

Bölüm 72

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF) HASTALIĞI YÖNETİMİ

Ferhat DEMİR

GİRİŞ VE EPİDEMİYOLOJİ

Ailevi Akdeniz Ateşi-*Familial Mediterranean fever* (FMF), 16. kromozom üzerinde yer alan MEditerranean FeVer (*MEFV*) lokusundaki otozomal resesif (OR) kalıtım gösteren mutasyonlardan kaynaklanan monogenik otoinflamatuvar bir hastalıktır (1). Çocukluk çağıının, genetik geçiş gösteren en sık görülen romatolojik periyodik ateş nedenidir. Hastalık kendi kendini sınırlandıran, belirli periyotlarla (haftada bir-yılda bir) tekrarlayan ateş ve birlikteliğinde periton/perikard/plevranın tutulumuyla ilişkili serozal inflamasyon atakları ile seyir gösterir. FMF hastalığı, özellikle Akdeniz coğrafyasında yaşayan Türk, Ermeni, Arap ve Sefardik Yahudi toplulukları arasında daha sık görülür. Popülasyon temelli araştırmalarda genetik taşıyıcılık sıklıkları 1/3 ile 1/5 kadar yüksekliğe ulaşabilmektedir. FMF diğer popülasyonlarda ve etnik kökenlerde daha düşük frekanslarda ortaya çıkar (2,3). Türkiye'deki FMF hastalığı prevalansı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise yaklaşık olarak 1/5'tir. İsmi ile ilişkisiz olarak hastalık ülkemizde Karadeniz, İç anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde daha sık görülür (4,5). FMF'in klinik belirtilerinin şiddeti ve tipi, bölgelere göre belirgin değişkenlikler gösterebilmektedir. Bu farklılıklar muhtemelen, *MEFV* mutasyonlarındaki değişkenlikler, yıllar içinde gelişmiş olan epigenetik etkiler ve ilişkili çevresel faktörlerdeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

GENETİK

Ailevi Akdeniz Ateşi geni "*MEFV*", 1997 yılında Fransa ve Amerika Birleşik Devletleri'nden iki farklı araştırma grubu tarafından aynı dönemde keşfedilmiş ve bildirilmiştir (1,6). Bu gendeki bozukluğun ortaya konulması, hastalık patogenezinin anlaşılmasına önemli oranda katkıda bulunmuştur. *MEFV* geni, doğal immün sistem hücrelerinde eksprese olan, "*pyrin*" ya da "*marenostrin*" olarak isimlendirilen 781 amino asit içeren, inflamasyon ile ilişkili bir proteini kodlar. FMF genellikle otozomal resesif bir hastalık olarak kabul edilir ve etkilenen bireyler, 16. kromozomun kısa kolunda bulunan *MEFV* geninde bialelik patojenik mutasyonlara sahiptir. Bu gende günümüze kadar 300'ün üzerinde mutasyon saptanmış ve bildirilmiştir. 10 ekzonu bulunan *MEFV* geninde, en sık görülen beş mutasyon (V726A, M694V, M694I, M680I ve E148Q) Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudilerki tipik vakalarda görülen mutasyonların yaklaşık yüzde 75'ini oluşturur (1). Bunlar arasında M694V, dört popülasyonun hepsinde en sık görülen mutasyondur ve prevalansı %20 ile %65 arasında değişmektedir. Ülkemizde de, en sık görülen mutasyonlar; sıklık sırasına göre M694V, M680I ve V726A olarak bildirilmiştir. Hastalık OR geçişli olmakla birlikte tek allelde mutasyon varlığı durumunda da klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Diğer yandan, FMF için klinik tanı kriterlerini karşılayan hastaların yakla-

¹ Uzm. Dr. Ferhat DEMİR, Çocuk Romatolojisi Uzmanı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, e-posta: drferhat@outlook.com

3. J. Samuels, I. Aksentijevich, Y. Torosyan, et al., Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* (Baltimore). 1998;77:268–297.
4. Tunca M, Akar S, Onen F, et al; Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* (Baltimore). 2005;84:1-11.
5. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol*. 1998;25:2445-2449.
6. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17:25-31.
7. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1447.
8. Debeljak M, Toplak N, Abazi N, et al. The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:S19.
9. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum*. 2009;60:1851.
10. Group TFS. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005;84:1-11.
11. Touitou I, Lesage S, McDermott M et al. Infivers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat*. 2004;24:194-198.
12. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2000;27:1703.
13. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, et al. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat*. 2000;15:385.
14. Tidow N, Chen X, Müller C, et al. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood*. 2000;95:1451.
15. Stehlik C, Reed JC. The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation. *J Exp Med*. 2004;200:551.
16. Park YH, Wood G, Kastner DL, et al. Pyrin inflammatory activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*. 2016;17:914.
17. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967;43:227.
18. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, et al. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2006;33:1089.
19. Padeh S, Livneh A, Pras E, et al. Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. *J Rheumatol*. 2010;37:865.
20. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1447.
21. Drenth JP, Van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*. 2001;345:1748.
22. Lidar M, Doron A, Barzilay A, et al. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:912.
23. Kees S, Langevitz P, Zemer D, et al. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM*. 1997;90:643.
24. Eshel G, Vinograd I, Barr J, et al. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *Br J Surg*. 1994;81:894.
25. Capron J, Grateau G, Steichen O. Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial Mediterranean fever? A systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:127.
26. Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene--cloned at last. *N Engl J Med*. 1997;337:1548.
27. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum*. 2009;60:1851.
28. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1879.
29. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:395.
30. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al; Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1025-1032.
31. Ben-Zvi I, Herskovitz C, Kukuy O, et al. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:34.
32. Ben-Zvi I, Krichely-Vachdi T, Feld O, et al. Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease-a case control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:3.
33. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38:411.
34. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:644.
35. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:678.
36. Van der Hilst JCh, Moutschen M, Messiaen PE, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics*. 2016;10:75.
37. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378:1908.
38. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:854.