



Ailesel Akdeniz Ateşi

Prof. Dr. Huri Özdoğan

GİRİŞ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) ataklar halinde gelen ateş ve ona eşlik eden seröz zarların inflamasyonu ile karakterize, otosomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Özellikle Yahudiler, Araplar, Türkler ve Ermeniler'de sık olarak görülür. Binlerce yıldır var olduğu düşünülen hastalığın ilk ayrıntılı tanımlanması 1945 yılında, kendisi de aynı hastalıktan yakınan Siegal tarafından yapılmıştır. Periyodik hastalık, familial paroksizmal peritonit, rekürren poliserozit gibi isimlerin yerini 1960'da Heller tarafından önerilen ailesel Akdeniz ateşi (familial Mediterranean fever = FMF) almıştır. 1991'de hastalıktan sorumlu genin (MEFV geni) 16. kromozomun kısa kolunda olduğu bildirilmiş ve 1997 yılında gen klonlanmıştır. Bu genin kodladığı ve inflamasyon regülasyonunda rol aldığı düşünülen proteine 'pirin/mare nostrin' ismi verilmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

AAA, hastalığın sık görüldüğü coğrafi bölgelerde 1-3/1000 sıklığında görülmektedir. Türkiye'de de benzer sıklık söz konusudur. Ancak Türkiye'nin belli bölgelerinden köken alan kişilerde hastalığa daha fazla rastlanmaktadır. İsmindeki Akdeniz tanımlamasının aksine AAA daha çok İç Anadolu (Sivas, Tokat, Kayseri), Batı Karadeniz (Kastamonu, Sinop), Doğu Karadeniz iç kesimleri (Gümüşhane, Bayburt), Doğu (Ağrı, Kars, Erzurum) ve Güneydoğu Anadolu'da (Malatya) görülmektedir. Akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır. Otosomal resesif geçişli bir hastalık olan AAA'da akraba evliliği sıklığı %30-40 civarındadır.

Hastalık %90, 20 yaşından önce başlar. Neredeyse yarısının başlangıç yaşı 10'un altındadır. Yaşamın ilk yılında dahi belirtiler ortaya çıkabilir. Kırk yaşından sonra başlaması ise oldukça nadirdir. Erkeklerde biraz daha sıktır (1:1.5). Hastalığa bağlı gelişen amiloidoza da erkeklerde belirgin olarak daha fazla rastlanmaktadır.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastalık tipik olarak zaman zaman tekrarlayan nöbetlerle seyrederek. Nöbetler genellikle karın ağrısı ve/veya göğüs ağrısı ve/veya eklem ağrısı ve şişliği ile bunlara eşlik eden ateşten oluşur. Bu nöbetlerin sıklığı ve süresi hastadan hastaya değiştiği gibi aynı hastada da değişiklikler gösterir. Kimi zaman ayda 1-2, bazen de birkaç ayda bir ortaya çıkabilir. Ayrıca aynı hastanın bir atağında karın ağrısı, diğerinde ise eklem tutulumu gibi değişik klinik tablolar görülebildiği gibi atakların şiddeti de birbirinden farklı olabilir. Bu özellikleri tanının gecikmesine yol açar. Klasik olarak nöbetlerin süresi 12 saat ile 4 gün arasında değişir. Bazı artrit atakları ile vaskülitin eşlik ettiği nöbetler daha uzun sürerler. AAA'nın en temel özelliği ise ataklar arası dönemde hastaların tamamen yakınmasız olmalarıdır.

En sık görülen atak tipi karın ağrısı ve ateşle seyreden tiptir. Hastaların neredeyse %90-95'i hikayelerinde karın ağrısı atağı tanımlarlar. Çoğunlukla hastanın günlük yaşamını sürdürmesine engel olacak kadar şiddetlidir. Akut batın tablosu ile karışabilir ve hastaların yarısına bu nedenle appendektomi endikasyonu konur. Bazı ataklar ise daha hafif seyrederek. Ateş genellikle 38.5-40°C'e yükselir ancak yine bazı nöbetlerde ateş daha geri plandadır. Atak bitiminde kısa süreli bir ishal olabilir, bu dışkıda gizli kan bulunabilir.

Göğüs ağrısı atakları hastaların üçte birinde ortaya çıkar. Genellikle tek taraflı yan ağrısı şeklindedir. Hastanın nefes almasını engelleyebilir. O sırada bir akciğer grafisi çekilebilirse tutulan tarafta kosto-frenik sinüsün silikleştiği ve ufak bir sıvının biriktiği gösterilebilir. Atak sonrası ise bu bulgular sekel bırakmadan tamamen kaybolur.

AAA'nın klasik eklem tutulumu akut monoartritir. Çok nadiren oligoartriküler tutulum görülebilir. Genellikle alt taraf eklemlerini, özellikle ayak bileği ve dizi tutar. Bu atakların üçte birinde eklem üzerinde ağırlı bir eritem ortaya çıkar. Eklem çok şişebilir, sıcak ve ağrılıdır. Birkaç gün, bazen bir hafta kadar sürüp tamamen normale döner. Hastaların %10 kadarında ise eklem tutulumu subakut ya da kronik bir seyir gösterir. Bu tipte de yine alt taraf eklemlerinde monoartrit görülür. Sıklık sırasına göre diz, ayak bileği, kalça, dirsek, el bileği tutulur. Bazen birkaç ay, bazen bir yıl kadar sürebilir. Bunların bir kısmı sekelsiz düzelerken bir kısmında eklem harabiyeti ortaya çıkabilir. Bazı olgularda artroplasti gerekebilir. Yine hastaların az bir bölümünde anki-lozan spondilite benzer bir tablo gelişebilir.

Bazı nöbetlerde deri bulguları tabloya eklenir. En çok görülen 'erizipele benzer döküntü' genellikle ayak sırtında, malleollar civarında, ya da kruris üzerinde yerleşebilir. Ayrıca subkütan nodüller, özellikle alt ekstremitelerde uzun ayakta kalmakla, hamilelik sırasında ortaya çıkan non-spesifik purpura, el, ayak, alın ya da saçlı deride ödem gibi lezyonlar görülebilir.

AAA'da bazı vaskülitler artmış sıklıkta görülür. Özellikle çocukluk çağı-
nın en sık görülen vaskülitleri olan Henoch-Shönlein purpurası (H-SP), AAA'ı
olanlarda normal popülasyona oranla 3 kat daha sık ortaya çıkar. Benzer şe-
kilde poliarteritis nodosa (PAN) da AAA'da anlamlı olarak daha sık görül-
mektedir. Bu nedenle HSP ve PAN kliniği ile başvuran, özellikle çocuk ve
genç hastalarda mutlaka AAA sorgulanmalıdır.

Daha az sıklıkta görülen atak tipleri ise perikardit, orşit, aseptik menenjit,
uzamış febril miyalji, nadiren de sadece ateş ataklarıdır.

Hastalığın en korkulan komplikasyonu amiloidozdur. Hastalık başlangıcı
ile amiloidoz gelişimi arasında ortalama 8 yıl geçer. Bu nedenle erken tanı çok
önemlidir. Değişik etnik gruplarda farklı sıklıklarda görülür. Kolşisin öncesi
hastaların %30 ile %60'ında ortaya çıkmaktaydı. Yaşam boyu profilaktik kolşis-
sin tedavisi ile ise amiloidoz gelişmemektedir. AA tipi olan amiloidozun ilk
belirtisi tekrarlayan eser proteinüri ve/veya hematürüdür. Şüphelenilen olgu-
larda önce rektal, negatif bulunursa renal biopsi ile tanıya gidilir.

Tanı koyarken Tel-Hashomer veya Livneh kriterlerinden yararlanılabilir.

LABORATUAR BULGULARI

Ataklar sırasında çok artmış bir akut faz yanıtı vardır. Sedimentasyon hız-
lanır, lökositoz oluşur, CRP, fibrinojen değerleri yükselir. Bunların arasında en
güvenilir olan CRP, atakların tümünde yüksek olarak bulunur. Buna karşılık
ferritin düzeyleri ve trombosit sayısı normal sınırlardadır. Atak sırasında ge-
çici hematüri ve proteinüri olabilir.

Ataklar geçtikten sonra akut faz yanıtı ya normale döner ya da hastaların
en az üçte birinde azalmakla birlikte normal sınırların üzerinde bulunabilir.

Eklem sıvısı yüzeysel sinovit özelliği gösterir. Bol lökosit bulunabilir, akış-
kanlık kötüdür ancak mürün pıhtısı çok parçalanmaz.

Genetik

Hastalıktan sorumlu tutulan MEFV geninde (Mediterranean fever), özel-
likle exon 10'da tüm etnik gruplarca, farklı oranlarda olsa da, paylaşılan 4 te-
mel nokta mutasyon tanımlanmıştır. Bunlardan en sık görüleni M694V mutas-
yonudur. Diğerleri ise V726A, M680I, M694I'dır. Bugüne kadar tanımlanan
tüm mutasyonların sayısı 20'nin üzerine çıkmıştır. Şimdiye kadar tanımlan-
mış olan mutasyonlar, taşıyıcı kromozomların %80-85'inde gösterilebilmekte-
dir. Dolayısı ile AAA kliniği olan hastaların beşte birinde mutasyon gösterile-
memektedir. Ayrıca serbest toplumda da taşıyıcılık oranı çok yüksektir. Deği-
şik etnik gruplara göre %5-10 arasında değişmektedir. Bu nedenlerle sadece
mutasyon analizi ile tanı koymak bugünkü bilgilerimiz ışığında sakıncalıdır.
Ancak klinik esas alınarak yapıldığında tanıya yardımcı olmaktadır.

TEDAVİ

Hastalığın tek bir tedavisi vardır: ömür boyu profilaktik olarak kullanılması gereken KOLŞİSİN. 1972 yılında eşzamanlı olarak SE. Goldfinger ve E. Özkan, farklı dergilerde kolşisinin sürekli kullanılması halinde AAA ataklarını ortadan kaldırdığını bildirmişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarla da amiloidoz gelişmesini engellediği gösterilmiştir.

Çocuklarda 1 mg/gün, erişkinlerde ise 1.5-2 mg/gün dozlarında kullanılmaktadır. Hastaların yarısında ataklar tamamen ortadan kalkarken, %40-45 kadarında atak sayısı ve şiddeti anlamlı olarak azalır. Hastaya ve aileye ilacın, yakınma olsun olmasın sürekli olarak kullanılmasının ne kadar yaşamsal olduğu mutlaka anlatılmalıdır. Tedaviye gebelik sırasında da devam edilmektedir. Gerek görülürse amniosentez yapılabilir. İlacın en sık görülen yan etkisi ishaldir. Bazen tedaviye ara vermeyi gerektirecek kadar fazla olabilir. O zaman ufak doz ile başlayıp yavaş yavaş arttırmak gerekir. Ayrıca bulantı, kusma, nadiren lökopeni ve trombopeni yapabilir.

Atak başladıktan sonra verilen hiçbir ağrı kesicinin yararı olmamaktadır. Ayrıca atak sırasında kolşisin dozunun artırılması da atak süresini kısaltmamaktadır. Temel amaç atakların gelmesini engellemektir. Yılda 2-3 kez tam kan sayımı ve idrar tahlili ile hasta izlenmelidir.

Erken tanı ve doğru tedavi ile bu hastalar tamamen normal bir yaşam sürebilirler.

KAYNAKLAR

1. Sohar E, Gafni J, Pras M et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-53.
2. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659-64.
3. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y et al. Familial Mediterranean fever at the Millenium. *Medicine* 1998; 77: 268-97.
4. Özdoğan H, Arsoy N, Kasapçopur Ö et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997; 24: 323-7.
5. Livneh A, Langevitz P, Zemer D. Et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1884-90.
6. The French Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *AM J Hum Genet* 1996; 59: 603-12.
7. 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: 797-807.
8. Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A et al. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972; 5: 44-9.
9. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1972; 287: 1302.
10. Özen S. New interest in an old disease: Familial Mediterranean fever. *Clin Experimental Rheum* 1999; 17: 745-9.
11. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırhoğlu M et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology* 2000; 39: 67-72.