

# Ailevi Akdeniz Ateşi

Fatih ÖZALTIN, Seza ÖZEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji ve Romatoloji Ünitesi, ANKARA

## TANIM

Ailevi Akdeniz ateşi [familial Mediterranean fever (FMF)], tekrarlarla giden karın, göğüs veya eklem ağrılarının eşlik ettiği ateş nöbetleri ile karakterizedir. FMF'ye neden olan genin tanımlanması, bu otoinflamatuvar hastalığı anlamamızda ve yaklaşımımızda bir kilometre taşı olmuştur. Hastalıktan sorumlu gen, 1997 yılında iki farklı grup tarafından tanımlanmıştır; böylece hastalık artık "Mediterranean Fever (MEFV)" genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir hastalık olarak tanımlanmaya başlanmıştır (1-6). FMF, monogenetik olarak kalıtılan ilk ve en sık otoinflamatuvar hastalık olması nedeniyle ilginç olmaya başlamıştır. İlgili proteinin patofizyolojisini anlamak genel olarak inflamasyonu anlamamıza yardımcı olacaktır. Genetik ve epidemiyolojik çalışmalar, hastalığın oldukça sık olduğunu ve yeni göçlerle yayılmaya devam ettiğini göstermiştir (6,7). Bundan başka, genetik çalışmalar hastalığın daha hafif mutasyonlarla ilişkili olarak diğer Avrupa toplumlarında da olduğunu göstermiştir (7).

## ETYOLOJİ

Hastalığın nedeni 16. kromozomda bulunan MEFV genindeki mutasyonlardır. FMF ile ilişkili en az 26 mutasyon vardır (8). Mutasyonların çoğu 10. ekzonda toplanmıştır. Bu ekzondaki M694V mutasyonu hasta-

lığın ağır fenotipiyle ilişkilidir ve bu mutasyon Türk ve Sefardik Yahudiler arasında en sık olanıdır (9,10). Ancak ikinci ekzonda lokalize E148Q mutasyonu Avrupa toplumlarında en sık olarak görülmektedir (8,11,12). E148Q mutasyonunda klasik FMF fenotipi olmayabilir. Kompleks allelin bir parçası olduğunda amiloidozis ile ilişkili olabilir ancak şimdiye kadar hiçbir homozigot E148Q mutasyonu olan birey amiloidoz geliştirmemiştir (8). Bu durum, E148Q mutasyonunun Türk toplumundaki sağlıklı taşıyıcılar arasında oldukça sık olmasına rağmen hastalığın o kadar sık olmayışını açıkladığı gibi, nonpenetrans E148Q homozigotluğunun etkilenmiş Türk FMF hastaları arasında neden nadir olduğunu da açıklayabilir (10).

## EPİDEMİYOLOJİ ve TARİH

FMF, Doğu Akdeniz kökenli insanlar arasında özellikle Yahudiler, Türkler ve Araplar'da çok sıktır. Bu toplumlarda etkilenmiş bireylerin sıklığı 1/250 ile 1/1000 arasındadır (2,11,13).

Mutasyon ve haplotip analizleri, Mezopotamya olarak bilinen Doğu Akdeniz havzasında birlikte yaşayan toplumların en az 2500 yıl öncesine uzanan atalarının izini sürmemize yardımcı etmiştir. Göçlerle Doğu Akdeniz havzasından İspanya, Türkiye, Ermenistan, Irak ve daha sonra Kuzey Afrika'ya en sık mutasyonların tarihsel dağılımı tanımlanmıştır (6).

Mezopotamya insanlığın ilk yerleşim yeridir. İlginç olarak, Türk hastalar, yine insanlığın ilk çiftçilerinin yerleştiği Orta Anadolu'da birikmiştir. Taşıyıcıların sıklığı bu toplumlarda oldukça yüksektir (1/3 ile 1/5)

## Familial Mediterranean Fever

**Anahtar Kelimeler:** Ailevi Akdeniz ateşi

**Key Words:** Familial Mediterranean fever

(2,10). Taşıyıcıların neden bu kadar sık bulunduğu merak uyandıran bir sorudur. Taşıyıcıların, orak hücre taşıyıcılığında sıtmaya karşı korunan olgular gibi sık görülen öldürücü bir organizmaya karşı seçilmiş olabilecekleri tartışılmıştır (7,14). Tüberkülozun aday bir mikroorganizma olabileceği düşünülmüş ancak ön çalışmalar tüberküloza karşı bir avantaj göstermemiştir (14).

Askenazi Yahudileri, Yunanlılar ve İtalyanlar'dan da artan sayıda olgular bildirilmektedir (15). Bu bireylerin, hafif mutasyonlar taşıdıklarından daha az karakteristik özellikler gösteren hafif ve gözden kaçan klinikleri olduğu düşünülebilir.

### PATOGENEZ

MEFV geni pirin olarak adlandırılan bir protein kodlar (1,6). MEFV monosit ve nötrofillerde eksprese olduğundan, bu hücre dizilerinin inflamasyonuna katılır. Mutasyonlu pirin yoğun inflamatuvar ataklara sebep olduğundan pirinin inflamasyon üzerine baskılayıcı ya da negatif "feedback" etki oluşturduğu sonucu çıkarılabilir (16,17). Mansfield ve arkadaşları, pirinin aktin-sitoskeletonlu mikrotübüllerde lokalize olduğunu göstermişlerdir (18). Pirin, interlökin (IL)-1 $\beta$  aracılığıyla hem inflamasyon hem de apoptozisi uyaran IL-1 inflamatuvar yolunda iş gören proteinlerden birisidir (19). Gumicio ve arkadaşları, inflamasyon ve apoptoziste pirin proteinlerinin rolünü göstermiştir (19). Hem pirin hem de ko-pirin, "caspase-1"i aktive eden ASC (apoptosis associated speck-like protein which contains a caspase recruitment domain) olarak bilinen ortak bir adaptör proteinle ilişki kurmaktadır. Daha sonra, bu yolla uyarılan IL-1 $\beta$  ve NF $\kappa$ B proinflamatuvar cevabı tetiklemektedir (19).

Son çalışmalar, pirin defektif olduğunda Th1 aktivitesi ve interferon (IFN)- $\gamma$  üzerinde negatif "feedback" etkinin oluşturulamayabileceğini göstermiştir (16). Böylelikle MEFV mutasyonu için hastalar ve taşıyıcıların proinflamatuvar duruma eğilimli olması beklenebilir. Taşıyıcılarda ve ataksız hastalarda artmış akut faz reaktanları bunun bir kanıtıdır (20).

### Klinik Bulgular

Klasik klinik bulgular tekrarlayıcı, kendi kendini sınırlayan ateş ve serozit ataklarıdır (21-26). Ağrılar düzensiz ataklar halinde gelir, bir-üç gün sürer. Serozit en sık karın ağrısı ile kendini göstermektedir. Artrit/artralji hastaların en az yarısında vardır. Artrit sıklıkla monoartiküler ya da oligoartikülerdir, ayak bileği ve diz en sık tutulan eklemlerdir. Plevral ağrı tek başına olabilir veya karın ve eklem bulgularına eşlik edebilir. Bazen tekrarlayıcı karakterde olan perikardiyal efüzyon görülebilir.

Tek cilt döküntüsü erizipel benzeri eritem olup, sıklıkla alt ekstremitelerde lokalizedir.

Bu hastalarda vaskülit sıktır. Henoch-Schonlein purpura (HSP), poliarteritis nodosa (PAN) ve Behçet hastalığının bu hastalarda daha sık görüldüğüne dair birçok rapor vardır (26-28). Çok merkezli bir çalışmada PAN geliştiren FMF hastalarının diğer PAN hastalarına göre daha genç yaşta olmaya ve daha fazla subkapsüler hematoma geliştirmeye eğilimli olduğu gösterilmiştir (27).

Hastalığın en önemli komplikasyonu sekonder amiloidozistir. Sekonder amiloidozis, proteinüri, nefrotik sendrom ve ileri dönemde böbrek yetmezliği ile kendini gösterir.

### Laboratuvar Bulgular

Akut faz reaktanları ataklar sırasında hemen daima yüksektir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen ataklar sırasında değerlendirilmelidir. Hastalarda ataklar arasında özellikle CRP olmak üzere akut faz reaktanlarındaki yükseklik devam edebilir (29). Bu özellikle tedavisiz hastalarda belirgindir.

Bu durum hastalığın kesin olarak kendi kendini sınırlayıcı olmadığını ancak, ataklar arasında klinik bulgular olmasa bile inflamatuvar cevabın devam ettiğini düşündürmektedir.

Serum amiloid-A (SAA)'nın son yıllarda akut faz reaktanı olarak önemi giderek artmıştır. Kolşisin dozunun yeterliliğini izlemek için SAA düzeylerinin kullanılabilirliği ileri sürülmüştür. MEFV geninde homozigot mutasyonlu asemptomatik hastalarda SAA düzeyleri tedaviye karar vermede yardımcı olabilir.

### TANI

Tipik klinik bulgularla konmaktadır. Tel Hashomer grubu tarafından FMF için sınıflama kriteri önerilmiştir (23). Bu kriterlerin özgüllüğü ve duyarlılığı farklı etnik gruplarda çalışılmalıdır. Özellikle Batı Avrupalı hastalar, bu toplumlarda sık olan diğer periyodik ateş sendromları için ilave dışlama (exclusion) kriterlerine gereksinim duymaktadır.

Tekrarlayıcı ve kendi kendini sınırlayan bir-üç günlük ateş atakları ile serozitin herhangi bir tipinin olduğu bir hastada FMF düşünülmelidir. FMF ya da amiloidozis için aile öyküsünün varlığı ve diğer periyodik ateş sendromlarının özelliklerinin olmaması, kuvvetle FMF tanısını destekler. Klinik tanı kesin değilse, MEFV geni için genetik analiz bu hastalarda gereklidir. Eğer genetik analiz mümkün değilse, kol-

şisine cevap veren tek periyodik ateş sendromu FMF olduğundan kolşisin denenmesi önerilmektedir.

### Ayrırcı Tanı

FMF dışı inflamatuvar bozukluklar içinde hiperimmunoglobulin D sendromu [Hyper Immunoglobuline D Syndrome (HIDS)], TNF-reseptörüyle ilişkili periyodik ateş sendromu [TNF-Receptor Associated Periodic Fever Syndrome (TRAPS)], ailevi soğuk ürtikeri [Familial Cold Urticaria (FCU)] veya ailevi soğuk otoinflamatuvar sendrom [Familial Cold Auto-Inflammatory Syndrome (FCUS)], "Muckle Wells" sendromu (MWS) ve kronik infantile nörolojik kütanöz artropati [Chronic Infantile Neurological Cutaneous Arthropathy (CINCA)] ve periyodik ateş-adenopati-farenjit-aftöz sendrom [Periodic Fever-Adenopathy-Pharyngitis-Aphthosis (PFAPA)] bulunmaktadır (22).

HIDS'nin nedeni, mevalonat kinazı (MVK) kodlayan gendeki mutasyonlardır (5,30). TRAPS, MWS ve FCU otozomal dominant geçişli otoinflamatuvar bozukluklardır. TRAPS'nin nedeni TNF reseptörünün 55kD ekstraselüler bölgesindeki (TNFRSF1A) mutasyonlardır (4,31). Sporadik olguların %2 oranında görüldüğü bildirilmiştir.

Diğer bir pediatrik hastalık olan CINCA da farklı mutasyonlarla MWS ve FCU gibi kromozom 1q44 üzerine haritalanmıştır (32).

FMF fenotipi olup MEFV mutasyonu göstermeyen birçok hasta vardır. Periyodik ateşli birçok hastada şimdiye kadar tanımlanmış genlerden hiçbirisinde mutasyon gösterilememiş olması, daha fazla mutasyonların veya genin varlığını ya da periyodik ateş sendromları grubunda daha fazla hastalık olabileceğini düşündürmektedir.

HIDS, Hollanda ve Batı Avrupa'da siktir ve ataklar üç-yedi gün sürer. Ateşe lenfadenopati, artralji/artrit ve cilt bulgularıyla birlikte 100 IU/mL üzerinde artmış IgD eşlik edebilir.

TRAPS'nin atakları bir haftadan fazla sürer ve hastalar miyalji, karın ağrısı, cilt döküntüsü ve artraljiden yakınıdır, konjunktivit ve periorbital ödem görülebilir. TRAPS'de semptomların spektrumu oldukça geniştir.

FCAS'de ataklar bir günden kısa sürer ve soğuğa maruz kaldıktan sonra cilt lezyonları görülür. MWS'de ataklar bir-iki gün sürer ve artrit/artralji sıklıkla ateş ve ürtiker şeklindeki döküntüye eşlik eder ve geç başlangıçlı sağırılık siktir.

Ayrırcı tanıda dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta da akut romatizmal ateştir. Sekonder amiloidozisli

birçok hastanın kendi kendini sınırlayan artrit atakları nedeniyle yanlış olarak akut romatizmal ateş olarak tanımlanabileceği göz önünde bulundurulmalı, bu hastalarda penisilin profilaksisine rağmen devam eden ataklar ve diğer özelliklerin varlığında FMF düşünülmelidir.

### TEDAVİ ve PROGNOZ

Kolşisin, FMF ataklarını kontrol etmek ve daha da önemlisi amiloidozisi önlemek için gereklidir. Gerçekten kolşisin kullanımı hastalığı tedavi etmektedir. Yeterli doz kolşisin, atakların kesilmesi ya da en azından belirgin oranda azalmasıyla sonuçlanır. İki çalışmada kolşisinin amiloidozis gelişimini önlediği doğrulanmıştır (24,33).

Diğer taraftan kolşisinin potansiyel olarak hayvanlarda azospermi ile ilişkisi endişe uyandırmıştır. Birçok araştırmacı bu hastalarda sperm patolojilerinin aslında testis amiloidozisi veya diğer komplikasyonlar gibi altta yatan hastalığın patofizyolojisiyle açıklanabileceğini ileri sürmüştür (34).

Kolşisinin temel antiinflamatuvar etkisinin lökosit kemotaksisi üzerindeki güçlü inhibitör etkisinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (28,34). Kolşisinin etkisinin, FMF'de lökositlerdeki yüksek konsantrasyonuyla ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Ancak kesin bir açıklama yoktur. Ben-Chetrit ve Levy, granülositlerde P-gly pompasının yokluğunun bu hücrelerde yüksek konsantrasyonun nedeni olabileceğini ileri sürmüştür (34).

Plazma SAA konsantrasyonlarını izlemek hastalık aktivitesini monitörize etmek için rehber olabilir. Yüksek SAA asemptomatiklerin tedavisi için bir gerekebilir.

Sekonder amiloidozis gelişimi için risk faktörlerinin araştırılması sürmektedir. Bu konu ile ilgili şimdiye kadar bulunan sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir. Ülke çapındaki bir çalışmada M694V mutasyonunun Türk hastalarında risk oluşturduğu gösterilememiştir.

**Tablo 1.** FMF'de amiloidozis gelişimiyle ilişkili risk faktörleri.

Özellik	Risk faktörü	Kaynak
Ailede sekonder amiloidozis	x 2.4	35
M694V	x 7	9, 36
SAA1< (polimorfizmi)	x 7	36
homozigotluk		
A138G polimorfizmi	X3	37
Erkek cinsiyet	x 2 veya x 4	35, 36

Hastaya uzun dönem kolşisin tedavisi başlarken bu bilgilerin aile ile paylaşılması ve sekonder amiloidozun sonuçlarının anlatılması gereklidir.

Ülkemizin en sık kalıtsal hastalığı olan FMF'ye gösterilen yeni ilgi FMF hastalarının erken tanı almasını sağlamaktadır. Bu ilginin hastalığın bilinmeyen yönlerini aydınlatmaya da yardımcı olacağını umuyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. FMF consortium. A candidate gene for FMF. *Nature Genet* 1997; 17: 25-31.
2. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, et al. FMF: Prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 3-7.
3. Gumucio DL, Diaz A, Scharer P, et al. Fire and ICE: The role of pyrin domain containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheum* 2002; 20 (Suppl 26): 45-53.
4. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes FCAS and MWS. *Nat Genet* 2001; 29: 301-5.
5. Houten SM, Kuis W, Duran M, et al. Mutations in MVK encoding mevalonate kinase cause hyper IgD and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 175-7.
6. 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.
7. Kastner DL. FMF: The genetics of inflammation. *Hosp Prac* 1998; 33: 131-58.
8. Touitou I. The spectrum of FMF mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 473-83.
9. Shohat M, Lotan R, Magal N, et al. Amyloidosis in FMF is associated with a specific ancestral haplotype in the MEFV locus. *Mol Genet Metab* 1998; 65:197-202.
10. Yılmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of FMF and evidence of a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 553-5.
11. Aksentijevich I, Samuels J, Centola M, et al. Mutation and haplotype studies of FMF reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 949.
12. Shinozi K, Agematsu K, Yasui K, et al. FMF in 2 Japanese families. *J Rheumatol* 2002; 29: 1324-5.
13. Ozen S, Karaasan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of Juvenile Chronic Arthritis And Familial Mediterranean Fever In Turkey: A Field Study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445-9.
14. Ozen S. What advantage did the heterozygotes for MEFV mutations have-if any? *Clin Exp Rheum* 2002; 20 (Suppl 26): 69.
15. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. FMF at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* 1998; 77: 268-97.
16. Aypar E, Ozen S, Okur H, et al. TH1 polarization in FMF (submitted for publication).
17. Centola M, Wood G, Frucht DM, et al. The gene for FMF, MEFV is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 3223-31.
18. Mansfield L, Chae JJ, Komarow HD, et al. The FMF protein pyrin associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001; 98: 851-9.
19. Gumucio DL, Diaz A, Scharer P, et al. Fire and ICE: The role of pyrin domain containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl 26): 45-53.
20. Tunca M, Kırkalı G, Soytuk M, et al. Acute phase response and evolution of FMF (letter). *Lancet* 1999; 353: 1415.
21. Ben-Chetrit E, Levy M. FMF. *Lancet* 1998; 351: 659-64.
22. Drenth JPH. The enlarging spectrum of hereditary periodic fevers. *Clin Exp Rheum* 2002; 20 (Suppl 26): 67-8.
23. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of FMF. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-85.
24. Saatci U, Bakkaloglu A, Ozen S, et al. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatrica* 1993; 81: 705-6.
25. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. FMF at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* 1998; 77: 268-97.
26. Tunca M and the Turkish FMF Study Group (abstract). *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl 26): 7.
27. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, et al. FMF and PAN. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 281-7.
28. Ozen S. Vasculopathy, Behcet's disease and Familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatology* 1999; 11: 393-8.
29. Korkmaz C, Ozdoğan H, Kasapçopur O, et al. Acute phase response in FMF. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 79-81.
30. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper IgD and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 178-81.
31. Mc Dermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor define a family of domi-

- nantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 13-144.
32. Feldman J, Prieur AM, Quartier P, et al. CINCA syndrome is caused by mutations in *CIAS1*, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002 (online).
  33. Zemer D, Livneh A, Danon YI, et al. Long term colchicine treatment in children with FMF. *Arthr Rheum* 1991; 34: 973-7.
  34. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 48-59.
  35. Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, et al. FMF in children: Report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 619-23.
  36. Cazaneuve C, Ajtapetyan H, Papin S, et al. Identification of *MEFV* independent modifying genetic factors for FMF. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1136-43.
  37. Akar E, Yalcinkaya F, Akar N. Is the Ala138Gly alteration of *MEFV* gene important for amyloidosis? *Hum Mutat* 2001; 17: 71.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Prof. Dr. Seza ÖZEN  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediyatrik Nefroloji ve Romatoloji Ünitesi  
06100, Sıhhiye-ANKARA