

# Uzamış febril miyalji ile prezante olan ailevi Akdeniz ateşi olgusu

## Familial Mediterranean fever presenting with protracted febrile myalgia: A case report

Can ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Sümer SÜTÇÜOĞLU<sup>2</sup>, Esra ÖZER<sup>3</sup>, Sezin AŞIK AKMAN<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk İmmunoloji, İzmir

<sup>2</sup>Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Klinikleri, İzmir

<sup>3</sup>Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İzmir

<sup>4</sup>Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, İzmir

### ÖZET

Ailevi Akdeniz ateşi hastalığının klinik spektrumu özellikle son on beş yılda genişlemiş ve “uzamış febril miyalji” de ailevi Akdeniz ateşinin klinik bulguları içinde yer almaya başlamıştır. Alt ve üst ekstremitelerinde on gündür süren şiddetli miyalji ve ateşle çocuk kliniğine yatırılan 12 yaşındaki kız olgu sunulmuştur. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı homozigot M694V mutasyonu saptanarak konmuştur. Uzamış febril miyaljinin ailevi Akdeniz ateşinde atipik klinik belirtilerden biri olduğu vurgulanmak istenmiş ve bu konu ile ilgili literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Ailevi Akdeniz ateşi, çocuk, “uzamış febril miyalji sendromu”

### ABSTRACT

The clinical spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) expanded especially in the last fifteen years, so “protracted febrile myalgia” is now considered as one of the clinical manifestations of the FMF. We present a 12-year-old girl who was admitted to the Pediatrics Clinic with fever and severe myalgia in her upper and lower extremities lasting for 10 days before the diagnosis of FMF. Her genetic diagnosis was homozygosity for M694V mutation. We emphasize that protracted febrile myalgia in some cases of FMF could be the first symptom during childhood. The case was presented with the review of the literature.

**Key words:** Children, familial Mediterranean fever, “protracted febrile myalgia”

**Alındığı tarih:** 07.11.2012

**Kabul tarihi:** 10.12.2012

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Can Öztürk, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenişehir-İzmir  
**e-mail:** can.ozturk@gmail.com

### GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), ataklar halinde ateş ve seröz membranların inflamasyonları ile karakterize, akut karın, göğüs ve eklem ağrıları ile kendini gösterebilen, anormal pirin sentezine neden olan MEFV geninde mutasyonların saptandığı, yaşam boyu süren bir hastalıktır <sup>(1,2)</sup>. Hastalığın ülkemizdeki tahmini sıklığı 1/1,000, taşıyıcı oranı ise 1:5 olarak bildirilmektedir <sup>(3,4)</sup>. “Uzamış febril miyalji sendromu”, AAA tanılı hastalarda ilk kez 1994 yılında

tanımlanmıştır. Sendrom yüksek ateş, şiddetli-ağır paralize edici miyalji, karın ağrısı, ishal, artrit/artralji ve geçici vaskülitik döküntülerle seyretmektedir <sup>(5,6)</sup>. Son zamanlarda farkındalığın da artması ile tipik semptomları olmayan AAA tanılı hastalar giderek artan sıklıkla bildirilmekte, şiddetli miyalji ve ateş birlikteliği olan hastaların özellikle Akdeniz ülkelinde AAA açısından da değerlendirilmesi gündeme gelmektedir <sup>(7,8)</sup>.

Önceden AAA tanısı olmaksızın yüksek ateş ve yürüyememe nedeni ile başvuran ve şiddetli miyalji

olarak değerlendirilen hastanın, takibinde AAA tanısı alması, steroid tedavisine çok iyi yanıt vermesi ve sürdürülen kolşisin tedavisi ile yedi yıllık izleminde febril miyalji atağının olmaması nedeni ile sunulmuştur.

## OLGU

Yüksek ateş ve yürüyememe yakınmaları ile başvuran 12 yaşında kız hastanın, on günden beri üst ve alt ekstremitelerde ciddi kas ağrısının olduğu, bu nedenle yürüyemediği ve aktivitesinin kısıtlandığı, ateş ataklarının da tabloya eşlik ettiği öğrenildi.

Hastanın öyküsünde iki hafta önce ürosepsis tanısı ile ampisilin-sulbaktam ve seftriakson tedavisi aldığı belirtildi. Ailede AAA tanısı alan veya AAA düşündürülen bulguları olan birey tanımlanmadı. Anne baba arasında kuzen evliliği mevcuttu, tek kardeşin sağlıklı olduğu öğrenildi. Anamnez derinleştirildiğinde öyküde, bir veya iki gün sürebilen ateş epizodları ve nadiren karın ağrılarının olduğu belirtilirken; hastada ciddi miyaljinin olmadığı, yalnızca bir kez alt ekstremitelerde nedeni açıklanamayan, kısa sürede spontan düzelen kasılmaların olduğu öğrenildi.

Fizik bakıda, hastanın ağırlığı üç persantilin altında, boyu on persantilde, kan basıncı normal, kalp atım hızı ve aksiller vücut ısısı sırasıyla 98/dk. ve 38.9°C bulundu. Yürüyemeyen hastanın tüm kaslarında, kas gücü muayenesinin yapılmasını engelleyecek derecede yaygın ve aşırı duyarlılık saptandı. Diğer nörolojik muayene bulguları normaldi, 3-4 gün boyunca devam eden hafif purpurik döküntüsü saptandı.

Laboratuvar değerlendirmesinde, tam kan sayımında hemoglobin, lökosit ve trombosit sayıları sırasıyla 9.2 g/dL,  $19.5 \times 10^9/L$  ve  $599 \times 10^9/L$  bulundu. Periferik yaymada nötrofil %80, lenfosit %20 idi, atipik hücre saptanmadı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) 110 mm/saat ve 3.86 mg/dl bulundu. İdrar analizi ve serum glukoz, üre, kreatinin, transaminaz, kreatin kinaz, iyon değerleri normaldi. Laktat dehidrogenaz 784 U/L, ferritin

349 ng/mL, fibrinogen 519 mg/dL, C3 düzeyi 132 mg/dL; serum immunglobulin (Ig) G, IgM ve IgA değerleri sırasıyla 3480, 239 ve 574 mg/dL olarak saptandı. Kültürlerinde üreme olmayan hastanın Hepatit B, Ebstein Barr virus ve Parvovirus serolojileri, Brucella Wright testi, antinükleer antikor ve antimitokondriyal antikor negatif bulundu. Elektromiyografisi (EMG) normal olan hastada, AAA'ya yönelik planlanan mutasyon analizi M694V homozigot olarak belirlendi.

Önde gelen klinik bulgusu, ateşin de eşlik ettiği ciddi miyalji olan hastada enfeksiyöz, romatolojik ve malign hastalıkların ayırıcı tanısı yapıldı. Klinik ve laboratuvar bulgularla bir enfeksiyon odağı tanımlanamadı, trombositoz ve lökositozu olan hastada kan yaymasında malignite lehine bulgu saptanmadı, akciğer grafisi, karın ultrasonografisi gibi görüntüleme yöntemleri de normaldi. Kas enzimleri ve EMG'si normal olan hastada dermatomiyozit ve polimiyozit tanılarında da uzaklaşıldı. Öyküde var olan ateş ve yineleyici karın ağrıları nedeni ile araştırılan mutasyon analizinin homozigot M694V olarak sonuçlanması üzerine hastaya kolşisin (3x1/gün, oral) tedavisi başlandı. Ancak, tedaviye karşın ateş ve paralize edici şiddette miyaljinin sebat etmesi üzerine "uzamış febril miyalji sendromu" düşünülerek hastaya 1mg/kg/gün steroid başlandı, tedavinin ikinci günü hastada dramatik yanıt gözlemlendi. Akut faz reaktanları ikinci haftanın sonunda normal saptandı, steroid tedavisi iki haftada azaltılarak kesildi. Kolşisin profilaksisi sürdürülen hastanın yedi yıllık izleminde febril miyalji atağı gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Özellikle Akdeniz coğrafyasında AAA tanısı karakteristik klinik bulgulara dayandırılabilir. Ancak, tipik klinik bulguların olmadığı hastalarda tanı zorlukları sık olarak yaşanmaktadır. Son yıllarda ateş, artralji/artrit, karın ağrısı, eritem gibi doğrudan AAA'yı düşündürülen klasik bulguların dışında miyalji, vaskülitik ve/veya spondiloartropatileri düşündü-

ren semptomlarla başvuran olgular da sıklıkla AAA tanısı almaktadır<sup>(5,6,9,10)</sup>. Aile öyküsü olmayan, özgeçmişinde AAA düşündürebilecek klinik bulguları çok sili olan hastamız da benzer şekilde şiddetli bir miyalji ve hareket kısıtlılığı tablosu ile başvurmuştur. Ayırıcı tanı sonrasında, infeksiyöz, malign ve romatolojik hastalıklar dışlanarak, hasta “uzamış febril miyalji sendromu” olarak değerlendirilmiştir. Literatürde bu tanının M694V alleli ile kuvvetli bağlantısı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır ve bu sendrom, MEFV geninde M694V mutasyonunun varlığı ile karakterli ve steroid tedavisi gerektiren bir vaskülit olarak tanımlanmaktadır<sup>(7,8)</sup>. Son yıllarda farklı MEFV mutasyonları ile de ilişkilendirilmektedir<sup>(11)</sup>.

Hastamızda da M694V genotipinin homozigot olarak bulunması ve steroid tedavisine dramatik yanıt tanımızı desteklemiştir.

Hastamızın en belirgin özelliği şiddetli miyaljinin AAA'nın tanı sürecinde ilk bulgu olarak ortaya çıkmasıdır. Benzer klinik tablonun tanımlandığı bir olgu sunumunda AAA tanılı ve kolşisin tedavisi almakta olan bir yetişkin hastada “uzamış febril miyalji sendromu” tanısı konmuş, hastanın steroid tedavisine yanıt verdiği bildirilmiştir<sup>(10)</sup>. Hastamızın önemli bir başka özelliği de kemik iliği aspirasyonu, kas biyopsisi gibi invaziv yöntemler kullanılmadan AAA ve febril miyalji sendromu birlikteliğinin düşünülmesidir. Olgu sunumu ve çalışmalarda steroid tedavisine yanıtız veya kolşisin profilaksisine karşın febril miyalji ataklarının sürdüğü olgular da bildirilmektedir<sup>(7,12,13)</sup>. Literatürde “uzamış febril miyalji sendromu” ve AAA birlikteliğine ilişkin, 1994'teki ilk bildirimden sonra toplam 29 bilimsel yayın bulunmaktadır; bunların çoğu olgu sunumu şeklindedir. 1996'da Livneh ve ark. febril miyaljiyi “AAA'nın değişen yüzü” başlığı altında atipik bulgulardan biri olarak değerlendirmişlerdir. Yayınların büyük kısmı ülkemiz kaynaklıdır, ayrıca Akdeniz çevresindeki ülkelerden veya dünyanın değişik yörelerinde yaşayan Akdeniz kökenli bireylerle ilgili yayınlar da bulunmaktadır<sup>(8,14-16)</sup>.

Olgu sunumumuza benzer şekilde tüm yayınlarda AAA düşündürülen tipik bulguların yokluğunda uzamış ağır seyirli ve ateşin eşlik ettiği miyaljilerde, MEFV mutasyonunun çalışılması ve hastanın AAA açısından değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir, miyaljili olgularda M694V mutasyonunun sık olduğu da özellikle Sidi'nin çalışmasında vurgulanmıştır<sup>(8)</sup>. Febril miyaljide steroid tedavisine yanıtız olguların yanısıra tedaviye dirençli olgular da bildirilmektedir<sup>(6,12)</sup>.

Akdeniz çevresinde, AAA'ya ilişkin anlamlı bulgular olmaksızın, yüksek ateşin ve akut faz reaktantlarında yüksekliğin de eşlik ettiği, uzun süren şiddetli miyaljinin varlığında, “uzamış febril miyalji sendromu” ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Erken dönemde MEFV mutasyon analizinin planlanması hem tanı desteği sağlama hem de izlem ve tedavi maliyetlerini azaltma bakımından önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases, and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227-253. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(67\)90167-2](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(67)90167-2)
2. Barakat MH, Kamik AM, Majeed HW, el-Sobki NI, Fenech FF. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs. A study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med* 1986;60:837-846. PMID:3306755
3. Yılmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-555. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200674> PMID:11464248
4. Dinc A, Pay S, Turan M, Caglar K, Can C. Prevalence of Familial Mediterranean fever in young Turkish men. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:787-788. PMID:11138354
5. Soylu A, Kasap B, Türkmen M, Saylam GS, Kavukçu S. Febrile myalgia syndrome in familial Mediterranean fever. *J Clin Rheumatol* 2006;12(2):93-96. <http://dx.doi.org/10.1097/01.rhu.0000208635.64537.10> PMID:16601545
6. 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):S114-117. PMID:17949564
7. Ozturk C, Halicioglu O, Coker I, Gulez N, Sutcuoglu S, Karaca N, et al. Association of clinical and genetical features

- in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol* 2012;31(3):493-501.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10067-011-1876-1>  
PMid:22057232
8. 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* 2000;29(3):174-176.  
<http://dx.doi.org/10.1080/030097400750002058>  
PMid:10898070
  9. Soyulu A, Oztürk Y, Kasap B, Akman N, Türkmen M, Kavukçu S. Clinical quiz: a pediatric case presenting with fever and diffuse myalgia. *Rheumatol Int* 2005;25(4):314-316.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00296-004-0530-5>  
PMid:15889305
  10. Tufan G, Demir S. Uncommon clinical pattern of FMF: protracted febrile myalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2010;30(8):1089-1090.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00296-009-1024-2>  
PMid:19590876
  11. Soyulu A, Kasap B, Türkmen M, Ulgenalp A, Uzuner N, Kavukçu S. Protracted febrile myalgia syndrome in a patient with familial Mediterranean fever homozygous for the E148Q mutation. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38(2):161-162.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.10.009>  
PMid:18191992
  12. Bircan Z. Steroid-resistant protracted febrile myalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40(3):1-2.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.03.004>  
PMid:19481239
  13. Majeed HA, Al-Qudah Ak, Qubain H, Shain HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:138-143.  
<http://dx.doi.org/10.1053/sarh.2000.16646>  
PMid:11071586
  14. Cabral M, Conde M, Brito MJ, Almeida H, Melo Gomes JA. Protracted Febrile Myalgia Syndrome with Henoch-Schönlein Purpura: an atypical presentation of Familial Mediterranean Fever. *Acta Reumatol Port* 2011;36(1):69-74.  
PMid:21483284
  15. Majeed HA, El-Khateeb M, El-Shanti H, Rabaiha ZA, Tayeh M, Najib D. The spectrum of familial Mediterranean fever gene mutations in Arabs: report of a large series. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34(6):813-818.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2005.01.010>  
PMid:15942916
  16. Apa H, Torun Bayram M. Protracted febrile myalgia syndrome in a children with familial mediterranean fever. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2012;2(3):198-199.