



Dr. Umut Selda Kavak\*, Dr. Seza Özen\*\*

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) yineleyen ateş ve serozit ataklarıyla karakterize bir hastalıktır. Mutant genlerin tanımlanması hastalığın patogenezi hakkında pek az şey bilinen bu çok eski hastalığı yeniden gündeme getirmiştir. AAA'nın tipik atakları 12 saat-3 gün sürmektedir. Artrit sık rastlanan bir bulgu olup, hastaların neredeyse yarısında görülmektedir.

Genellikle alt ekstremitelerin kalça, diz, ayak bileği gibi büyük eklemlerine lokalizedir. Son zamanlarda AAA hastalarında görülen vaskülit bulgularından da sıklıkla söz edilmektedir. Özellikle Avrupa kökenli hastalarda tanının genetik yöntemlerle desteklenmesi gerekmektedir. Ancak genetik çalışmalarda şu anda gelinen nokta, umut verici olmakla birlikte, yetersizdir. Daha hızlı genetik tarama yapılmasını sağlayacak yeni sekanslama yöntemleri geliştirilmeli, tüm mutasyonlar tanımlanmalıdır. Kolşisin şimdilik bilinen tek tedavi yöntemi olup, tedaviye verilen yanıt değerlendirilerek, tanısız amaçlı da kullanılmaktadır.

Ailesel Akdeniz ateşi, ateş ve serozit atakları ile karakterize bir hastalıktır (1-3). Atakların kendi kendini sınırlayıcı nitelikte olması hastalığın en önemli özelliğidir (4). Hastalık ilk olarak 50 yıl kadar önce tanımlanmışsa da genetik çalışmalar hastalığın 2000 yıl öncesine dayandığını göstermektedir. Ailesel Akdeniz ateşi; Askenazi olmayan Yahudiler, Araplar, Türkler, Ermeniler ve Amerikalılar arasında yaygındır ve yıllarca klinik bir tanı olarak kalmıştır (1). Tanı koydurucu, özgün testlerin olmaması hastalığın gerçek insidansının uzun süre bilinmesini engellemiş, pek çok kişiye tanı konulamamıştır. Oysa AAA, amiloidoza neden olduğundan mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek olan bir hastalıktır. Ancak 1972 yılında kolşisin'in tedavide kullanılmaya başlanması, hastaların kaderini değiştiren bir buluş olmuştur.

Ailesel Akdeniz ateşinin tarihsel sürecindeki ikinci önemli gelişme ise sorumlu genin ve mutasyonların bir kısmının tanımlanmasıdır. Hastaların aile ağaçları incelendiğinde, genetik geçişin otozomal resesif patern ile uyumlu olduğu görülmüştür. Hastalıktan sorumlu gen

1997'de tanımlanmış ve hastalığın tanımı değişmiştir (2). Artık AAA; "MEFV genindeki mutasyonlar sonucu organizmanın enflamasyona verdiği yanıtın bozulması" olarak tanımlanmaktadır (2). Sorumlu genin ve proteinlerin tanımlanması AAA'ya olan ilgiyi de artırmış, yapılan çalışmalarda mutasyonların Doğu Akdeniz'den köken aldığı ve çok eski zamanlara dayandığı gösterilmiştir (2).

Ailesel Akdeniz ateşi hastalığına neden olan genin tanımlandığı ilk romatizmal hastalık olmuştur. Bu genin kodladığı proteinin bir biçimde antiinflamatuar etkiyi artırıcı ya da enflamasyonu baskılayıcı bir görevi olduğu düşünülmektedir (5). Burada rol alan enflamatuar yolun anlaşılması bir çok romatizmal hastalığın patogenizinin açıklanmasına yardımcı olacaktır.

### Epidemiyoloji ve Genetik

Ailesel Akdeniz ateşi otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Prevalansı en yüksek olan periyodik ateş sendromu olup, tüm dünyada 10.000'den fazla AAA hastası olduğu bilinmektedir. AAA Sefardik Yahudiler, Araplar, Türkler ve Ermeniler gibi özellikle Akdeniz kökenli kişilerde daha sık görülmektedir. Bu populasyonlarda hastalığın frekansı 1/256 ile 1/1075 arasında değişmektedir (5). Ancak İtalyanlar, Yunanlılar, Kübalılar ve Belçikalılarda da bildirilmiştir (6). Mutasyonların tanımlanması ve haplotiplerin analizi mutant genlerin atalarının Doğu Akdeniz'den geldiğini göstermiştir (5).

MEFV geninin 16. kromozomun kısa kolunda yer aldığı gösterilmiştir. Genin kodladığı proteinler nötrofillerde ve myeloid seri öncüllerinde eksprese olmakta ve 'pyrin' ya da 'marenostin' olarak adlandırılmaktadır (2). Nükleusta bulunan bu proteinin antiinflamatuar etkisi olduğu düşünülmektedir (7). Böylelikle MEFV genindeki herhangi bir mutasyon, anormal pyrin proteinlerinin sentezine neden olarak, enflamasyonun etkin olarak baskılanmasını engellemektedir. Ancak yine de atağı başlatan fizyolojik etmenler bilinmemektedir. MEFV geninde şimdiye kadar en az 28 mutasyon tanımlanmış olup, bunlardan dördü hastalığın

\* Uzm.; Hacettepe Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. AD. Nefroloji Ün., Ankara

\*\* Prof.; Hacettepe Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. AD. Nefroloji Ün., Ankara

sık görüldüğü etnik gruplardaki mutasyonların %85'inden sorumludur (5). En sık görülen iki mutasyon; M694V (hastaların %20-67'sinde) ve V726A'dır (%7-35'inde).

#### **Klinik Özellikler ve Tanı**

Ailesel Akdeniz ateşi belirgin ateş ve ağrı atakları ile karakterizedir. Atakların sıklığı değişken olup, atak aralarında hasta tamamen sağlıklıdır. Hastalar bazen uzun bir dönemi ataksız geçirebilirler. Tetikleyici etmenler genellikle bilinmemekle birlikte, enfeksiyonların ve stresin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Çocuk hastalar atak anında genellikle çok hasta görünür ve günlük aktivitelerini sürdüremezler. Ataklar çocuğu okuldan alıkoyacak kadar şiddetli olur. Bazı hastalar akut karın tablosu ile başvurabilirler. Bu da pek çok hastaya gereksiz yere laparotomi ve apendektomi yapılmasına neden olur. Ateş genellikle 38°C'nin üstündedir (7). Ataklar genellikle 12 saat-3 gün kadar sürer. Hastaların %90'ında ilk atak 20 yaşından önce ortaya çıkar.

Plevrit, göğüs ağrısı ile kendini gösterir ve hastayı düşkün bırakacak kadar şiddetli olabilir. Bölümümüzde izlenen 600 hastanın %95'i karın ağrısı, %15'i ise göğüs ağrısı yakınması ile başvurmuş olup, yarısından fazlasında artrit/artralji vardı (7). Artrit, hastalığın sık rastlanan bir bulgusu olup genellikle alt ekstremitelerin büyük eklemlerinde görülmektedir ve Yahudiler'de daha sık rastlandığı düşünülmektedir (1). Sıklıkla kendi kendini sınırlayan, sekelsiz iyileşen ve kısa süren bir monoartrit biçimindedir. Ancak ender olarak kalça eklemine hasara yol açan kronik artrit ya da sakroileit gelişebilir (5). Genç erkek hastalar skrotal ödem ve hassasiyetle başvurabilirler (7). Hastaların %1'inden azında perikardit görülebilir (8).

Ailesel Akdeniz ateşinde tipik olarak, yukarıda sayılan tüm bulgulara ateş eşlik eder. Ancak bazen ateş hastalığın tek belirtisi olabilir. Amiloidoz hastalığın en önemli komplikasyonudur. Amiloid özellikle böbreklerde depolanmakla birlikte, gastrointestinal sistemde, karaciğerde, dalak, kalp, testisler ve hatta tiroide bile olabilir. Beyaz küre, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve fibrinojen düzeylerinin ölçülmesi tanısız değer taşımaktadır. Özellikle atak anında bu değerlerin normalden yüksek olduğunun ve ataktan birkaç gün sonra da düşme eğiliminde olduğunun gösterilmesi tanı

açısından çok yararlıdır. Ancak bazı hastalarda ataksız dönemlerde bile subklinik bir enflamasyon olabilir. Tunca ve arkadaşları AAA hastalarının heterozigot mutasyon taşıyan, birinci dereceden akrabalarında CRP ve SAA değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Livneh ve arkadaşları AAA tanı kriterleri oluşturmuş ve tanı için en az bir major kriter, ya da iki minör kriter, ya da bir minör ve beşten fazla destekleyici kriter ya da bir minör ve ilk beş destekleyici kriterin dördünün olması gerektiğini belirtmişlerdir. Livneh, tipik bir atağı; "en az üç kere olmak üzere yineleyen nitelikte olan, ateşli ve kısa (12 saat-3 gün)" olarak tanımlamıştır. "İnkomplet" ataklarda tipik ataklardan farklı olarak;

1) Ateş 38°C'nin altındadır,

2) Atak süresi tipik ataktan daha uzun ya da kısa olabilir (ancak 6 saatten daha kısa ya da 7 günden daha uzun olmamalıdır),

3) Atak sırasında peritonit bulgusu olmayabilir,

4) Lokalize abdominal ataklar olabilir,

5) Kalça, diz ya da ayak bileği dışında artrit olabilir (Tablo 1) (9).

**Tablo 1.** AAA tanısı için ileri sürülen kriterler.

#### **Major kriterler (tipik atak\*):**

1. Peritonit (yaygın),
2. Plevrit (tek taraflı) ya da perikardit,
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği),
4. Tek başına ateş,
5. İnkomplet abdominal atak.

#### **Minör kriterler:**

Aşağıdaki bölgelerden herhangi birini ya da ikisini etkileyen inkomplet\* ataklar:

1. Göğüs,
2. Eklem,
3. Yorgunluk sonrası bacak ağrısı,
4. Kolşisine iyi yanıt.

#### **Destekleyici kriterler:**

1. Aile öyküsü,
2. Uygun etnik köken,
3. Hastalık başlangıç yaşının 20'nin altında olması, Atanın özellikleri;

4. Yatak istirahati gerektirecek kadar ağır olması,
5. Kendiliğinden düzelmesi,
6. Belirtisiz dönemler olması,
7. Beyaz küre sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A, fibrinojen testlerinden herhangi birinde ya da birkaçında geçici enflamatuvar yanıt bulgularının olması,

8. Epizodik proteinüri/ hematüri,
9. Patolojik olarak doğrulanmayan apandisit öyküsü,

10. Anne baba arasında akrabalık olması.

\*Metinde ilgili bölüme bakınız.

Bu kriterlerin yüksek oranda duyarlı ve özgün olduğu gösterilmiş olup, ünitemizde de 600 hastanın belirlenmesinde kullanılan kriterlerle uyusmaktadır (3). Ancak AAA'nin sık görülmediği etnik gruplar için bu kriterlerin yeniden gözden geçirilip, değerlendirilmesi gereklidir.

AAA'nin bazı daha az görülen belirtileri de vardır. Erizipel benzeri, bazen leylak rengine kaçan bir renk alan döküntü önemli bir bulgu olup, genellikle ayağın arkasında ya da ayak bileğinin hemen altında görülür ve sellülite benzer. Bazen döküntüye artralji de eşlik edebilir. Genellikle iki-üç gün içinde solar. Hastaların %7-40'ında bildirilmiştir (7), ancak daha da sık görüldüğü düşünülmektedir. Uzamış myalji, spondiloartropati ve skrotal ataklar gittikçe daha sık bildirilmektedir (8). Hastalar, atağın normal süresinden daha uzun süren ağır miyalji ile başvurabilirler. Erizipel benzeri döküntüler uzamış myaljiye eşlik edebilir. İlginç olarak, poliarteritis nodosa (PAN), Henoch-Schönlein purpurası ve vaskülit benzeri bulguların AAA'ya eşlik ettiğini bildiren yayınların sayısı da gittikçe artmaktadır (10). PAN, AAA hastalarında daha erken yaşta görülmektedir.

Ailesel Akdeniz ateşinde fenotip-genotip korelasyonu saptanamamıştır. Dewalle ve arkadaşları en sık rastlanan mutasyon olan M694V'nin varlığında hastalığın daha ağır seyrettiğini göstermişlerdir (11). Ancak amiloidoz riski yalnızca bu çok sık görülen mutasyonlarla sınırlı olmayıp, M694V mutasyonunu taşımayan hastalarda da amiloidoz gelişebilmektedir (8).

Ailesel Akdeniz ateşinin diğer periyodik ateş sendromlarından ayırt edilmesi aslında güçtür (11). Özellikle Avrupa kökenli birisinde AAA tanısı koymak zor olmakta, genetik çalışmalar yetersiz kalmaktadır. AAA otozomal resesif geçen bir hastalıktır. Bu nedenle tanı için genin her iki allelinde mutasyon gösterilmelidir. Genetik analiz eğer hastalığın sık görüldüğü bir popülasyonda yapılıyorsa (Türkiye ya da İsrail gibi), başarı oranı %80'lere ulaşmaktadır. Ülkemizde AAA hastalarının 2/3 kadarında her iki allelde, %26.7'sinde ise yalnızca bir allelde mutasyon tanımlanabilmiştir (12). Genetik olarak tanısı desteklenememiş heterozigot olgular ya diğer periyodik ateş sendromlarından birisidirler ya da henüz tanımlanmamış, yeni bir mutasyonu taşımaktadırlar. Genetik çalışmalardaki bir diğer

sorun da, enflamatuvar döngüyü etkileyen bir başka genin daha olma olasılığıdır. Türk AAA hastalarında yapılan "linkage analizler" nötrofil enflamatuvar döngüsünü etkileyen bir başka genin daha var olduğu izlenimini uyandırmıştır (12). Sonuç olarak genetik çalışmalarla tüm mutasyonlar tanımlanmaya kadar AAA klinik bir tanı olarak kalacaktır. Tipik atakları nedeniyle kuvvetle AAA düşünülen bir hastada, genetik çalışmalar bizi desteklemese bile hastalara kolşisin verilerek bir süre hastaların ilaca yanıtı gözlenmelidir. Kolşisine iyi yanıt veren hastalarda AAA tanısı kuvvetle düşünülmelidir.

#### **Ayırıcı Tanı**

Ailesel Akdeniz ateşi bazı coğrafi bölgelere özgü tipik bir hastalık olarak görülmekteydi. Ancak sürekli değişen ve etnik farklılıkların önemini kaybettiği modern dünyada daha yaygın bir sorun durumuna gelmiştir. Genlerin klonlanması ile ortaya çıkan yeni gelişmeler de hastalığın sanıldığından çok daha yaygın olduğunu düşündürmektedir. Dört karakteristik etnik gruptan birinin üyesi olan bir hastada, tipik olarak üç günden az süren, yineleyen (en az 4-5 kez) ağrı ve ateş atakları olması AAA tanısını kuvvetle düşündürürken, Avrupa kökenli bir hastada tanı koymak bu kadar kolay olmamaktadır. Ancak yapılan son çalışmalar AAA'nın diğer etnik gruplarda da görülebileceğini göstermişlerdir (7,8). AAA'yı diğer iki herediter periyodik ateş sendromu olan "hiper IgD sendromu" ve "otozomal dominant genetik geçiş gösteren periyodik ateş" sendromlarından (Tablo 2) ayıran bir dizi önemli farklılıklar bulunmaktadır (5,11):

- AAA'da atak süresi üç günden kısadır (uzamış miyalji durumu dışında). Hiper IgD sendromunda ise ataklar daha uzun sürer (3-7 gün gibi). Daha önceleri 'Hibernian ateşi' olarak adlandırılan ve artık 'TRAPS' (TNF-receptor associated periodic fever syndrome) olarak tanımlanan hastalıkta ise ataklar bir günden birkaç haftaya kadar uzayabilir.

- Artrit genellikle kalça, diz ve ayak bileğini tutar ve hemen her zaman monoartikülerdir. Hiper IgD sendromunda tablo genellikle oligoartiküler, simetrik artrit ya da artralji biçimindeyken, TRAPS'da sıklıkla yalnızca artralji görülür.

- Kütanöz tutulum Livneh ve arkadaşlarının kriterlerinde belirtilmemiş olan önemli bir nokta olup, "erizipeloid eritem" AAA'nin karakteristik bir özelliğidir (1).

#### 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
- 2- The International FMF Consortium: Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause FMF. *Cell* 1997; 90: 797-807.
- 3- Saatci U, Bakkaloğlu A, Ozen S, Besbas N. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta paediatrica* 1993; 81: 705-706.
- 4- Ben-Chetrite, Levy M. FMF. *Lancet* 1998; 351:659-664.
- 5- Kastner DL. The genetic of inflammation. *Hosp Prac* 1998; 33:131-146.
- 6- Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and FMF in Turkey: A field study. *J Rheumatol* 1998; 25:2445-2449.
- 7- Drenth JPH, Van Der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2003; 345: 1748-1757.
- 8- Ozen S. New interest in an old disease: Familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheum* 1999; 17: 745-749.
- 9- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for diagnosis of FMF. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1879-1885.
- 10- Tinaztepe K, Gucer S, Bakkaloğlu A, Tinaztepe B. FMF and polyarthritis nodosa: experience with 5 paediatric cases. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 505-508.
- 11- McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97:133-144.
- 12- Akarsu N, Saatci Ü, Ozen S, Bakkaloğlu A, Beşbaş N, Sarfarazi M. Genetic linkage study of FMF and evidence for genetic heterogeneity in Turkish population. *J Med Genet* 1997; 34: 573-578.

- Hareketle belirginleşen bacak ağrısı AAA'nın bir bulgusudur.

- Kolşisine iyi yanıt verme AAA'nın önemli bir bulgusu olup, hiper IgD sendromu ve TRAPS'ta görülmez.

- Lenfadenopati AAA'nın bir bulgusu değildir.

- AAA düşünülen hastalarda ailede amiloidoz öyküsü olup olmadığı çok iyi sorgulanmalıdır.

- Kusma ve ishal genellikle hiper IgD sendromunda görülmekle birlikte AAA'da da görülebilir.

Küçük çocuklarda ayırıcı tanıda önemli olan bir diğer hastalık ise 'periyodik ateş, aftöz stomatit, faranjit ve adenopati (PFAPA) sendromudur. Bu sendrom adında da geçen özelliklerin epizodlar halinde yinelenmesi ile karakterizedir (12). Ataklar 4-5 gün sürer. Bulguların steroid kullanımı ile 4-5 gün içinde hızla gerilemesi AAA'dan ayırıcı özelliğidir (12).

Tipik bir AAA hastası; anne-babası arasında akrabalık bulunan, kendini sınırlayarak 1-3 günde düzelen ağrı ve ateş atakları olan bir çocuktur. Erizipel benzeri vaskülitik bir döküntüsü olması ve ailede amiloidoz öyküsü olması tanıyı kuvvetle destekleyen bulgulardır. Poliklinik koşullarında AAA tanısı için önerilebilecek algoritma şöyledir (8):

1. Ateş ile birlikte karın ve/veya göğüs ve/veya eklem ağrısı olması,

2. Buna benzer en az üç atak geçirilmiş olması,

3. Ailede AAA ya da amiloidozlu hasta bulunması.

Bu kriterleri sağlayan bir hastada AAA kuvvetle düşünülmelidir. Sonuç olarak genetik analiz aslında yalnızca seçilmiş olgular için gerekli olmaktadır.

#### Tedavi

Ailesel Akdeniz ateşi ataklarını kontrol altına alabilmek ve daha da önemlisi amiloidoz gelişimini önleyebilmek amacıyla kullanılabilen tek ilaç kolşisindir. Yeterli dozlarda kullanıldığında atak sayısında belirgin bir azalmaya neden olmaktadır. En sık görülen yan etkisi ishaldir ve özellikle yüksek dozlarda kullanıldığında ortaya çıkmaktadır. Geri dönüşlü miyopati ve lökopeni de bildirilen yan etkiler arasındadır.

Kolşisinin amiloidozu engellediğini gösteren önemli çalışmalar vardır. Ancak azospermiye neden olup olmadığı konusu henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Pek çok yazar sperm

patolojilerinin aslında altta yatan hastalığa bağlı olarak, testis amiloidozu ya da diğer komplikasyonlar nedeniyle geliştiğini düşünmektedir.

Kolşisin lökosit kemotaksisini engelleyerek antienflamatuvar etki gösterir. Ancak kolşisinin nasıl olup da lökositlere bu kadar afinite gösterdiği bilinmemektedir.

Kolşisin amiloidoz gelişmiş olan hastalara da verilmelidir. Amiloidoz nedeniyle gelişen proteinürinin ve hatta nefrotik sendromun kolşisin tedavisi ile düzeldiğini bildiren yayınlar vardır. Renal amiloidoz gelişen hastalarda kolşisin 2 mg/gün dozunda verilmelidir. Ayrıca böbrek nakli yapılmış olan, sekonder amiloidozlu hastalarda da kesinlikle kolşisin tedavisini sürdürülmelidirler.

Çocuklarda kullanılabilecek kolşisin dozu hakkında henüz çok belirgin bir fikir birliği yoktur. Ancak vücut yüzey alanı 1m<sup>2</sup>'den fazla olan çocuklarda erişkin dozu olan, 1.5-1.8 mg/gün, bölünmüş dozlarda, kullanılabilir. SAA konsantrasyonları, hastanın kliniği ve serum kantitatif CRP düzeyleri ilaç dozunun ayarlanmasında yol gösterici olabilir.

#### Prognoz

Ailesel Akdeniz ateşinin prognozunu belirleyen en temel özellik amiloidozun varlığıdır. Eğer tanı anında hastanın amiloidozu gelişmemişse ortalama yaşam beklentisi sağlıklı bir kişi ile hemen hemen aynıdır. Kolşisin kullanılmaya başlanmadan önce, 40 yaşını geçen hastaların neredeyse %60'ında amiloidoz gelişmekte ve ölüme neden olmaktadır. Kolşisin proteinüriyi engelleyerek ve düzelterek amiloidoz gelişimini önlemiş ve hastalığın prognozunu tamamen değiştirmiştir.

Sonuç olarak; gösterilebilen herhangi bir enfeksiyon olmadan, 1-3 gün süren, yineleyen ateş, karın ağrısı ve/ya da göğüs ağrısı ve/yada artritli olan her çocukta AAA düşünülmelidir. Eğer diğer periyodik ateş sendromlarının herhangi bir bulgusu yoksa bu çocuklara kolşisin tedavisi başlanarak, klinik yanıtları değerlendirilebilir ya da MEFV geninde mutasyon analizi yaptırılabilir. Kimlerin, ne kadar süre tedavi edileceği konusunda karar vermeden önce aileden ayrıntılı bir öykü alınmalı ve ailede amiloidoz olup olmadığı araştırılmalıdır. Amiloidoz, AAA'nın en tehlikeli ve çoğu zaman ölümcül bir komplikasyonudur. Yapılan çalışmalarla amiloidozu neden olan genetik ve çevresel etmenler çok yakın bir gelecekte açıklığa kavuşacaktır.