

## BÖLÜM 12

### AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF)

Elif ALTUNEL KILINÇ<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF);ataklar halinde seyreden ateş, plörit, artrit, peritonit veya erizipel şeklinde ortaya çıkan cilt bulguları ile karakterize otozomal resesif geçiş paterni gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık epizodlar halinde seyreder ve atak olmayan dönemlerde hastaların hiçbir şikayeti yoktur. Ataklar, genellikle bir ila dört gün arasında sürer. Atak esnasında; CRP ( C- Reaktif Protein) , sedimantasyon hızı, fibrinojen gibi akut faz reaktanlarında artış beklenir (1,2).

#### EPİDEMİYOLOJİ

FMF; Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermeniler arasında yaygındır. Bununla birlikte Kuzey Amerika, Japonya ve Avrupa' dan da yüzlerce vaka bildirimi yapılmaktadır(3,4). Endemik ülkelerde FMF prevalansı 1:500 ila 1:1,000 arasında değişmektedir(3). Rapor edilen en yüksek prevalans 1/395 ile Orta Anadolu bölgesindedir(5). Popülasyon büyüklüğü ve hastalık prevalansı dikkate alındığında Türkiye tüm dünyada en fazla FMF hastasının bulunduğu ülkedir (3). Ülkemizdeki taşıyıcılık oranı ise farklı araştırmalarda %15-34 arasında rapor edilmiştir(6). Erkeklerde kadınlara oranla fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar olmakla birlikte kadın ve erkeklerde benzer oranlarda, hatta kadınlarda daha yaygın olduğunu ifade eden çalışmalar da mevcuttur (7, 8).

#### PATOGENEZ

FMF hastalığına sebep olan gen MEFV genidir. Bu gen; 16. kromozomun kısa kolunda klonlanmıştır(9). En sık görülen mutasyonlar; 10. Ekzonda (M694V, V726A, M694I, M680I) ve 2. ekzonda E148Q şeklindedir. MEFV geni 781

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları AD., elifaltunel@hotmail.com

amino asitten meydana gelen, Fransızlar tarafından “marenostirin (Akdeniz)”, uluslararası grup tarafından” pyrin (pyrexia)” adı verilen proteini kodlamaktadır(10-13).Pirin proteini IL-1 $\beta$  üretimi için gereklidir(14). Bu nedenle, FMF bir inflamatuvar hastalık olarak sınıflandırılır(15).

## **KLİNİK BULGULAR**

FMF; ateş ve karın ağrısı atakları ile seyreden, atak aralarında hastaların tamamen sağlıklı olduğu otoinflamatuvar bir hastalıktır. Atakların görülme sıklığı değişkendir. Hastalar ataksız uzun bir dönem geçirebilirler. Hastaların %90'ında ilk atak görülme yaşı 20 yaşından öncedir (16, 17). Genel olarak atak esnasında ateş, karın ağrısı, artrit, plörit ve cilt bulgularından özellikle erizipel benzeri eritem görülür (18).

### **Karın Ağrısı**

FMF'te %95 oranla en sık görülen klinik durum karın ağrısıdır. Genellikle ateş başlamadan birkaç saat önce karın ağrısı başlar ve ateş düştükten sonra 24-48 saat daha devam eder(19). Bu durum peritoniti taklit edecek kadar diffüz, yatak istirahati gerektirecek kadar şiddetli,veya lokalize olabilir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda özellikle menstrual dönemlerde karın ağrısı atakları artış eğilimindedir(20).

### **Ateş**

Atak esnasında ateş çoğunlukla > 38 °C üzerinde seyreder ve tipik olarak tekrarlayıcıdır. Ateş; hızla yükselme ve 1-3 gün arasında hızlıca düşme eğilimindedir (21). Genelde 24 saatte düşmesi beklenir. Ateş atak süresince yüksek seyreder. Hastaların tamamına yakınında atak esnasında ateş görülmekle birlikte, az sayıda hastada ateşin görülmediği nöbetler de tanımlanmıştır(22).

### **Artrit**

Artrit; hastalarından yarısından fazlasında en sık 3. semptom olarak karşımıza çıkar. FMF' te görülen artrit akut ve genelde dejeneratif olmayan karakterdedir(23). Ancak kalça eklemi tutulduğunda dejeneratif karakterde olabilir(25). FMF'te görülen artrit genellikle monoartikülerdir. Tipik olarak alt ekstremitelerin ayak bilekleri ve dizler gibi büyük eklemlerini tutar(24). Eklemler ağrılı ve şiş olur ve bu ataklara ateş eşlik edebilir. Bu durum septik artritten ayrımını güçleştirir. Ancak eklem aspiratı steril inflamatuvar karakterdedir ve septik artritten ayrımını sağlar. Semptomlar 1-3 gün içerisinde en üst seviyeye ulaşır.ye-

di gün içerisinde kendiliğinden geçer. Kronik artrit, tüm hastaların %5'inden azında görülür(25). FMF hastalarının %10'luk bir kısmında kronik sakroiliit rapor edilmiştir(26). M694V mutasyonu olan hastalarda artrit ataklarının daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir(27).

### **Perikardit ve Plevrit**

FMF'te perikardit ve plevrite bağlı göğüs ağrısı görülebilir. Perikardit tüm vakaların yaklaşık %1'inde görülmektedir ve plevrite göre çok daha düşük orandadır (28). Plevrit genellikle tek taraflıdır ve kliniğe yan ağrısı olarak yansır. Atak esnasında çekilen direkt grafide pleval effüzyon görülebilir. Diğer serozit atakları gibi sekel bırakmadan iyileşir (29).

### **Cilt Bulguları**

Her 4-5 FMF hastasından birinde cilt bulgularına rastlanır. En sık malleol üzerine ve ayak sırtına yerleşir. Tipik olarak şiş, ağrılı ve kızamık erizipel benzeri eritem ile seyredir. Hastaların %7'lik kısmında Henoch-Schönlein purpurası gözlemlendiği rapor edilmiştir(30).

### **Kas Bulguları**

FMF hastalarının %25 kadarında miyalji ortaya çıkabilir. Klinik olarak ; spontan iyileşen, egzersiz ile oluşan ve uzamış febril miyalji sendromu olmak üzere çeşitli şekillerde kendini gösterir(17,31). Bu klinik spekturumun en önemli formu uzamış febril miyaljidir. Uzamış febril miyalji sendromu, ateş, peritonit, kas -eklem ağrısı, artmış serum akut faz reaktanları ve normal serum kas enzimleri ile karakterizedir (32).

### **Amiloidoz**

Sekonder amiloidoz; diğer isimleri reaktif amiloidoz veya Amiloid-A ilişkili (AA) amiloidoz şeklinde adlandırılan amiloidoz türü, kronik inflamatuvar hastalıklarla bir arada görülür. FMF'te oluşan ikincil amiloidoz da AA tipindedir. Bu tipte biriken protein serum amiloid A'dır (31). Ülkemizde "Ailevi Akdeniz Ateşi" reaktif amiloidozun bilinen en sık nedenidir(32-34). FMF'tehastalığın prognozu belirleyen ve bu sebeple en önemli komplikasyonu olan durum amiloidozdur (29). M694V homozigot mutasyonu pozitif olan hastalarda amiloidoz geliştirme riskinin en yüksek olduğu tespit edilmiştir(35,36). Amiloidoz klinik olarak özellikle böbrekleri etkiler ve böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Amiloidoz gastrointestinal sistemi, karaciğeri, dalağı ve testisleri etkileyebilir.

## TANI

FMF için tanı koydurucu spesifik bir fizik muayene bulgusu ve laboratuvar testi yoktur. FMF tanısı temel olarak klinik bulgulara dayanır. *MEFV* geninin moleküler analizi tek başına tanı koydurmamakla birlikte genetik doğrulama sağlar(37). FMF için çeşitli sınıflandırma ve tanı kriterleri vardır. En çok kullanılan Tel-Hashomer tanı kriterleridir(38)(tablo 1).

**Tablo 1. Tel-Hashomer FMF tanı kriterleri**

<b>Majör kriterler</b>
• Poliserözit ile seyreden tekrarlayan ateş atakları
• Başka bir nedene bağlanamayan sAA tipi amiloidoz
• Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt
<b>Minör kriterler</b>
• Yineleyen ateşli ataklar
• Erizipel benzeri döküntü
• Birinci derece akrabada FMF varlığı Olası
<b>Tanı:</b> 1 majör + 1 minör kriter
<b>Kesin Tanı:</b> 2 majör veya 1 minör + 2 minör kriter

sAA: serum amiloid A; FMF: Familia Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)

## TEDAVİ

FMF tedavisinde, kolşisin hastalığın primer tedavisidir. Kolşisin, mikrotübül-lerde depolimerizasyon yaparak etki gösterir (39). Kolşisin 1970’li yıllardan beri FMF tedavisinde kullanılan hem atak şiddeti ve atak sıklığını azaltan, ayrıca amiloidoz gelişimini engelleyen tedavi ajanıdır. FMF hastalarında kolşisin- nin devamlı kullanımını önerilir. Kolşisinin sadece atak esnasında kullanılması atak sıklığını ve şiddetini azaltmadığı gibi sekonder amiloidoz gelişimini engellemediği de gösterilmiştir (40).

Hastaların yaklaşık %10’unda, maksimum tolere edilen dozlarda kolşisin kullanımına rağmen atak sıklığı ayda 1’in altına inmez ve bu grup hastalar kolşisin tedavisine dirençli kabul edilir(41,42). Bu gruptaki hastalarda tedavi boşluğu anti-interlökin-1 (IL-1) ajanlar tarafından kapatılmıştır (43). Daha yakın zamanlarda proinflamatuvar sitokin IL-1’in FMF aktivitesine aracılık ettiğinin öğrenilmesini takiben, IL-1 blokerleri, kolşisine dirençli FMF hastaları

için olası bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir. FMF tedavisi için onay almış ilk IL-1 beta antikorunu kanakinumab ve ilk IL-1 reseptör antagonisti Anakinradır. Bununla birlikte, hiçbir klavuzda ön planda tercih edilmesi gereken IL-1 blokeri tavsiyesi mevcut değildir. Ancak anakinra kısa yarı ömrü ve enfeksiyonlara daha az yatkınlık oluşturması gibi özellikleriyle kanakinumabın önüne geçmiştir. Anakinra, FMF tedavisinde seçilmiş hasta grubunda kullanılan önemli bir tedavi haline gelmiştir(44).

## KAYNAKLAR

1. Eshel G, Zemer D, Bar-Yochai A. Acute orchitis in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med.* 1988; 109:164-165
2. Barakat, MH, Mustafa HT, Shakir RA. Mollaret's meningitis. A variant of recurrent hereditary polyserositis, both provoked by metaraminol. *Arc Neurol* 1998; 45: 926-7.
3. Ben-Chetrit E Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Care & Research* . 2009;61:1447-1453.
4. Migita K Izumi Y Jiuchi Y et al. C Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Research & Therapy* . 2016;18:175-175.
5. Onen F, Sumer H ,Turkay S et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia. *Turkey. Clinical and Experimental Rheumatology* . 2004;22:S31-S33.
6. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Nephrol.*2003; 18:853-9.
7. Koşan C. , Sepetçigil O. , Çayır A. Et al. Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Çocuklarda Kemik Metabolizmasının Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2012; 6(3): 139-145.
8. Yılmaz E, Dinçel N, Sözeri B et al. Familial Mediterranean fever in children from the Aegean region of Turkey: gene mutation frequencies and phenotype-genotype correlation. *Turk J Med Sci.* 2015;45(6): 1198-206.
9. Çobankara V, Balkarlı A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pamukkale Tıp Dergisi,* 2011, 2: 86-98.
10. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell.* 1997;90:797-807. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80539-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80539-5)
11. Ritis K, Giaglis S, Spathari N et al. Non-isotopic RNase cleavage assay for mutation detection in MEFV, the gene responsible for familial Mediterranean fever, in a cohort of Greek patients. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2004;63:438-43. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.009258>
12. The French FMF Consortium, Bernot, A., Clepet, C. et al. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genetics.* 1997;17:25-31. <https://doi.org/10.1038/ng0997-25>
13. Chen X, Fischel-Ghodsian N, Cercek A et al. Assessment of pyrin gene mutations in Turks with familial Mediterranean fever (FMF). *Human Mutation.* 1998;11:456-60. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1998\)11:63.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:63.0.CO;2-G)
14. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, et al. FMF proteini olan pirinin hedeflenen bozulması, endotoksine karşı yüksek hassasiyete ve makrofaj apoptozunda bir kusura neden olur. *Mol Hücre.* 2003; 11 :591-604
15. Özen S, Bilginer Y. Otoinflatuar hastalıklar için klinik bir rehber: ailevi Akdeniz ateşi ve akrabalar. *Nat Rev Romatol.* 2014; 10 :135-147
16. Kavak US, Özen S. Ailesel Akdeniz Ateşi. *JAREM* 2015; 5: 89-93
17. Haghghat M, Derakhshan A, Karamifar H. Familial Mediterranean Fever. *Medical Journal* 2006; 7: 1-18

18. Lotfy HM, Marzouk H, Farag Y et al. Serum amyloid a level in Egyptian children with familial Mediterranean fever. *Inter Jour Rheum*. 2016;2016:1-6.
19. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *The Lancet* 1998; 351: 659-64
20. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean Fever: clinical,molecular and management advancements. *Neth J Med* 2007; 65: 318-24.
21. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N et al. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2006;33(6):1089-92.
22. Koşan C. Ailevi Akdeniz Ateşine tanısıl yaklaşım. *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Bilimler Dergisi* ,2003; 35: 1-6.
23. Barut K, Şahin S, Adroviç A, et al. Çocuklukta ailesel Akdeniz ateşi: tek merkezli bir deneyim. *Romatol Int*. 2018; 38 :67-74
24. Lidar M, Kedem R, Mor A, et al. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2005;32(5):859-62.
25. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 2020 Nov 3;50(SI-2):1591-1610. doi: 10.3906/sag-2008-11.
26. Kasifoglu T, Calisir C, Cansu DU, et al. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clinical Rheumatology* 2009; 28 (1): 41-46. doi: 10.1007/s10067-008-0980-3
27. Olgun A, Akman S, Kurt I et al. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatology International* 2005; 25 (4): 255-259. doi: 10.1007/s00296-003-0433-x
28. Ozen S. New interest in an old disease: Familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheum* 1999; 17: 745- 9.16
29. Ugan Y., Ermiş F. Ailesel Akdeniz Ateşi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2011; 18 (4): 139-143
30. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçopur O, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1997; 24: 323-7..
31. Yeşilada E, Savacı S, Yüksel Ş, Gülbay G, Otlu G, Kaygusuzoğlu E. Ailesel Akdeniz Ateşi düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonu. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 12: 235-8.
32. KURT, Tuba, et al. Protracted Febrile Myalgia Syndrome in Children with Familial Mediterranean Fever. *Kocaeli Medical Journal*, 2021, 10.Supp: 2: 78-83.
33. Kasapçopur Ö. , Arisoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*. 2006; 41(1): 9-17.
34. Hawkins PN. Diagnosis and treatment of amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 631-633
35. Özdemir Aİ. Üç yüz böbrek amiloidozisinin değerlendirilmesi. IV. *Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresi* 1987, Adana, s 33 145
36. Arık N, Taşdemir I, Özyılkan Ö et al.222 renal amiloidozis vakasında klinik ve laboratuvar özellikler. VI. *Ulusal Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresi* 1989, Antalya, s 42
37. Shoat M, Magal N, Shoat T et al. Phenotypegenotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 287-92.
38. Cazeneue C, Sarkisian T, Pecheux C et al. MEFVGene analysis in armenian patients with familial Mediterranean fever:diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotypegenetic and theapeutic implications. *Am J Genet* 1999; 65: 88-97.
39. Soriano A, Manna R. Ailevi Akdeniz ateşi: yeni fenotipler. *Otoimmün Rev*. 2012; 12 :31-37

40. Sohar E, Gafni J, Pras M et al. Ailevi Akdeniz ateşi. 470 vakanın incelenmesi ve literatürün gözden geçirilmesi. *J Med'im.* 1967; 43 :227-253
41. Taskiran Ez, Cetinkaya A, Balci et al.. The effect of colchicine on pyrin and pyrin interacting proteins. *j Cell Biochem.* 2012;113(11):3536-46
42. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1972; 287: 1302
43. Lidar, M.; Scherrmann, J.M.; Shinar, Y, Et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: Clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004, 33, 273-282.
44. Ozen, S.; Demirkaya, E.; Erer, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann. Rheum. Dis.* 2016, 75, 644-651.
45. Atas, N.; Eroglu, G.A.; Sodan, H.N. et al. Long-term safety and efficacy of anakinra and canakinumab in patients with familial Mediterranean fever: A single-centre real-life study with 101 patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2021, 39 (Suppl. S132), 30-36.
46. Giat, E., Ben-Zvi, I., Lidar, M., et al. The Preferential Use of Anakinra in Various Settings of FMF: A Review Applied to an Updated Treatment-Related Perspective of the Disease. *International journal of molecular sciences*, 23(7), 3956. <https://doi.org/10.3390/ijms23073956>