

# Birinci basamakta takip edilen ailesel Akdeniz ateşli bir olgu

## Case report: familial Mediterranean fever in a primary health care setting

Kurtuluş Öngel<sup>1</sup>, Hayriye Yolcu Uludağ<sup>2</sup>, Bahriye Küçükkılıç Arslan<sup>2</sup>, Meral Kundakçı<sup>3</sup>

### Özet

Ailesel Akdeniz ateşi etiyolojisi henüz bilinmeyen, tekrarlayan ateş, peritonit, artrit, plevrit ve deri lezyonları ile karakterize otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Bazı hastalarda amiloidoz da görülebilir. Atakların engellenmesinde kolşisin kullanılmaktadır. Makalede 24 yaşında tekrarlayan karın ağrısı atakları tanımlayan kadın hasta sunulmuş; hastalığın etiyolojisi, tanı yöntemleri ve tedavi seçenekleri literatür ışığında tartışılmıştır. Bu olgu; birinci basamak bir sağlık kuruluşunda, birinci basamak ile üçüncü basamağın ortak çalışmasının önemini vurgulaması açısından önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** Ailesel Akdeniz ateşi, izlem, birinci basamak, Tel Hashomer kriterleri.

### Summary

Familial Mediterranean fever is an autosomal recessively inherited disease that is characterised by recurrent fever, peritonitis, arthritis, pleuritis and skin lesions. Its etiology is still unknown and, in some cases, amyloidosis can also be seen. Colchisin is used to prevent recurrence of the attacks. Herein; a 24 year old female patient with recurrent abdominal pain episodes is presented; etiology, diagnostic methods and treatment options of the disease are discussed viewing the current literature. This case is important because it emphasises the importance of the partnership between primary care and tertiary health care services in a primary care setting.

**Key words:** Familial Mediterranean fever, follow up, primary care, Tel Hashomer criteria.

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan ateş, peritonit, artrit, plörit ve erizipel benzeri deri lezyonları ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.<sup>1</sup> FMF neredeyse tamamıyla Aşkenazi olmayan Yahudiler'e, Ermeniler'e, Araplar'a ve Türkler'e özgüdür.<sup>2</sup> 20. yüzyılda bu bölgeden çok sayıda göç olduğundan, şu an bütün dünyada, özellikle batı Avrupa ülkelerinde sık görülmektedir.<sup>3</sup>

Hastalık 16. kromozom kısa kolunda bulunan MEFV geninde oluşan mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Klinikte tanı koymada büyük problemler yaşanan FMF hastalığında, MEFV geni ile ilgili mutasyonların bulun-

masının tanıda büyük önemi vardır. 4 majör mutasyon, FMF hastalarının %85'inde bulunmaktadır. Etkilenmiş popülasyonlarda görülme sıklığı 1/500'dür ve mutant FMF geni taşıma sıklığı 1/5-1/7'dir.<sup>4</sup> Hastalığın sıklığının ülkemizde 1:1000 olduğu bildirilmiştir.<sup>5</sup> Sivas'ta yapılan bir çalışmada ise bu oran 1:500 olarak bulunmuştur.<sup>6</sup>

Laboratuarda atak esnasında CRP, fibrinojen, sedimentasyon, lökosit ve serum amiloid A düzeyi yükselir.<sup>7</sup> Tüm bu testler ataklar arasında normaldir. Tanı için Tel Hashomer tanı kriterleri kullanılır. Kesin tanı; 2 majör veya 1 majör+1 minör kriterle konur.

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, Yard. Doç. Dr., Isparta

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi Dr., Isparta

<sup>3</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Dr., Isparta

**Majör kriterler**

- Peritonit, plörit veya sinovitin eşlik ettiği tekrarlayan ateşli epizodlar.
- Yatıklaştırıcı bir hastalık olmaksızın AA-tip amiloidoz.
- Devamlı kolşisin tedavisine anlamlı yanıt.

**Minör Kriterler**

- Tekrarlayan ateşli ataklar.
- Erizipeel benzeri eritem.
- Birinci derece akrabalarda FMF öyküsü.<sup>8</sup>

**Olgu Sunumu**

Son iki gündür şiddetli karın ağrısı, bulantı, kusması olan; 24 yaşındaki kadın hasta üniversitemizin Medikososyal Polikliniğine başvurdu.

İştahı normal olan hastanın ishal veya kabızlığı yoktu. Alkol kullanmıyor, günde 10 tane sigara içiyordu. Tansiyonu 120/80 mmHg, kilosu 57 kg, boyu 1.68 cm olan hastanın fizik muayenesinde batın orta hatta derin palpasyonla hassasiyet mevcuttu. Traube açık ve hepatosplenomegali yoktu. Ateşi olmayan hastanın diğer sistem muayeneleri normaldi. Üç ayda bir düzenli olarak polikliniğimize kontrole gelen hasta; 4 yıldır FMF tanısıyla kolşisin 0.5 mg 3x1 kullanmaktaydı ve yaklaşık bir yıldır hiç atak geçirmemişti. Ayak ağrıları nedeniyle de son 1 aydır tiyokolşikosid 4 mg 1x1 kullanmaktaydı.

Hastanın özgeçmişinde herhangi bir kronik hastalığı yoktu. Ameliyat olmamış, hiç kaza geçirmemişti. Soygeçmişinde; ailesinde bilinen FMF hastası veya karın ağrısı şikayeti olan bulunmamaktaydı. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Annede hipertiroidi; babada hipertansiyon ve diyabet vardı.

Son 10 yıldır zaman zaman hafif karın ağrısı şikayetleri olan hasta; ilk defa 2005 yılı Ocak ayında, geçirdiği farenjit enfeksiyonuyla beraber şiddetli karın ağrıları ve ishali olması nedeniyle üniversitemizin Medikososyal Polikliniği'ne başvurdu. Bulantı, kusma ve ateşi olmayan; fizik muayene ve tetkikleri sonrası idrar yolu enfeksiyonu tanısı konulan hastaya antibiyoterapi başlandı. Şikayetleri hafiflemekle birlikte düzelmeyen hastanın; yaklaşık 1 hafta süren şiddetli ancak gün içinde ara sıra hafifleyen karın ağrıları olmaktadır. Bir ay sonra ağrıları

çok sık tekrarlamaya başlayınca Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Polikliniği'ne başvuran hastaya tekrardan idrar yolu enfeksiyonu tanısı konuldu ve idrar yolu enfeksiyonu tedavisine başlandı. 2005 yılı Nisan ayında çok şiddetli karın ağrısı nedeniyle tekrar polikliniğimize başvuran hasta; tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla Üroloji Polikliniği'ne sevk edildi. Ürogenital sistem ultrasonografik incelemesinde, 1x1 cm sağ renal kist tespit edildi. Antibiyoterapi ile hastanın şikayetleri düzeldi ve 6 ay süreyle herhangi bir şikayeti olmadı. 2005 yılı Kasım ayında tekrar başlayan şiddetli karın ağrıları nedeniyle polikliniğimize başvuran hastanın yapılan idrar, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerinde patolojik bulguya rastlanmadı. Karın ağrısının epigastrik bölgeye doğru yer değiştirmiş olması ve açlık durumunda artması göz önüne alınarak; akut gastrit ön tanısıyla ileri tetkik amacıyla hasta Gastroenteroloji Polikliniği'ne sevk edildi. Burada endoskopi yapılan ve akut gastrit tanısı konan hastaya proton pompa inhibitörü başlanarak poliklinik kontrolü önerildi. 2006 yılı başına kadar şikayeti olmayan hasta; Şubat ayında karın ağrısı ve ateş yüksekliği şikayeti ile tekrar polikliniğimize başvurdu. Hastanın remisyon ve ataklar şeklindeki klinik gidişi de göz önüne alınarak; FMF ön tanısıyla Romatoloji Polikliniği'ne sevk edildi. Burada gerçekleştirilen FMF mutasyonu test sonucu, heterozigot mutasyon V726A pozitif saptanması ile hastaya klinik olarak konulan FMF kesin tanısı doğrulanmış oldu. Kolşisin 0.5 mg. 3x1 başlanan hasta, ilaç kullanmaya başladıktan üç ay sonra kusma ile beraber bir atak daha geçirdi. 2006 yılının Haziran ayında proteinüri nedeniyle amiloidaz açısından hastaya rektoskopi yapıldı fakat herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Yine 2007 yılı Nisan ayında tekrar proteinüri nedeniyle amiloidoz açısından deri altı parça alınan hastada herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Bu dönemden sonra proteinürisi kendiliğinden düzelen ve atakları üç dört ayda bir hafif ağırlı olarak tekrarlayan hastanın kolşisin kullanımı 0.5 mg 3x1 şeklinde düzenlendi.

Yaklaşık son 1 yıldır hiç atak geçirmemiş olan hastanın kolşisin kullanımı 0.5 mg 4x1 olarak değiştirildi ve takiplerine devam kararı verildi.

## Tartışma

FMF, ataklar halinde görülür ve hastaların %90'ı ilk ataklarını 20 yaşından önce geçirirler. Atak sıklığı çok değişken olabilir ve ortalama 6-96 saat sürebilir. Hastalar ataklar arası dönemde tamamen normaldir.<sup>9-11</sup> Bizim hastamız da ilk atağını 20 yaşında geçirmiştir. En sık görülen atak şekli yine bizim olgumuzda olduğu gibi abdominal ataktır. Karın ağrısı yaygın hissedilir ve karın muayenesinde kas rijiditesi ve rebound varlığı ile peritoniti taklit eder. Atak esnasında çekilen direkt karın grafilerinde hava-sıvı seviyeleri ve ince barsak distansiyonu görülmesi ile de ileusu düşündürür. Hastaların %30-40'ı gereksiz apendektomi veya kolesistektomi operasyonu geçirirler.<sup>12,13</sup> Eklem atakları ise monoartrit şeklinde görülür ve genellikle alt ekstremitte büyük eklemleri tutulur. Direkt grafide eklemde yalnızca şişme belirtileri görülür. Plevra atakları sıklıkla tek tarafta, şiddetli, hızlı başlayan ve nefes almayı zorlaştıran tarzda ağrı şeklinde olur. Genelde plevra inflamasyonuna bağlıdır, nadiren perikard tutulumu ile de göğüs ağrısı olabilir. Göğüs ağrısı sıklıkla tek taraflıdır. Plevral efüzyon saptanabilir.<sup>14</sup> Hastamızda eklem ve göğüs atakları şimdiye kadar görülmemiştir.

Bazı ataklarda deri bulguları tabloya eklenebilir. Deri bulguları içinde en sık görüleni erizipele benzer döküntüdür. %13 vakada saptanır. Genellikle alt ekstremitede, ayak bileği etrafında, ayak sırtında ağrılı döküntü görülür. Ortalama 2-3 gün sürer. Tek başına veya diğer bulgularla birlikte olabilir.<sup>15</sup> Hastamızda bu zamana kadar deri bulguları ortaya çıkmamıştır.

İnflamatuvar sitokinler kemik yapımını olumsuz etkileyerek ve kemik yıkımını arttırarak kemik mineral içeriğinin azalmasına neden olurlar. FMF'li hastalarda hastalığa bağlı olarak iştah kaybı, ataklar sırasında immobilité, yetersiz beslenme gibi faktörler de kemik mineral içeriğinin azalmasına katkıda bulunur.<sup>16</sup>

FMF'in en önemli komplikasyonu amiloidozdur. Amiloidoz dokularda amiloid isimli protein yapıda bir madde birikimi ile karakterizedir. Amiloid proteinin özelliğine göre iki sınıfa ayrılır. Birincil amiloidoz AL, immunglobulin hafif zincirlerinden oluşur. İkincil amiloidoz AA ise nonimmunglobulin proteinden oluşur.<sup>17</sup> Amiloid; böbrek, barsak, deri, kalp gibi bazı doku ve or-

ganlarda patolojik olarak depolanan bir tür proteindir. Amiloidoz, genelde hiç tedavi görmemiş ve hastalığı erken yaşta başlamış olanlarda görülür. Amiloid birikimi, sıklıkla amiloid nefropatisi şeklinde ortaya çıkar. Asemptomatik proteinüri, nefrotik sendrom, azotemi, üremi evrelerinden geçerek, böbrek yetmezliği oluşturur. FMF hastasında günde 0.5 g'dan fazla proteinüri olması, büyük olasılıkla amiloid nefropatisi olasılığını düşündürmektedir. Tanıda böbrek biyopsisi veya yapılamıyorsa rektal biyopsi %70-80 oranda amiloid birikimini göstermektedir.<sup>18</sup> Hastamızda 2006 ve 2007 yıllarında bu açıdan araştırılmış ancak amiloidoz komplikasyonu tespit edilmemiştir.

Tedavide 1972 yılından bu yana atakların engellenmesinde ve amiloid oluşumunun önlenmesi amacıyla kolşisin kullanılmaktadır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İlacın dozu 1-2 mg/gün'dür. Kolşisin'in akut atakta ise atağı engelleyici yahut geriletici bir rolü yoktur. Akut atakta analjezikler ve antiinflamatuvarlarla semptomatik tedavi yapılır. Bu amaçla sodyum diklofenak 75 mg (IM) uygulanabilir. Kolşisinin yan etkileri nadirdir. En sık görüleni, ishaldir; saç dökülmesi, lökopeni, trombositopeni, nöropati, miyalji, kas toksisitesi ve sperm fonksiyonlarında bozulma da çok nadir ortaya çıkabilmektedir. Tüm bu etkiler ilaç dozunun azaltılması ile düzelir.<sup>18-20</sup> Bizim hastamızda da, bu klasik uygulama çerçevesinde tedavi gerçekleştirilmektedir.

## Sonuç

Günümüzde birinci basamak sağlık kuruluşları, FMF'li hastalarla en sık karşılaşılan fakat bu hastaların tedavilerinin en az yapıldığı kurumlardır. Birinci basamakta çalışan hekimler FMF'li hastalarını genellikle sevk etme eğilimindedirler. Aksine, birinci basamak hizmeti verenler, FMF'in tanı, danışmanlık, yönetim ve izlemine rahatlıkla yapabilirler. Bir çok vakada birinci basamak hekiminin izlemi, tek bir konsültasyonla tedavide devamlılığı sağlayacaktır. Aile Hekimi birinci ve ikinci/üçüncü basamak sağlık hizmetlerinin entegrasyonunda önemli rol oynar. Bu vaka da, bir üniversite hastanesinde birinci basamak ile üçüncü basamağın ortak çalışmasının önemini vurgulaması açısından önemlidir.

## Kaynaklar

1. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972; 25: 1302.
2. Matzner Y. Biologic and clinical advances in Familial Mediterranean fever. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 18: 197-204.
3. Mijatovic V, Hompes PG, Wouters MG. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108: 171-6.
4. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659-64.
5. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O ve ark. Prevalence of juvenile chronic arthritis and Familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445-9.
6. Turkish FMF study group. Familial Mediterranean fever in Turkey: results of a nationwide study. *Medicine* 2005; 84: 1-11.
7. Tüzün A, Kılıçer G, Erdil A, Uygur C, Karaeren N, Dağalp K. Ailesel Akdeniz ateşi (141 olgunun retrospektif olarak incelenmesi) *Gülhane Tıp Dergisi* 1999; 41: 180-5.
8. Yalçınkaya F, Özen S, Özçakar ZB ve ark. A new set of criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* 2009; 48: 395-8.
9. Kastner DL. Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. *Hosp Pract* 1998; 33: 131-4.
10. Riva B, Marwan S, Ilana K, Moshe B, Ruth G. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics* 1999; 103: 1-4.
11. Arisoy N, Kasapçopur O, Sever L, Çalışkan S, Yazıcı H, Özdoğan H. The clinical features of Familial Mediterranean fever in Turkish children. Proceedings book. Tel Aviv, Freund Publishing House Ltd. 1997; 169-72.
12. Livneh A, Langevitz P, Zemer D ve ark. The changing face of familial mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 612-27.
13. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659-64.
14. Ben-Chetrit, Levy M. FMF. *Lancet* 1998; 351:659-64.
15. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrology* 2003; 18: 853-9.
16. Düzova A, Ozaltın F, Ozon A ve ark. Bone mineral density in children with familial mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 230-4.
17. Woo P, Robson M, O'Brien J, Ansell BM. A genetic marker for systemic amyloidosis in juvenile arthritis. *Lancet* 1987; 2: 767-9.
18. Yılmaz S. Renal involvement in Familial Mediterranean fever. *J Ist Faculty Med* 2009; 72: 71-4.
19. Acar BÇ, Yalçınkaya F, Ekim M. The pathogenesis of familial mediterranean fever. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2006; 15: 151-5.
20. Özdoğan H. Ailevi Akdeniz ateşi tedavisi ve prognozu. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 51-6.

Geliş tarihi: 10.08.2009

Kabul tarihi: 25.03.2010

### Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

### İletişim adresi:

Yard. Doç. Dr. Kurtuluş Öngel  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Aile Hekimliği Anabilim Dalı  
Çünür Isparta  
Tel: (0246) 211 36 55  
e-posta: kurtulusongel@gmail.com