

ANKİLOZAN SPONDİLİT İLE BİRLİKTELİK GÖSTEREN BİR AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ OLGUSU

Sevtap Köksal AVCI¹, Nesibe DOĞAN¹, Hikmet KOÇYİĞİT¹, Alev GÜRGAN¹

ÖZET

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, peritonit, plörezi, artrit ve erizipel benzeri cilt lezyonu atakları ile karakterize genetik geçişli polisistemik bir hastalıktır. Akut artrit genellikle monoartiküler tarzdadır. % 5 olguda kronikleşebilir ve sıklıkla kalça ve diz eklemine etkilemektedir. AAA'lı olguların bir kısmında sakroiliit ve seronegatif spondilartropati (SNSA) gelişebilir. Biz burada varolan klinik ve radyolojik bulgularıyla modifiye New York kriterlerine göre Ankilozan spondilit tanısı alan 23 yaşında AAA'li bir olguyu sunduk. Ayrıca AAA ile SNSA'nin birlikteliğini, tedavisini ve en ciddi komplikasyonu olan amiloidozu ilgili literatürler eşliğinde tartıştık.

Sonuç olarak AAA'li olguları izlerken SNSA gelişme olasılığının akılda tutulması ve hastadaki semptomların bu yönde dikkatlice değerlendirilmesi gerektiği kanısındayız. Bunun yanı sıra gerek sakroiliitli gerekse sakroiliitsiz AAA olgularında, günlük düzenli kolşisin kullanımının ve en ciddi komplikasyon olan amiloidoz açısından düzenli izlemlerin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, seronegatif spondilartropati, sakroiliit.

SUMMARY

COEXISTENCE OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND ANKYLOSING SPONDILITIS: A CASE REPORT

Familial Mediterranean fever (FMF) is a recurrent and self-limiting genetic disease characterized by irregular attacks of fever, peritonitis, pleurisy, arthritis and erysipelas-like rash. The most common type of articular involvement is acute monoarthritis. Arthritic episodes may be prolonged in about 5% of patients and hip and knee joints are frequently affected. Sacroiliitis and seronegative spondyloarthropathy (SNSA) may develop in some patients with FMF. A 23-year old man with FMF who was concomitantly diagnosed as ankylosing spondylitis according to the modified New York criteria is presented. Also the coexistence of FMF and SNSA, its treatment and amyloidosis which is the most serious complication of FMF is discussed with a review of the literature.

As a result, we think that the possibility of development of SNSA during the follow-up of FMF patients should be kept in mind and symptoms should be evaluated carefully in this concern. Additionally, the importance of daily regular use of colchicine and consideration of amyloidosis in the regular follow-up of FMF patients whether they have sacroiliitis or not have been emphasized.

Key Words: Familial Mediterranean fever, seronegative spondyloarthropathy, sacroiliitis.

¹ İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), günümüzde bilinen herediter periyodik ateş sendromları arasında en yaygın ve en iyi tanımlanmış olanıdır. Ailesel Akdeniz Ateşi tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, göğüs, karın, eklem ağrısı atakları ile karakterize genetik geçişli polisistemik bir hastalıktır. Bu bulgular sinovyum ve seröz membranların inflamasyonuna bağlıdır. Bu hastalık literatürde benign paroksizmal peritonit, periyodik peritonit, tekrarlayıcı poliserozit, tekrarlayıcı herediter poliserozit ve periyodik hastalık gibi çok sayıda değişik adlarla tanımlanmıştır. Ailesel Akdeniz Ateşi olarak ilk kez 1958 yılında Heller ve arkadaşları tarafından adlandırılmıştır (1). Bu hastalık Akdeniz ırkından gelen bireylerde baskın olarak görülmektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi en sık kuzey Afrika ve Irak Yahudileri, Ermeni, Türk ve Arap halkında görülür. Otozomal resesif geçişli olduğu düşünülen bu hastalığa 16. kromozomunun kısa kolunda bulunan MEFV genindeki mutasyonlar neden olmaktadır (2). Son zamanlarda geliştirilen polimeraz zincir reaksiyonu MEFV genindeki mutasyonları %100 sensitivite ve spesifite ile tanımlayabilmektedir (3). Ülkemizde pediatrik yaş grubunda yapılan bir epidemiyolojik çalışmada muhtemel Ailesel Akdeniz Ateşi prevalansının 9,3/10000 olduğu ve bu oranında juvenil kronik artrit prevalansından daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (4). Direskeneli ve ark.'da AAA'nin ülkemizde en yaygın olarak Orta ve Doğu Anadolu'da görüldüğünü belirtmektedirler (5). Ailesel Akdeniz Ateşi'li hastaların 2 farklı fenotipi vardır; sıklıkla çocukluk ve adolesan çağda başlayan peritonit, sinovit, plöritin kısa süreli febril epizodları fenotip I olarak, kendini başlıca nefropati ile gösteren AA amiloid tablosu ise fenotip II olarak bilinmektedir (1). Hastalığın tanısı çoğunlukla klinik olarak konmaktadır. Tanıya yönelik geliştirilmiş olan Tel-Hashomer kriterleri >%95 sensitif ve >%97 spesifiktir (6).

Hastalarda değişik oranlarda sakroiliit görüldüğü bildirilmektedir ancak seronegatif

spondiloartropati (SNSA) grubundan hastalıklar ile Ailesel Akdeniz Ateşi ilişkisi halen tartışmalıdır (1). Biz burada Ankilozan Spondilit (AS) ile birliktelik gösteren Ailesel Akdeniz Ateşi'li bir olguyu sunduk ve ilgili literatürler eşliğinde tartıştık.

OLGU SUNUMU

23 yaşında bir Türk erkek hasta kliniğimize 6 aydır devam eden inflamatuvar tipte bel ağrısı ve sabahları belirgin olan hareket kısıtlılığı yakınmaları ile başvurdu. Özgeçmişinde, ilk kez 9 yaşında Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı alan olgunun aynı yıl içinde apendektomi öyküsü mevcuttu. 10 yıl öncesine kadar abdominal ağrı, yüksek ateş, ayak bilekleri ve dizlerde artrit şeklinde 15-20 günde bir ortaya çıkan ataklarının 2-3 günde geçtiğini bildirmekteydi. Ancak hastaya 1,5 mg/gün kolşisin tedavisi ilk kez 10 yıl önce önerilmiş ve o zamandan bugüne kadar düzenli olarak kullanılmamıştı. Kolşisin tedavisi altındayken atakları 2 ayda bir oluyor ve 1-2 gün sürüyormuş. Her seferinde ataklara artrit eşlik ediyormuş. Soy geçmişinde babasının babasının Ailesel Akdeniz Ateşi öyküsü mevcut olan hastanın daha önce yapılmış olan genetik incelemesi sonucunda M694V homozigot mutasyonu tespit edilmiş. Fizik muayenede TA:110/70 mmHg, nabız 76/dk. idi. Diğer sistemlerin fizik muayenesi olağandı. Kas iskelet sistem muayenesinde boyun hareketleri minimal kısıtlı ve ağrısızdı. Çene manibrium mesafesi 3 cm, üst schober mesafesi 1 cm, göğüs ekspansiyonu 3 cm idi. Bel hareketleri tüm yönlerde kısıtlı ve fleksiyonu ağrılıydı. Bilateral lomber bölgede paravertebral kas spazmı ve hamstring gerginliği vardı. Sakroiliak kompresyon testleri negatif bulundu. El yer mesafesi 28 cm, modifiye schober 3,5 cm idi. Nörolojik muayenesi olağandı. Laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimentasyon hızı 49 mm/saat ve CRP 30,4 mg/lt dışında rutin tam

kan, biyokimya ve idrar tetkikleri olağan sınırlar içindeydi. Amiloidoz açısından değerlendirilen 24 saatlik idrar bakışı normaldi. Hastadan istenen protein elektroforezi kronik inflamasyon ile uyumlu geldi. ANA, RF ve HLA-B27 negatif olarak saptandı. İdrar ve boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Yapılan solunum fonksiyon testlerinde total vital kapasitede hafif derecede düşüklük saptandı. EKG, ekokardiografi, tiroid fonksiyon testleri, periferik yayma ve spermioyogram incelemeleri olağan sınırlar içinde bulundu. Yapılan radyolojik incelemelerde servikal, torakolomber grafileri normaldi. Bilateral kalça grafilerinde ve özel pozisyon sakroiliak eklem (SİE) grafisinde eklemde her iki yüzünde skleroz ve düzensizlik mevcuttu. SİE'in bilgisayarlı tomografi ile incelemesinde; superiora daha belirgin olmak üzere simetrik olarak eklem yüzeylerinde düzensizlik, iliak kemikte subartiküler alanda skleroz ve artiküler yüzeyde ılımlı doku yitimi izlenmektedir (Resim 1). Olgunun bu bulguları, bilateral grade II sakroiliit olarak yorumlandı. Batın ve renal BT, HRCT tetkikleri normal olarak değerlendirildi. DEXA normal sınırlarda idi. Olgumuz klinik ve radyolojik bulguları ile modifiye New York kriterlerini karşıladığından AS olarak değerlendirildi.

Hastanın klinikte izlendiği 4 haftalık süre içinde,

Resim 1. Olgumuzun sakroiliyak BT görüntüsü



medikal tedavi olarak 1,5 mg/gün kolşisin tedavisi sürdürüldü. İzlem süresince hastada gelişen karın ağrısı, sol ayak bileğinde ağrı, şişlik ve ısı artışının AAA atağı olarak değerlendirilmesi üzerine eklenen NSAİİ tedavisi ve soğuk uygulama ile 3 gün içinde yakınmaları ve bulguları kayboldu. Yattığı süre içinde 18 seans bel ve boyun paravertebral kaslara ultrason, infraruj, enterferansiyel akım olarak fizik tedavi uygulandı. Solunum, postür, ekstansiyon egzersizleri ve hamstringlere germe egzersizleri verildi. Klinikten çıkarken ve çıktıktan 3 ay sonrası yapılan kontrollerinde, bel ağrısı yakınması olmayan hastanın bel hareketlerinde belirgin artış bulunduğu saptandı.

TARTIŞMA

Ailesel Akdeniz Ateşi'nde ilk semptomlar çoğunlukla 5-15 yaşları arasında ortaya çıkar. Hastaların %80' inden fazlasında ilk atak 20 yaşından önce ortaya çıkar, ancak iki haftalık bebeklerde bile semptomların olabileceği bildirilmiştir. Erkeklerde görülme oranı 1,5-2 kat daha fazladır. Tipik ataklar genelde 3 günden kısa süreli ateş, peritonit, plörezi, artrit ve erizipel benzeri cilt lezyonları ile karakterize olup, genellikle 12-72 saatte sonlanır ancak artralji ve/veya artrit daha uzun süreli olabilir. Epizodları başlatan özgül tetikleyici olmamasına karşın menstruasyon, emosyonel stres, ağır fiziksel aktivite, yağdan zengin diyet, minör travma veya tüberkülin enjeksiyonu atakları presipite edebilir. Eklem tutulumu hastaların %16-24'ünde de ilk semptom olabilir. Artrit hastaların %50'den fazlasında 10 yaş altında başlar. Tipik artrit atakları ani başlangıçlıdır. Genellikle monoartiküler tarzda olup sıklık sırasına göre diz, ayak bileği ve kalça eklemine tutar. Efüzyon görülebilir ve çoğunlukla destrüktif değildir. Nadiren temporomandibuler eklem ve sternoklaviküler eklem tutulumu bildirilmiştir. Küçük eklem tutulumu nadirdir. Ataklarda genellikle aynı eklem tutulur fakat farklı eklemler de tutulabilir. Akut atak esnasında çekilen direkt grafi-

lerde yumuşak doku şişliği dışında herhangi bir bulguya rastlanmaz (1). Bir aydan uzun süren artrit kronik artrit kabul edilir. Hastaların yaklaşık %5'inde gelişir. En çok kalçada, daha az sıklıkta da dizde görülür. Ortalama süre 6 ay olup kalıcı eklem hasarıyla sonuçlanabilir. Kronik artritte direkt grafilerde periartiküler osteoporoz, eklem aralığında daralma ve dejeneratif değişiklikler saptanabilir (7).

Ailesel Akdeniz Ateş'li olguların bir kısmında sakroiliit ve özellikle kalça tutulumu ile birlikte spondiloartrit gelişebilir (8,9,10,11). Brodey ve arkadaşları, çalışmalarında 43 AAA'li hastayı incelemişler ve bunlardan klinik semptomu bulunmayan 6'sının radyografilerinde Sakroiliak eklemde kortikal kayıp, erozyonlu veya erozyonsuz eklem her iki kenarında skleroz ve füzyon tespit etmişlerdir (8). Sakroiliak eklem değişikliklerinin erken çocukluk döneminde bile gelişebileceği Majeed ve Rawashdeh'in çalışmasında belirtilmiştir. 133 AAA'li çocuk olguların oluşturduğu bu seriden 1 çocukta AS'e benzer sakroiliit tablosu görülmüştür (9). Erken çocukluk dönemindeki Ailesel Akdeniz Ateş'li bir olguyu rapor eden Beşbaş ve arkadaşları SİE'de oluşan erken değişikliklerin direkt radyografilerde tespit edilemediğini ancak bu dönemde çekilen bilgisayarlı tomografi ile saptanabildiğini vurgulamışlardır (10). İsrail'de yapılan bir çalışmada Langevitz ve ark., Sefardik yahudilerden 3000 AAA'li hastada seronegatif spondiloartropati (SNSA) ile ilişkiyi araştırmışlardır. Kronik artrit, inflamatuvar boyun veya bel ağrısı ve sakroiliiti olan 11 hasta SNSA olarak değerlendirilmiş ve sıklığı %0,4 olarak bildirilmiştir (11). Ailesel Akdeniz Ateş ile birlikteliği olan SNSA'li olgular, literatürde bildirilen bir tek olgu dışında (12) HLA-B27 negatif olma özelliğindedir. Bizim olgumuzda da HLA-B27 negatif olmasına karşın varolan klinik ve radyolojik bulguları modifiye New York kriterlerini karşıladığından, AAA ile birliktelik gösteren AS olarak değerlendirilmesi uygun görülmüştür. Ülkemizde Ailesel Akdeniz Ateş'li olgularda oldukça yüksek sıklıkta sakroiliit (%19) ve AS

birlikteliği Dilşen ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (13). Spondiloartropati, olguların çoğunda hastalar kolşisin tedavisi altındayken gelişir. Bu olgular NSAİ'lara iyi yanıt verirler ve DMARD'lara nadiren gereksinim duyarlar (11). Bizim olgumuzda da NSAİ'lere yanıt iyi olduğundan DMARD başlanmadı.

Bugün için Ailesel Akdeniz Ateş tedavisinde kullanılan standart ilaç kolşisindir. Bu ilaç akut inflamatuvar atakların sıklık ve süresini net bir şekilde azaltmaktadır. Ayrıca amiloid nefropatisi ve son dönem böbrek yetmezliği insidansını da azaltmakta ve yaşam süresini uzatmaktadır. Dirençli ve seçilmiş hastalarda atak tedavisinde interferon- ve talidomidin de etkili olabileceği gösterilmiştir (14,15). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, oral kolşisin tedavisi ile yanıt alınmayan Ailesel Akdeniz Ateş'li olguların tedavisine eklenen İV kolşisin enjeksiyonları ile etkili ve güvenli sonuçlar alındığı bildirilmiştir (16).

Amiloidoz son dönem böbrek yetmezliğine yol açan AAA'nin en ciddi komplikasyonudur. Amiloidoz gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak, ileri dönemlerde de kalp, akciğer ve tiroidi etkileyebilmektedir. Kalp tutulumu varlığında kalp yetmezliği ve aritmiyle sonuçlanan restriktif kardiyomyopati görülür. Testiküler amiloidoz gelişmesiyle azospermi ve infertilite oluşabilir. Önceki raporlarda amiloidozun Türk hastalarda %60, Yahudilerde %27 ve ABD'de yaşayan Ermenilerde %1-2 sıklıkta görüldüğü bildirilmekteydi. Bugün AAA'li olguların erken tanınması ve kolşisin tedavisine alınmasıyla bu oranın daha düşük olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Türkiyede sekonder amiloidoz gelişiminin başlıca nedeninin (%64) Ailesel Akdeniz Ateş olduğu bildirilmiştir (17). Kolşisin amiloidoz geliştikten sonra bile başlandığında, proteinürinin azalmasını sağlayabilir ve böbrek fonksiyonlarında düzelme görülebilir. Amiloidoz gelişen hastalarda, kolşisin dozu tolere edilebilen en yüksek doza (2 mg/gün) çıkılmalıdır. Ayrıca, sekonder amiloidoz sonucu gelişen böbrek yetersizliği

nedeniyle böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda da kolşisin tedavisine devam etmek gereklidir ve transplant böbrekte amiloidoz gelişiminin önlenmesi zorunludur. Bizim olgumuzun olası amiloidoz tutulumu açısından yaptırılan tetkiklerinde ise herhangi bir patolojiye rastlanmadı.

Literatürde Ailesel Akdeniz Ateş'li olgularda SNSA görülme sıklığı farklı oranlarda bildirilmiştir. Ayrıca sakroiliit ile birliktelik gösteren Ailesel Akdeniz Ateş'li bir olguda uzun dönemde Behçet hastalığının tipik klinik özellik-

lerinin geliştiği ve bu nedenle Ailesel Akdeniz Ateş ve Behçet hastalığının aynı etyopatogeneze bağlı olabileceği de bildirilmiştir (18). Bu nedenle Ailesel Akdeniz Ateş'li olguyu izlerken SNSA gelişme olasılığının akılda tutulması ve hastadaki semptomların bu yönde dikkatlice değerlendirilmesi gerektiği kanısındayız. Bunun yanı sıra gerek sakroiliitli gerekse sakroiliitsiz Ailesel Akdeniz Ateş olgularında, günlük düzenli kolşisin kullanımının ve en ciddi komplikasyon olan amiloidoz açısından düzenli izlemlerin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Gilgil E, Arman Mİ. Ailesel Akdeniz Ateşi. In: Göksoy T. (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. Antalya: Yüce Yayın 2002;59;711-9.
2. Kastner DL. Intermittent and Periodic Arthritic Syndromes In: Koopman WJ. (ed) Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 1400-13.
3. Eisenberg S, Aksentijevich I, Deng Z et al. Diagnosis of familial Mediterranean fever by a molecular genetics method. *Ann Intern Med* 1998; 129:539-42.
4. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445-9.
5. Direskeneli H, Özdoğan H, Yazıcı H. First International Conference on familial Mediterranean fever. Jerusalem, Israel, September 7-11, 1997. *J Rheumatol* 1998; 25(11):2236-9.
6. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1879-85.
7. İncel NA, Saraçoğlu M, Erdem HR. Seronegative spondyloarthropathy of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2003;23:41-3.
8. Brodey PA, Wolff SM. Radiographic changes in the sacroiliac joints in familial Mediterranean fever. *Radiology* 1975; 114: 331-3.
9. Majeed HA, Rawashdeh M. The clinical patterns of arthritis in children with familial Mediterranean fever. *PJM* 1997; 90(1): 37-43.
10. Beşbaş N, Özdemir S, Saatçi I, et al. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever : an unusual presentation childhood. *Türk J Pediatr* 1999; 41(3): 387-90.
11. Langevitz P, Livneh A, Zemer D et al. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27(2): 67-72.
12. Kaushik P, El- Sabkie NI, Shehab D et al. Familial Mediterranean fever with HLA B-27 positive ankylosing spondylitis in a young Armenian man. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(3): 387-8.
13. Dilşen N, Koniçe M, Aral O, et al. Characteristics of peripheral and axial joint involvement in FMF. In: Abstract Book, First International Conference on familial Mediterranean fever: 22.
14. Tunca M, Tankut E, Akbaylar H, et al. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: A pilot study. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1005-8.
15. Seyahi E, Özdoğan H, Masatlıoğlu S, et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(4 Suppl 26): 43-4.
16. Lidar M, Kedem R, Langevitz P et al. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol* 2003; 30(12): 2620-3.
17. Ben-Cherit E. Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis Phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003; 16: 431-4.
18. Birlik M, Tunca M, Hızlı N ve ark. Coexistence of familial Mediterranean fever with sacroiliitis and Behcet's disease: a rare occurrence. *Clin Rheumatol* 1998;17(5):397-9.