınmasıyla kliniğimize kabul edildi. Öyküsünden, son iki aydır karın ağrısının olduğu, birlikte zaman zaman ateş yüksekliğinin de olduğu öğrenildi. Bu nedenle dış merkezlerde parazit infestasyonu, idrar yolu infeksiyonu tanıları ile değişik tedaviler uygulandığı, son olarak karın bilgisayarlı tomografinin çekildiği öğrenildi. Fizik incelemesinde soluk görünümlü idi. Kan basıncı, kardiyak nabız, solunum sayısı ve vücut ısısı normal sınırlardaydı. Periumblikal bölgede yemekler ile ilişkisiz, çok şiddetli olmayan tekrarlayan

karakterde ağrı yakınmalı olgunun karında yaygın hassasiyet saptandı ancak defans yoktu. Karaciğer, dalak büyüklüğü saptanmadı. Diğer sistem bakıları olağandı. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik saptanmadı.

Laboratuvar bulgularından tam kan sayımında anemi (Hb 9.5 gr/dl, hematokriti %28.6) saptandı, lökosit sayısı 9200/mm³, trombosit 620.000/mm³ idi. Eritrosit sedimentasyon hızı 106 mm/s, CRP düzeyi 32 mg/dl ve fibrinojen düzeyi 400 mg/dl bulundu. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve idrar incelemesi olağan sınırlardaydı. ANA ve Anti ds-DNA negatif, C3 ve C4 normal sınırlarda saptandı. Karın ultrasonografisi normaldi. Hastanın *Helicobacter pylori*(HP) infeksiyonu açısından üre nefes testi pozitif bulundu. Klinik izleminde periumblikal bölgede tanımladığı, şiddetli olmayan karın ağrıları devam etmedi. Ancak daha sonraki günlerde alt ekstremitelerinde belirgin ağrıya birlikte sağ el sırtı, sol popliteal bölgede ödem, skrotal bölge, lomber bölge ve frontal bölgede hassasiyet gösteren ve birkaç gün süren yumuşak doku şişlikleri geliştirdi. Birlikte 40 °C'ye ulaşan ateş yükseklikleri oldu.

Bulgularının çok tipik olmasa da AAA ataklarına bağlı olabileceği düşünülerek AAA mutasyon analizi istendi ve kolşisin tedavisi 1 mg/gün dozda başlandı. Kolşisin tedavisi başlandıktan dört gün sonra ateş geriledi, ekstremitte ağrıları ve şişlikleri, frontal bölgedeki yer değiştiren şişlikleri kayboldu. Akut faz reaktanları normal düzeylere geriledi. Beraberinde HP infeksiyonu pozitif olması nedeni ile HP eradikasyon tedavisi verildi. Bir ay sonraki poliklinik kontrolünde klinik yakınması yoktu ve akut faz reaktanları normaldi. AAA moleküler genetik analizinde M694I ve M694V heterozigot mutasyonları saptandı.

OLGU 2

On beş yaşında erkek hasta(AOÇ), karın ağrısı ve diz eklemlerinde ağrı yakınmasıyla kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünden daha önce akut romatizmal ateş tanısı olarak aylık penisilin aldığı, sonrasında Henöch Schönlein vaskülit (HSV) tanısı ile hastaneye yatırılarak steroid tedavisi başlandığı öğrenildi. Steroid tedavisi almaktayken karın ağrısı ve bacaklarda ağrı yakınmaları tekrarlayan hasta yatırıldı. Fizik bakısında kan basıncı ve diğer yaşamsal bulguları olağandı. Karında yaygın duyarlılık, eklemlerde artrit bulgusu

yok ancak artraljiye bağlı hareket kısıtlılığı vardı. Laboratuvar tetkiklerinde hipokrom mikrositer anemi

(Hgb:10,5 gr/dl, Hct:%30,2, MCV: 63 fl) eritrosit sedimentasyon hızı 51 mm/s, CRP 200 mg/dl, fibrinojen 400 mg/dl, böbrek fonksiyon testleri olağan, karaciğer fonksiyon testleri ılımlı derecede yüksek bulundu (ALT 143 U/L, AST 157 U/L). Ayakta direkt karın grafisi, karın ultrasonografisi ve karın tomografisi tetkikleri olağandı. AST, ALT yüksekliği ve artrit, artralji açısından HBV, HCV, Brusella ve Salmonella serolojileri negatif bulundu, tam idrar analizi olağan ve ANA, Anti ds-DNA negatif, C3 ve C4 düzeyleri normaldi.

Hastanın steroid tedavisi almaktayken yakınmalarının devam etmesi, akut faz reaktanlarının yüksek olması ve öykünün derinleştirilmesi ile yaklaşık dört-beş yaşından beri ateş yüksekliği ve karın ağrılarının tekrarlanması ve kardeşinde de dönem dönem karın ağrısı ve eklem ağrısı yakınmalarının olması nedeniyle AAA olabileceği düşünülerek steroid tedavisi azaltılarak kesildi, kolşisin 1,5 mg/gün olarak başlandı. Genetik analiz sonucunda homozigot M694V mutasyonu saptandı. Hastanın kolşisin tedavisi ile akut faz reaktanlarında gerileme oldu, klinik bulgularında belirgin düzelme saptandı ve serozit atağı tekrarlamadı. Hastanın kardeşinde de M694V homozigot mutasyonu saptanarak kolşisin tedavisi başlandı.

TARTIŞMA

AAA tanısı klinik bulgular ve aile öyküsüne dayanarak konur. Nadiren farklı klinik bulgular (silik klinik belirtiler, uzamış ataklar, başka bir hastalık ile birliktelik vb.) ile karşımıza çıkabilmekte ve tanıda gecikmelere neden olabilmektedir.

Ailevi Akdeniz ateşinin patogenezi hakkında birçok hipotez ileri sürülmüştür. Ancak MEFV geninin bulunması ile patofizyolojik çalışmalar bu gen ürünün moleküler ve hücresel rolü üzerinde yoğunlaşmıştır. MEFV gen ürünü ateş düzenlenmesinde rol aldığından pyrin (marenostin) olarak adlandırılmıştır. Pyrin tetikleyici faktörler ile serozal hasar oluştuğunda inflamatuvar araçların (IL-8, COX2) salınımını, mikrotübül aktivasyonunu ve yapışma moleküllerinin tanımlanmasını baskımlarken, antiinflamatuvar araçların (C5a inhibitör, lipokortin 1) salınımını artırarak inflamasyonun subklinik düzeyde kalmasını sağlar. AAA'de ise mutasyona uğramış olan pirin yapısı

değişerek serozal alanlarda tam tersi olarak inflamasyona yol açmaktadır. Neden sadece serozal yüzeylerde inflamasyon geliştiği net değildir (8).

AAA tanısı için belirlenmiş olan tanı kriterlerinin içinde yaygın kabul göreni Tel-Hashomer tanı kriterleridir (7). Bu kriterler büyük ve küçük kriterler olarak ikiye ayrılmaktadır. Büyük kriterler: 1-Peritonit, plevrit veya sinovit ile birlikte tekrarlayan ateş atakları, 2-Predispozan hastalık olmaksızın histopatolojik olarak AA tipi amiloidoz varlığı, 3- Kolşisin tedavisine klinik yanıtın alınmasıdır. Küçük kriterler: 1-Tekrarlayan ateş atakları, 2- Erizipel benzeri döküntü ve 3- Ailede birinci derecede akrabalarda AAA öyküsü olmasıdır. Tanı iki büyük veya 1 büyük + 2 küçük kriterin varlığı ile konurken 1 büyük ve 1 küçük kriterin varlığı olası tanı sağlamaktadır.

Sunulan ilk hastada iki aydır devam eden, ateşin de eşlik ettiği ilk ve uzamış karın ağrısı atağı, yine ateşin eşlik ettiği karın ağrısı olmaksızın ekstremiteelerde ve saçlı deride gezici yumuşak doku şişlikleri vardı. Başka bir malin hastalık veya vaskülit uymayan klinik bulguların AAA'ya bağlı olabileceği düşünülerek kolşisin tedavisi başlandı ve iyi klinik yanıt elde edildi. Hasta kolşisin tedavisine yanıt alındıktan sonra iki büyük tanı kriterini karşılayarak AAA tanısı alıyordu. Beraberinde *HP* enfeksiyonu pozitif olan olguda AAA ve *HP* enfeksiyonunun birlikteliğine de dikkat çekilmek istenmiştir. Öztaltın ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada AAA ataklarının stres, enfeksiyon ajanları veya çevresel faktörler tarafından tetiklenebildiği belirtilmiştir. AAA'li hastalarda *HP* birlikteliğine bakılarak bu hastalarda atak yokluğunda da akut faz reaktanlarında yükseklik olabildiği ve bunun *HP* gibi kronik enfeksiyonlardaki yangısal sürece bağlı olabileceği bildirilmiştir (9). İkinci hasta ise öyküsüne göre tekrarlayan karın ağrısı ve ateş olduğu için bir büyük ve kardeşinde AAA hastalığı kuşkusuna olduğu için bir küçük kriterle birlikte olası AAA hastalığını düşündürüyordu. AAA'ya eşlik eden HSV atağı geçirdiği düşünülen hastada kolşisin tedavisine yanıt alınması AAA tanısını kesinleştirdi. Her iki hastada da mutasyon analizleri tanıyı desteklemektedir.

Son 15 yılda AAA ile ilgili uzamış ateşli myalji, akut skrotal atak, non-amiloid renal tutulum (IgA nefropatisi, glomerulonefrit), spondilartropati, perikardit, intestinal volvulus veya intestinal nekroz olmak üzere birçok atipik klinik seyirli olgular tanımlanmıştır (10-

13). Ayrıca sunulan ikinci hastada olduğu gibi vaskülitler ve kronik inflamatuvar hastalıklar AAA'li hastalarda normal popülasyona oranla daha fazla görülmektedir (13). AAA'li çocukların yaklaşık olarak %5'inde HSV bildirilmiştir(14). AAA'li hastalarda vaskülit patogenezi net olarak bilinmemektedir ancak immun mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Çünkü AAA'li hastaların yaklaşık yarısında ataklar sırasında immun kompleks depozisyonu, kontrolsüz Tümör Nekrozis Faktör salınımı, kompleman inaktivasyonunda yetersizlik saptanmıştır. Aynı şekilde genel nüfusa oranla daha fazla olmak üzere Poliarteritis Nodosa (PAN) ile birliktelik bildirilmiştir (15,14).

Yalçinkaya ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PAN'lı olgularda MEFV gen mutasyonları %38 gösterilmiş ve PAN gelişiminde rol alan yangısal süreçte bu mutasyonların yatkınlık yaratabileceği belirtilmiştir (16). Eklem bulgularının belirgin olduğu hastalar, yine ikinci olguda olduğu gibi juvenil idiyomatik artrit (JİA) veya akut romatizmal ateş tanıları alabilmektedirler (17).

Atipik klinik tabloların bildirildiği bir olgu sunumunda da el ve ayak sırtında şişlik, karın ağrısı yakınması olan bir olguya önce vaskülit düşünülerek steroid tedavisi verildiği, ancak etkili olmadığı bu olguda kolşisin tedavisine yanıt alındığı, mutasyon analizinde de homozigot M694V mutasyonu saptandığı bildirilmiştir (17). Bir diğer sunuda altı yaşındaki olgunun önce septik artrit, daha sonra JİA tanısı ile izlendiği, 15 yaşında HSV tanısıyla steroid başlandığı, ancak karın ağrısı atakları devam etmesi ve akut faz reaksiyonlarının yüksek seyretmesi üzerine başlanan kolşisine iyi yanıt alındığı ve heterozigot M694V mutasyonu saptandığı bildirilmektedir (17).

Ateş yüksekliği, myalji, serözit bulgularının varlığı birçok malin, infeksiyöz veya kollagen doku hastalıklarının bulguları olarak karşımıza çıkabilmektedir. Ayırıcı tanıda bu hastalıklar da dikkate alınmalıdır (18).

Kolşisin tedavisinin önerilen günlük başlangıç dozu ile (2 X 0.5 mg/gün) yan etkileri nadirdir ve daha çok tam doz (2 mg/gün) kullanıldığında görülmektedir. Diyare, pansitopeni, myopati, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, daha az sıklıkta da döküntü görülebilmektedir (19). Olgularımızda kolşisine bağlı yan etki görülmemiştir.

Sonuç olarak klinisyenin farklı klinik bulguları olan, tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan veya önceden başka tanıları alıp tedavi aldığı halde klinik bulguları düzelmeyen hastalarda, kolşisin'e klinik yanıtı ve AAA mutasyon analizini de klinik tabloyla bir arada değerlendirmesi ve en önemlisi de AAA'yı akla getirmesi gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003;18(9):853-9.
2. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945; 23: 1-21.
3. Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A, Özcan R, Tağ T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull İstanbul Univ* 1972; 5: 44-9.
4. Goldfinger SE. Colchicine for Familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972. Dec 21; 287 (25): 1302.
5. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997; 17 (1): 25-31
6. 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 (4): 797-807.
7. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997; 40 (10): 1879-85.
8. Colak B, Gurlek B, Yegin ZA, Deger SM, Elbek S, Pasaoglu H, et al. The relationship between the MEFV genotype, clinical features, and cytokine-inflammatory activities in patients with familial mediterranean fever. *Ren Fail.* 2008 ;30 (2): 187-91.
9. Ozaltın F, Bakkaloğlu A, Saltık İN, Demir H, Duzova A, Bulun A, et al. Helicobacter pylori infection in Turkish children with familial Mediterranean fever: is it a cause of persistent inflammation? *Clin Rheumatol.* 2004; 23 (2): 186-7.
10. Balbir-Gürman A, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Vasculitis in siblings with familial Mediterranean fever: a report of three cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2007; 26 (7): 1183-5.
11. Estébanez Muñoz M, Gómez Cerezo J, Barbado Hernández FJ. The spectrum of familial Mediterranean fever. *Rev Clin Esp.* 2007; 207 (10): 508-9.
12. Tireli GA, Unal M, Sander S. An unusual complication of familial Mediterranean fever: intestinal volvulus and necrosis. *Turk J Gastroenterol.* 2006; 17 (3): 231-2.
13. Kukuy OL, Kopolovic J, Blau A, Ben-David A, Lotan D, Shaked M, et al. Mutations in the familial Mediterranean fever gene of patients with IgA nephropathy and other forms of glomerulonephritis. *Clin Genet.* 2008; 73 (2): 146-51.
14. Tekin M, Yalçinkaya F, Tümer N, Akar N, Misirlioğlu M, Cakar N. Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr.* 2000; 89 (2): 177-82.
15. Schlesinger M, Kopolovic J, Viskoper RJ, Ron N. A case of familial Mediterranean fever with cutaneous vasculitis and immune complex nephritis; light, electron, and immunofluorescent study of renal biopsy. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 511-4.

16. Yalçinkaya F, Özçakar ZB, Kasapçopur O, Öztürk A, Akar N, Bakkaloğlu A ve ark. Prevalence of the MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodosa. *Pediatr.* 2007;151(6): 675-8.
17. Özçakar ZB, Yalçinkaya F, Yüksel S, Ekim M.. The expanded clinical spectrum of familial Mediterranean fever. *Clinical Rheumatology* 2007; 26: 1557-60
18. Gedalia A. Familial Mediterranean Fever. In: Behrman RE, Cliegman RM, Jenson HB eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 821-2.
19. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 48-59

İLETİŞİM

Doç. Dr. Hüseyin Gülen
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı / Manisa
Tel: 0236 232 31 33 (164)
E-posta: huseyingulen@hotmail.com

Başvuru : 10.6.08
Kabul : 18.8.08