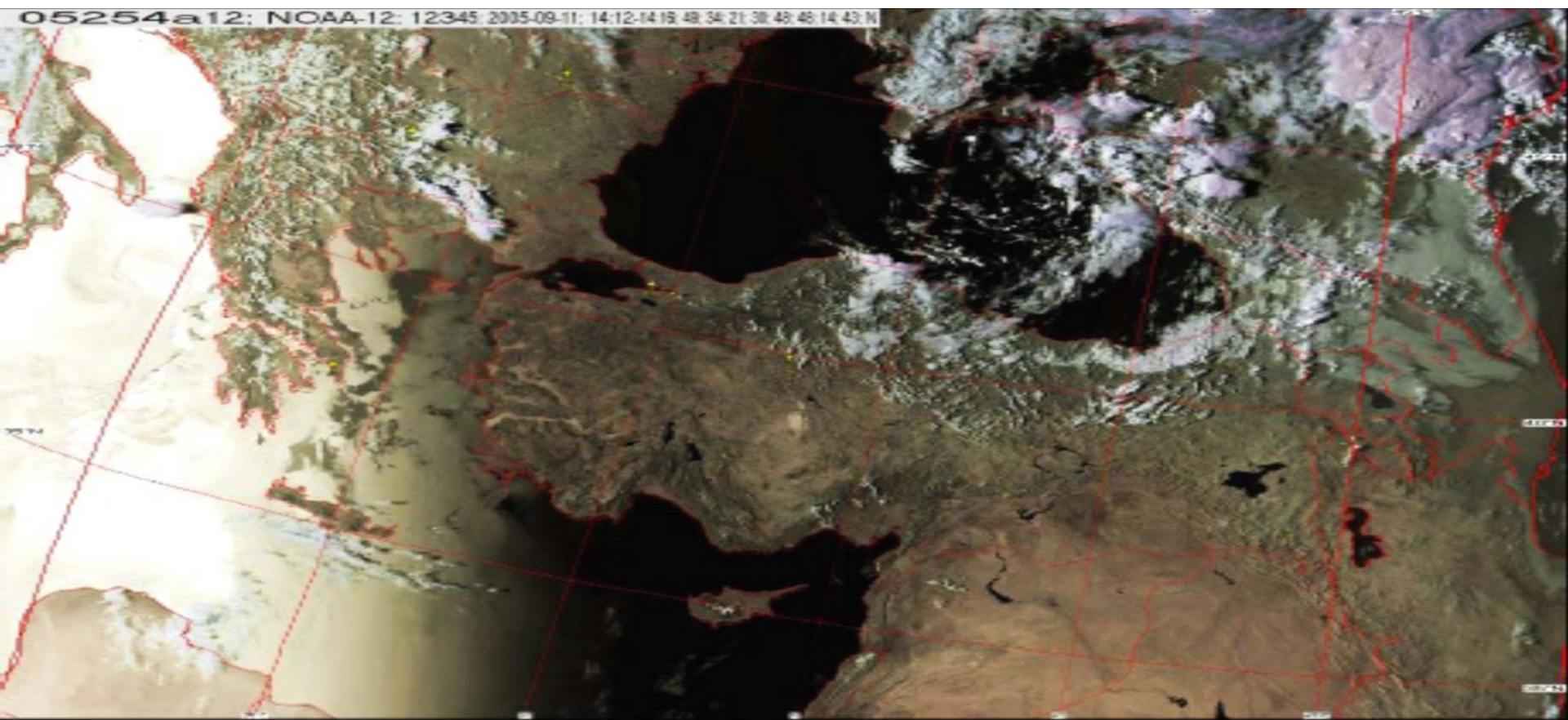


AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ - FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER (FMF)

Prof. Dr. Aydın ECE
DÜTF- Çocuk Romatolojisi BD



Familial Mediterranean Fever

Sınıflama ve Kaynaklarda Veriliş Kodları

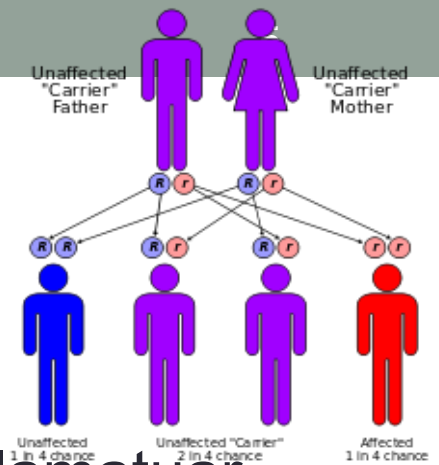
<u>ICD-10</u>	<u>E85.0</u>
<u>ICD-9</u>	<u>277.31</u>
<u>OMIM</u>	<u>249100</u> <u>608107</u>
<u>DiseasesDB</u>	<u>9836</u>
<u>MedlinePlus</u>	<u>000363</u>
<u>eMedicine</u>	<u>med/1410</u>
<u>MeSH</u>	<u>D010505</u>
<u>GeneReviews</u>	<u>Familial Mediterranean Fever</u>

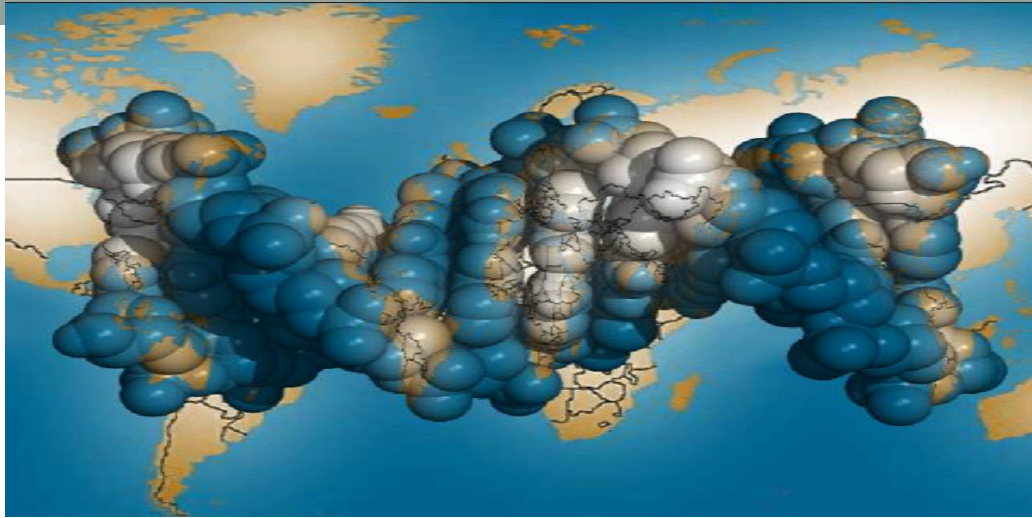
Tarihçe

- **1945** Dr. Siegel (Newyork- Allerjist): 5 vaka “tekrarlayan şiddetli karın ağrısı ve ateş, erken yaşta başlangıç
- Dr. Reimann: Benin paroksizmal peritonit
- **1960** Prof. Heller : OR, amiloidoz hastalığının parçası, ismi FMF
- **1972** Goldfinger – Emir Özkan: Kolşisin ateş, karın ağrısı ve artrite iyi geliyor
- **1997** NIH-Fransız (Bağımsız iki grup): Gen 16p, 8 missense mutasyon, gen pyrin/marenostrini kodluyor

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

- Kalıtsal yangısal (inlamatuar) bir hastalık
- Otozomal resesif kalıtım
- MEFV geni mutasyonu ile oluşan bir otoinflamatuvar hastalık
- MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda ve 781-aa içeren Pyrin proteini kodlar
- Komplikasyonu renal amiloidoz ve böbrek yetmezliği
- AAA'lı hastalarda vaskülit ilişkili hastalık sıklığı artmıştır
 - HSP
 - Spondilartropati
 - Uzamış artrit
 - Uzamış miyalji





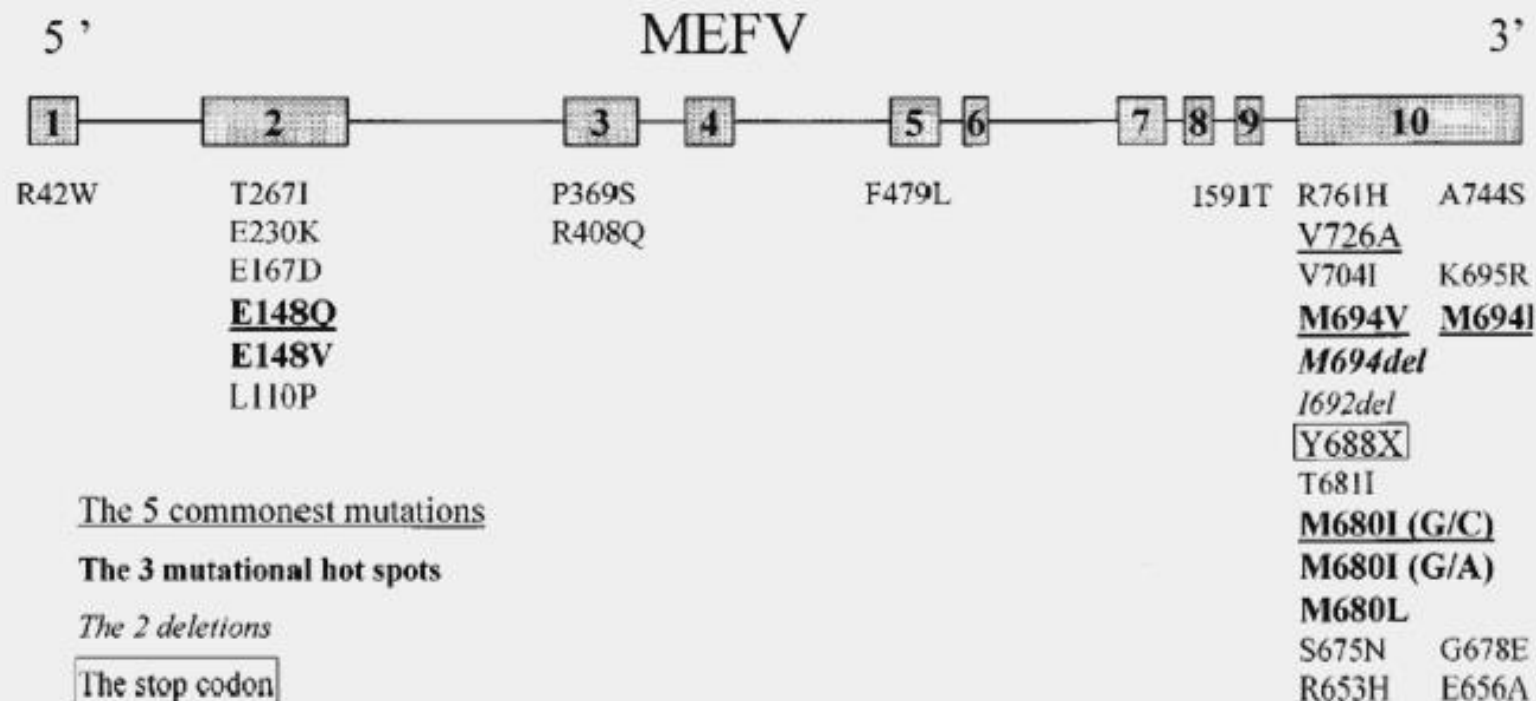
MEDITERRANEAN FEVER (MEFV) GENİ

- ☐ ☐ Kromozom Bölgesi : 16p13.3
- ☐ ☐ Gen Adı : MEFV
- ☐ ☐ Ekson sayısı : 10
- ☐ ☐ Transkript (mRNA) : 3.7 Kb
- ☐ ☐ Translasyon ürünü :Pirin (marenosttrin)
- ☐ ☐ Protein uzunluğu :781aa

Genetik

- *MEditerranean FeVer* gene (MEFV) – 16p13.3'de
- Gen: 10 ekzon, 3505 nükleotid cDNA, 781 aa'li bir proteini kodluyor
- Bazı mutasyonlar –M694V, V726A, M680I, M694I belirlenmiş
- Hastalıkla ilişkili 300 mutasyon belirlenmiş
- Değişik etnik gruplar aynı mutasyonları gösteriyor - Ortak ata (pre-biblical period)?

The spectrum of MEFV mutations



Epidemiyoloji

- Akdeniz ve Ortadoğu kökenli populasyonlarda sık görülür
 - Ermeniler, Sefardik Yahudiler, Kıbrıslılar, Türkler ve Araplar
- Yüksek risk populasyonlarında
 - Hastalık sıklığı - 1-3/1000
 - Taşıyıcı sıklığı – 1/5 - 1/7
- Ataklar, hastaların %90'ında 20 yaşından önce başlar.
- Erkek çocuklarda görülme sıklığı kızlardan fazladır

- Ermenilerde FMF taşıyıcılığı $1/7$, hastalık sıklığı $1/500$ ama ataklar daha hafif ve amiloidoz çok nadir gelişiyor
- İsrail Yahudilerinde taşıyıcılık $1/8$, Sefardik Yahudilerde $1/6$, Irak Yahudilerinde $1/4$
- Türkiye'de taşıyıcılık $1/5$, hastalık sıklığı $1/1000$
- Türklerde Kolşisin öncesi amilodoz gelişimi..... %60
- İlk atak < 10 yaş.....%65, < 20 yaş..... %90
- Aşırı egzersiz, soğuğa maruziyet, emosyonel stres ve menstruasyon atakları tetikleyebilir

FMF

- Tekrarlayan poliserozit, periyodik hastalık
- Ataklar: ateş ve peritonit, plörit, artrit, deri döküntüsü
- E:K – 1.5-2:1
- Taşıyıcı sıklığı- Afrika Yahudileri 1:6, Ermeniler 1:7
- Yahudiler, Ermeniler, Türkler, Araplar
- Vaskülit ve amiloidoz en önemli komplikasyon

Atak türleri

- Abdominal atak : Tüm karını tutan, peritonitin tüm bulguları var ve apandisite benzer ağrı. Hastaların %95'inde görülebilir. Gereksiz laparotomi nedeni
 - İnkomplet atak: lokal hassasiyet ve normal kan testleri
- Eklem tutulumu:
 - Büyük eklemler, özellikle Diz, Ayak Bileği, Kalça ve Dirsek eklemi;
 - Genellikle tek eklem tutulur (%75),
 - Artrit haftalar aylar sürebilir ve ataklardan bağımsızdır,
 - Bazen ARA gibi gezici artrit yapar

- Plörit (%40 – Nefes almayı ve düz yatmayı zorlaştırır) ve perikardit (nadir)
- Skrotal – Akut skrotumla karışır (%5)
- Miyalji (Nadiren tek başına)
- Erizipeloid döküntü (Alt ekstremitede- nadir): % 7-40??
- Nadir Bulgular: Perikardit, Orşit, Aseptik menenjit,
- Yukarıda listelenen hiçbir belirti olmaksızın yalnızca ateş (%25)

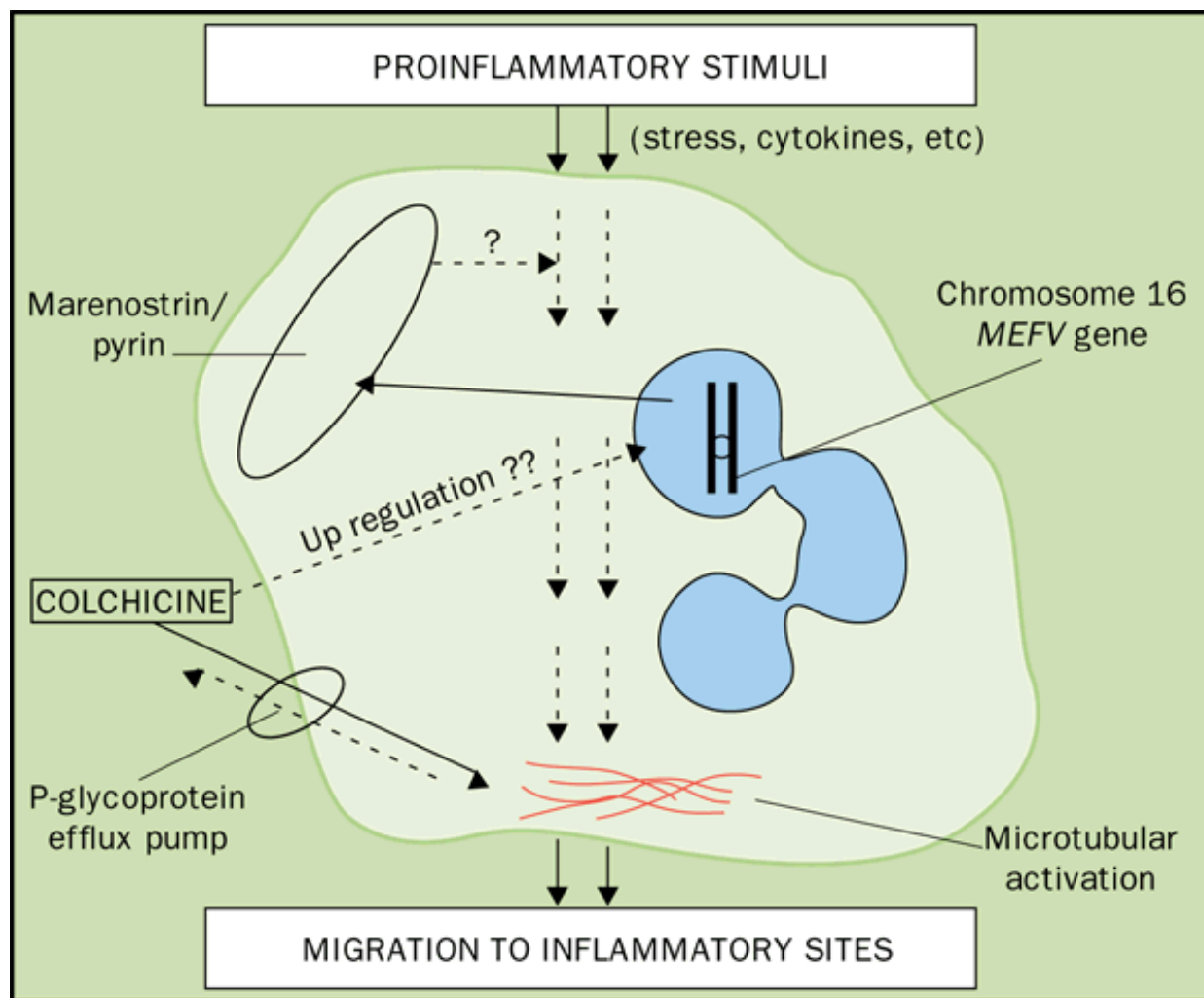
- FMF'de HSP ve PAN sıklığı artmıştır
- Bu durumlarda renal tutulum daha sık





Patofizyoloji

- Ana bozukluk - Serozayı etkileyen enflamatuvar reaksiyon: plevra, periton, sinovya
- Kemotaktik aktivite – Granülositlerin (PNL) bölgeye akımı
- Tetikleyen – Fizik ve emosyonel stres, menstruasyon, yüksek yağ diyeti
- Pirin inflamasyonun ana sitokini olan İnterlökin 1-beta'yı aktiveleyen Caspase 1 enzimini suprese eder.
- İnefektif, mutant gen sonucu yapılan Pyrin inflamasyonu baskılayamaz



Pyrin

- 781 aa'li pozitif yüklü bir protein
 - PYRIN/MARONESTRIN
 - Hemen daima nötrofiller ve öncü hücrelerinde eksprese olur
 - Fonksiyonu: İnflamasyonu direkt veya indirekt olarak baskılamak (özellikle nötrofiller içinde)
 - Matür nötrofil ve monositler: nötrofil aracılı enflamasyonu düzenler

PYRİN YAPISI VE FONKSİYONU

- ❑ Sonuçta pyrin nötrofil aktivasyonunu inhibe ederek etkili olan düzenleyici proteindir
- ❑ Mutasyonlarla pyrin yapı ve fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır

PYRİN YAPISI VE FONKSİYONU

- ❑Pyrin yapısında mutasyon nötrofil aktivasyonunu kolaylaştırır
- ❑Normal pyrin molekülü **C5a inhibitör** düzeylerini yüksek tutup nonspesifik yanıtı baskılar
- ❑Pyrin disfonksiyonu sonucunda C5a inhibitör düzeyi düşer, nonspesifik inflamasyon dizginlenemez

- Tanı klinik olarak konur (tipik atak öyküsü)
 - Atakların sıklığı, süresi ve şiddeti
- Etnik köken – Şart değil, çünkü her ırkta görülüyor
- Aile hikayesi
- Biyokimyasal test sonuçları: Ataklar sırasında yapılan testlerde akut faz cevabı
 - Yükselmiş Sedimentasyon, SAA, CRP, fibrinojen, lökosit sayısı
- Kolşisin tedavisine yanıt
- Genetik testler
 - Bilinen mutasyonların taranması (genlerin 2, 3, 5 ve 10 ekzonlarının analizi ile bilinen mutasyonların %97'si saptanabilir)
 - DNA dizi analizi

FMF tanısı için Tel Hashomer Kriterleri

- Major kriterler:
 - 1) Artrit ve/veya serözitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları.
 - 2) Predispozan bir hastalık olmaksızın gelişen AA tipi amiloidoz
 - 3) Kolşisine iyi yanıt
- Minör kriterler:
 - 1) Tekrarlayan ateş atakları
 - 2) Erizipel benzeri eritem
 - 3) Birinci derece akrabada FMF varlığı

Kesin tanı: 2 major veya 1 majör+2 minör kriter

Şüpheli tanı: 1 major ve 1 minör kriter

Genişletilmiş Tel Hashomer Ölçütleri

- Majör Kriterler

- Tipik ataklar;
 - 1. Yaygın peritonit
 - 2. Plörit veya perikardit
 - 3. Monoartrit (Kalça, diz, ayak bileği)
 - 4. Tek başına ateş

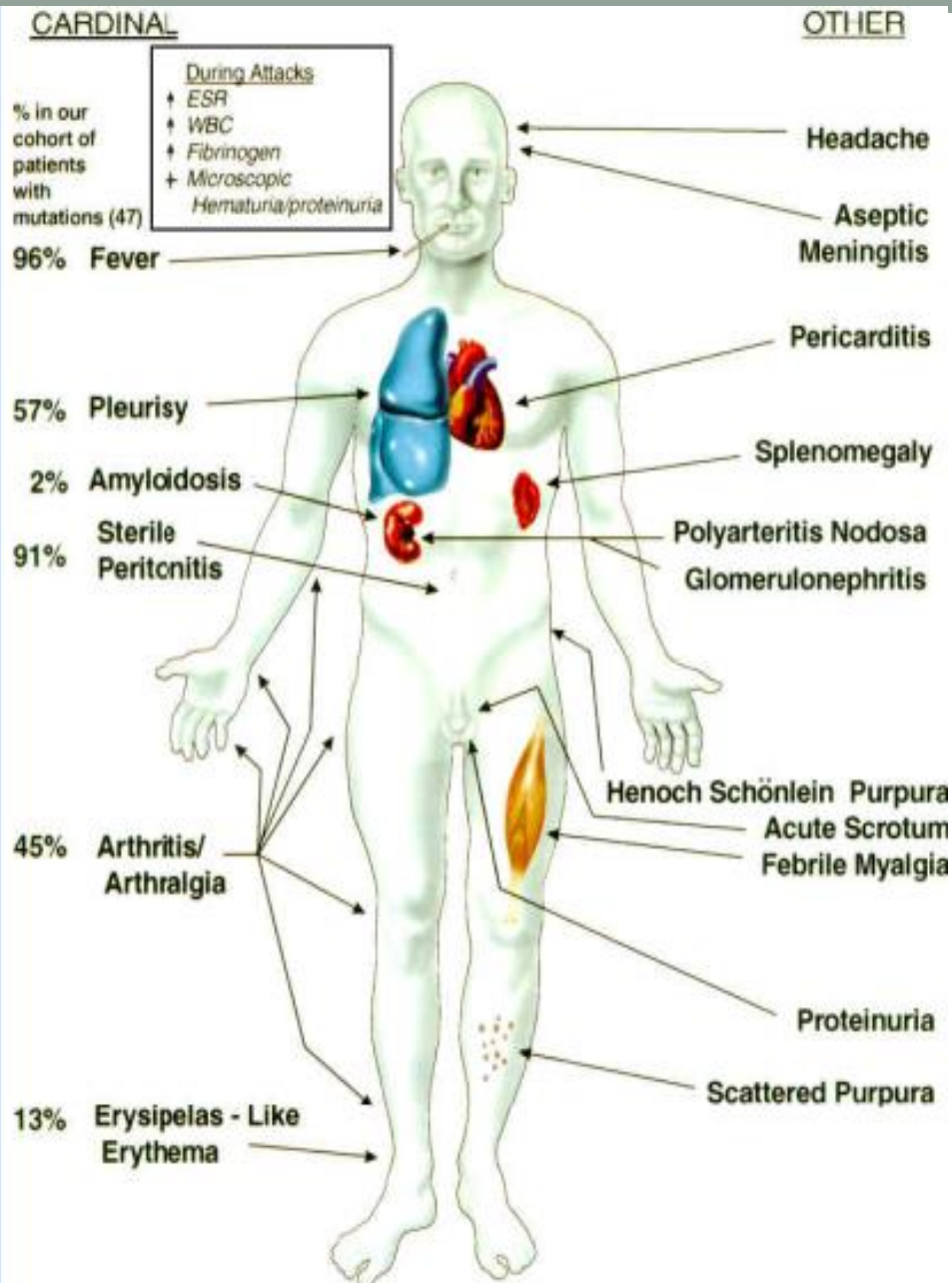
- Minör kriterler

- Tam olmayan ataklar, bir veya daha fazla bölgeyi tutabilen
 - 1. Karın
 - 2. Göğüs
 - 3. Eklem
 - 4. Hareketle ortaya çıkan bacak ağrısı
 - 5. Kolşisin tedavisine iyi yanıt

Destekleyici bulgular

1. Ailede AAA öyküsü ,
2. Uygun etnik köken
3. Yirmi yaş öncesi başlama ,
4. Ağır, yatak istirahati gerektiren atak ,
5. Kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arası bulgusuz dönem
7. Lökosit, EÇH, serum amiloid A, fibrinojen düzeylerinden bir veya daha fazlasında patolojik sonuçlar ile seyreden geçici enflamatuvar yanıt.
8. Aralıklı proteinüri, hematüri
9. Appendektomi veya tanısal laparotomi öyküsü
10. Ailede akraba evliliği olması

Tanı için 1 veya daha fazla majör veya 2 veya daha fazla minör kriter veya 1 minör, 5 veya daha fazla destekleyici bulgu veya 1 minör kriter ile birlikte destekleyici bulgulardan ilk 4 tanesinin varlığı gerekmektedir .



GENOTİP-FENOTİP KORELASYONU

2009: Tipik Klinik varsa tek mutasyon (Heterozigot) yeterli

- Mutasyonların gen bölgesi üzerinde bulundukları yer, mutasyon türü ve protein üzerindeki yansımaları hastalık fenotipini belirler
- M694V – Amiloidoz riskini arttırır (etnik gruplar arası değişken)
- E148Q, V726A – amiloidoz oluşumunda daha az etken
- A138G polimorfizmi, herhangi bir mutasyon ile birlikte bulunduğu amiloidoz riskini arttırır
- Diğer gen etkileşimleri ?

Genotip-Fenotip

- Kuzey Afrika yahudilerinde M694V yüksek sıklıkta: daha ağır hastalık ve yüksek amiloidoz riski
- Irak yahudileri ve Dürzi Araplarda V726A mutasyonu: daha hafif FMF
- Ancak mutasyona spesifik önemli farklılıklar yok
- Hastalık ağırlığını belirleyen farklı genetik temel olabilir (Yeni çalışmalarda farklı gen mutasyonlarının hastalık şiddeti ile ilişkisi araştırılıyor)

Türkiye'de MEFV geni mutasyon sıklığı (Bir referans lab)

Mutasyonlar	Frekans (%)
M694V	33.8
M691I	1.1
V726A	7.1
E148Q	12.8
A761H	2.8
M680I	9.3
L695A	0.5
Bilinmeyen	32.8

Klinik Belirtiler

- Semptomlar: Hayatın ilk 10 yılında, %5'i >30 yaş
- Tipik atak: Ateş ve serözit, 1-4 gün süreyle
- Atak sıklığı: Haftada bir – 1 / 3-4 hafta
- Hasta yaşlandıkça atakların şiddet ve sıklığı azalır

Klinik

- Ateş
 - Her atakta olur, 38-40°C
 - 12 saat-3 gün sürer
- Peritonit
 - Karın ağrısı (%95)- “akut peritonit”
 - Kabızlık
 - Ağrı ateşten birkaç saat önce başlar, 1-2 gün sürer
 - %30-40 hastaya laparotomi (akut batın?-apandisit, kolesistit, PID)

- Plörit:
 - %25-80 hastada
- Perikardit
 - %0.5 hastada
 - Az sayıda hastada konstriktif perikardit

Artrit

- Asimetrik, destrüktif olmayan artrit (%75)
 - Kısa süreli, ani başlangıç, 1-2 eklemden büyük efüzyon; diz, ayak bileği, el bileği
- Kronik destrüktif artrit (+sakroileit) (%2-5)
 - Kalça ve diz
 - Uzamış atak veya tekrarlayan kısa süreli ataklar sonrası hasar gelişimi
- Gezici poliartrit, ARA benzeri
 - Aynı yaş grubu, yanlış tanı

- Erizipel benzeri deri lezyonları
 - %7-40 hastada
 - Ekstensör yüzeyler; bacak, bilek eklemi ve bilek sırtı, sıklıkla tek taraflı
 - 2-3 günde spontan iyileşme
- Miyalji
 - Kol ve bacaklarda (+/- artrit)
 - 3 haftadan fazla sürebilir

ERİZEPEL BENZERİ ERİTEM

- ❑ %11-25 olguda görülür
- ❑ Genelde diz ayak bileği arasındaki bölgeye lokalize
- ❑ Ayak sırtında erizipel benzeri kızarıklık
- ❑ Ateş ve artritle beraber olabilir
- ❑ Sıcak, duyarlı, deriden kabarık keskin sınırlı
- ❑ 24-48 saat sürer
- ❑ Biyopside: dermal ödem, hiperemi, nötrofil infiltrasyonu

Diğer organ tutulumları

- MSS, menenksler: Mollaret menenjit
- Splenomegali (%30-50)
- Akut orşit (skrotal ödem, ağrı)

Laboratuvar

- Yüksek ESH
- Lökositoz
- Artmış akut faz reaktanları: CRP, fibrinojen, serum amiloid A
- Mikroskopik hematüri/ proteinüri

AYIRICI TANI

- ☐ Akut karın – Cerrahi aciller (Apandisit, intusepsiyon, perfore peptik ülser)
- ☐ Tekrarlayan pankreatit
- ☐ Akut İntermittan Porfiri
- ☐ Tekrarlayan pulmoner emboli
- ☐ SLE ve vaskülit
- ☐ Viral, bakteriyal enfeksiyöz nedenler
- ☐ Septik artrit, gut artriti
- ☐ Abdominal epilepsi
- ☐ Abdominal Migren

AYIRICI TANI

- JIA
- ARF
- HSP
- PAN
- Periyodik ateş sendromları
 - TRAPS (Ailesel irlandalı ateşi)
 - Hiperimunglobulin D sendromu (HIDS) (Mevalonat Kinaz eksikliği)
 - Kriyoprin ilişkili otoinflamatuvar sendromlar (CAPS): Muckle-Wells Sendromu; FCAS (Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom), CINCA (Chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome), NOMID (Neonatal onset multi-system inflammatory disease)

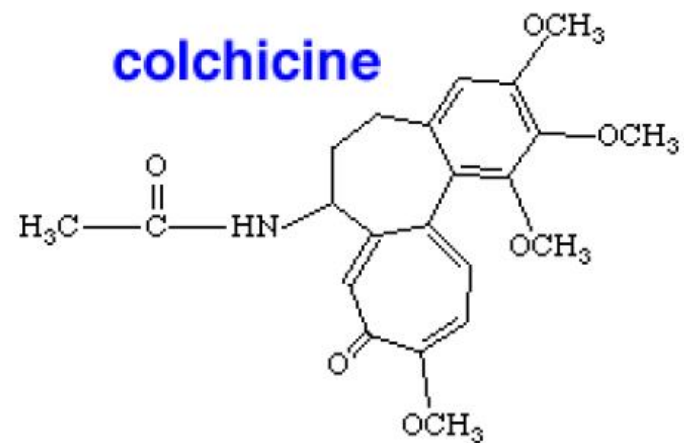
Tedavi

- Kolşisin (Gut'da da kullanılan bir ilaç- Gebelikte kesenler var, ancak veriler kesin değil, gebelikte de güvenli diyenler var??)
 - Oral, 1-2 mg/gün (Colchicum dispert!!)
 - Amiloidozu önler
 - Olguların %5-10'u Kolşisine dirençli,
- IFN-alfa
 - Akut ataklar için yardımcı tedavi
 - Kolşisin dirençli hastalarda
- TNF-alfa bloke edicileri- Etanercept
- Anakinra, Kanakinumab (IL-1beta- reseptör karşıtı)
- **Destek tedavisi:** Analjezikler, NSAID , hidrasyon

Colchicum autumnale (Güz Çiğdemi)



Colchicum autumnale (Çiğdem)



Kolşisin

- GFR 10-50 ise dozu azalt
- GFR <10 ise %50 doz veya ilacı kes
- Yan etkiler:
 - Karın ağrısı, kramp
 - İshal
 - Bulantı, kusma
 - Boğaz ağrısı
 - *Nadiren*: CPK, ALT ve AST yükselmesi; Alopesi, Aplastik anemi, Kİ supresyonu, Dermatoz, Granülositopeni,
 - Hepatotoksisite, Hipersensitivite, Lökopeni

Gelecek yönelişler

- Yeni mutasyonların belirlenmesi
- Proteinin kristal yapısı
- Proteinin fonksiyonunun anlaşılması
- Tedavi seçenekleri

FMF benzeri hastalıklar

- **TRAPS (Hibernian ateş)- OD:** İrlandalı hasta, TNF-reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS); konjonktivit, lokalize miyalji, Periorbital ödem, Karın ağrısı, Monoartrit, Döküntü, Tekrarlayan perikardit
 - Kolşisine cevapsız
 - Sistein mutasyonu olanlarda Sekonder Amiloidoz gelişiyor
 - LAB: ESR ve CRP yüksek, RF ve ANA Negatif; TNFR1 gen mutasyonları
- Tedavi: NSAID, Steroidler (Etkili), Anti-TNF tedavi (Etanercept), Anakinra, Canakinumab

Hiper IgD sendromu:

- Almanlar ve Fransızlarda sık
- 7 güne kadar uzayan ateşler, titreme, servikal LAP, Karın ağrısı, Kusma ve/veya İshal
- Baş ağrısı, artrit-artralji, Aftöz ülserasyonlar, Döküntü
- Serum IgD > 100 IU/ml
- Otozomal resesif kalıtım, haftalık ateşler, karın ağrısı, LAP, deri döküntüsü, simetrik oligoartiküler artrit, yüksek lökosit, yüksek IgD düzeyleri

Hiper IgD Tedavi

- Ağrı ve ateş için NSAID
- Oral steroidler
- Kolşisin
- Siklosporin
- İVIG
- Statinler
- Antisitokin tedaviler
 - - [Talidomid](#)
 - - [Etanercept](#)
 - - [Anakinra](#)

PFAPA (Periodic fever , aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis

- Ateş ayda bir periyodik gelir 6-8 gün sürer
- Tanı Klinik olarak konur
- Ateş aralarında normal ve büyüme gelişme bozulmaz
- Kendini sınırlayan selim bir hastalık, 4-8 yıl sürer
- Ataklar sırasında bazı sitokinler yükselir (IFN-Gama, TNF-Alfa, IL-6, IL-8), G-CSF de artar
- Aftöz ülserler %40-70, Karın ağrısı %45-60
- Lökositoz, hafif yükselmiş ESR, CRP
- Tedavi - Steroide cevaplı
 - Simetidin
 - Kolşisin
 - Tonsillektomi
 - Anakinra

Siklik nötropeni

- Ayda bir kez bir hafta süren nötropeni gelişir (Nötrofil < 500)
- Ateş
- Aftöz stomatit
- Bazen ağır enfeksiyonlar
- Tedavi:
 - G-CSF, Vitamin D
 - Antibiyotikler
 - Ağız Bakımı

FMF - özet

- Resesif geçişli, kalıtsal hastalık; epizodik ateş, şiddetli karın ağrısı, plörezi, artrit, karakteristik ayak bileği döküntüsü
- Ataklar 3 gün kadar sürer, arada asemptomatik
- Tedavi kolşisinle
- Komplikasyon amiloidoz gelişimi
- FMF geni 16p, ekspresyonu granülositlerle sınırlı

V · T · E	Metabolic disease: amyloidosis (E85, 277.3)	[hide]
Common amyloid forming proteins	AA · ATTR · Aβ2M · AL · Aβ/APP · AIAPP · ACal · APro · AANF · ACys · ABri	
Systemic amyloidosis	AL amyloidosis · AA amyloidosis · Aβ2M/Haemodialysis-associated amyloidosis · AGel/Finnish type amyloidosis · AA/Familial Mediterranean fever · ATTR/Transthyretin-related hereditary amyloidosis	
Organ-limited amyloidosis	Heart	AANF/Isolated atrial amyloidosis
	Brain	Familial amyloid neuropathy · ACys+ABri/Cerebral amyloid angiopathy · Aβ/Alzheimer's disease
	Kidney	AApoA1+AFib+ALys/Familial renal amyloidosis
	Cutaneous	Primary cutaneous amyloidosis · Amyloid purpura
	Endocrine	Thyroid: ACal/Medullary thyroid cancer Pituitary: APro/Prolactinoma Pancreas: AIAPP/Insulinoma · AIAPP/Diabetes mellitus type 2

Amiloidoz

- En önemli komplikasyon: sıklıkla böbrekleri etkiler, SDBY
- GIS, KC, dalak, kalp ve testisleri tutabilir
- AA tipi - sekonder amiloidoz
- Fenotip II – Serozit atakları olmaksızın amiloidoz gelişimi
- Kuzey Afrika Yahudileri ve Türklerde sık
- Gelişecekse, 40 yaşında önce oluşur

- Amiloidoz suda çözünmeyen fibröz amiloid proteininin Böbrek, Dalak, KV ve GİS'te depolanmasıyla karakterizedir
- Primer idiopatik amiloidozda AL tipi, sekonder amiloidozda AA tipi amiloid birikir. Çocuklarda genel olarak sekonder amiloidoz daha sıktır.
- Amiloidozda, Proteinüriden 2-13 yıl sonra KBY gelişir
- Tanı rektal veya Kİ biyopsisi
- Kolşisine yanıtızsız FMF'de proteinüri gelişirse renal biyopsi yapmaya lüzum olmaksızın Renal amiloidoz tanısı konabilir

- AMİLOİDOZ; FMF, kronik inflamatuvar hastalıklar, RA, ankilozan spondilit, inflamatuvar barsak hastalıkları, TB gibi kronik infeksiyonlar, kistik fibrozis ve uzun süreli derin cilt ülserleri sonrasında görülebilmektedir.
- Sekonder amiloidoz primer inflamatuvar hastalık başladıktan birkaç yıl sonra anemi, diyare, hepatosplenomegali, proteinüri, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik olarak ortaya çıkabilir.

