

## BÖLÜM 7

### FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER (FMF) AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

Server BOZDOĞAN<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Familial Mediterranean Fever (FMF) ya da Türkçe ifade ile Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); Çocukluk çağında görülen ateş, steril poliserözit ve/veya cilt döküntüleri şeklinde tekrarlayan ataklarla seyreden 'Otoinflamatuvar Hastalıklar' grubunun ilk tanımlananı, en sık görüleni ve en iyi bilinenidir [1-3]. AAA ilk olarak 1908 ve 1945 yıllarında 'Alışılmadık Tekrarlayan Peritonit' ve 'Benign Paroksizmal Peritonitis' adlarıyla tanımlanmıştır [4-6]. 1955-1958 yılları arasında hastalığın klinik özellikleri ve birçok farklı yönü Heller ve Sohar tarafından aydınlatılmış olup hastalığın daha sık olarak Akdeniz coğrafyasındaki toplumlarda görülmesi nedeniyle ilk kez 'Familial Mediterranean Fever' (Ailevi Akdeniz Ateşi) olarak adlandırılmıştır. Hastalığın familial geçişli bir hastalık olduğuna ilk kez 1951 yılında dikkat çeken Cattani ve Mamou, 1956 yılında da AAA'lı hastalarda amilodoz gelişebileceğini bildirmişlerdir. Daha sonra Heller ve Sohar 1961 yılında hastalığın otozomal resesif geçişini göstermişlerdir. 1972 yılında Goldfinger tarafından hastalığın tedavisinde ve en önemli komplikasyonu olan amiloid gelişiminin önlenmesinde kolşisinin etkili olduğu gösterilmiştir. 1992 ve 1997 yıllarında AAA patogenezinin sorumlu olan MEFV geni ve kromozomal lokalizasyonu tanımlanmıştır [6-8].

**Epidemiyoloji:** AAA hastalığı Akdeniz sınırında ki yerleşim yerlerinde yaşayan toplumlarda karşılaşılan genetik bir hastalık olsa da günümüzde yaygınlaşan özellikle kıtalar arası fazlaca göç olması sebebiyle hastalık tüm dünya üzerinde görülebilir hale gelmiştir. Türkiye'de 100.000'den fazla sayıda AAA hastası olduğu ve hastalığın prevalansının da 1/400 - 1/1000 arasında olduğu literatürde belirtilmiştir ve bir halk sağlığı sorunu özelliğindedir [2, 9, 10].

**Etyoloji ve patojenez:** AAA hastalığından sorumlu olan 'Mediterranean Fever (MEFV) geni' ilk kez 1992 yılında tanımlanmıştır. Daha sonra 1997 yılında iki AAA çalışma grubu (Fransız AAA grubu ve Uluslararası AAA grubu) pozisyo-

<sup>1</sup> Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Moleküler Biyokimya ve Genetik AD.

başlanması gerekmektedir. Böylece en azından sekonder koruma ile hastaların klinik semptomları azaltılabilecek, olası komplikasyonları önlenebilecek ve/veya ötelenebilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Grateau G., *Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes*. Rheumatology, 2004. **43**(4): p. 410-415.
2. Fujikura K., *Global epidemiology of Familial Mediterranean fever mutations using population exome sequences*. Molecular genetics & genomic medicine, 2015. **3**(4): p. 272-282.
3. Tümgör G., El Ç., Bucak İ.H., Yılmaz M., *Ailevi Akdeniz Ateşi ve Crohn hastalığı birlikteliği*. Dicle Tıp Dergisi, 2013. **40**(2): p. 301-303.
4. Janeway T.C. and Mosenthal H., *AN UNUSUAL PAROXYSMAL SYNDROME, PROBABLY ALLIED TO RECURRENT VOMITING: WITH A STUDY OF THE NITROGEN METABOLISM*. Archives of Internal Medicine, 1908. **2**(3): p. 214-225.
5. SIEGAL S., *Benign paroxysmal peritonitis*. Annals of internal medicine, 1945. **23**(1): p. 1-21.
6. Adwan M.H., *A brief history of familial Mediterranean fever*. Saudi medical journal, 2015. **36**(9): p. 1126.
7. HELLER H., SOHAR E., and SHERF L., *Familial mediterranean fever*. AMA archives of internal medicine, 1958. **102**(1): p. 50-71.
8. Goldfinger S., *Colchicine for familial Mediterranean fever*. The New England journal of medicine, 1972. **287**(25): p. 1302-1302.
9. Gershoni-Baruch R., et al., *Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift*. European Journal of Human Genetics, 2001. **9**(8): p. 634-637.
10. Yalçinkaya F. and T.F.S. Group, *Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study*. 2005.
11. Bernot A., et al., *A candidate gene for familial Mediterranean fever*. Nature genetics, 1997. **17**(1): p. 25-31.
12. Consortium, I.F., *Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever*. Cell, 1997. **90**(4): p. 797-807.
13. Doria A., et al., *Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide*. Autoimmunity reviews, 2012. **12**(1): p. 22-30.
14. Touitou I., *The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations*. European Journal of Human Genetics, 2001. **9**(7): p. 473-483.
15. Migita K., et al., *Familial Mediterranean fever: overview of pathogenesis, clinical features and management*. Immunological medicine, 2018. **41**(2): p. 55-61.
16. Touitou I., et al., *Infefers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes*. Human mutation, 2004. **24**(3): p. 194-198.
17. Cazeneuve C., et al., *Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever*. The American Journal of Human Genetics, 2000. **67**(5): p. 1136-1143.
18. Arpacı A., Doğan S., Erdoğan H.F., El Ç., Elmacioğlu Cura S., *Presentation of a new mutation in FMF and evaluating the frequency of distribution of the MEFV gene mutation in our region with clinical findings*. Molecular Biology Reports, 2021. **48**(3): p. 2025-2033.
19. Tekin M., et al., *MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis?* Clinical genetics, 2000. **57**(6): p. 430-434.
20. Mortensen S.B., et al., *PYRIN inflammasome activation abrogates IL1Ra expression providing a new mechanism underlying FMF pathogenesis*. Arthritis & Rheumatology, 2021.
21. Stoler I., et al., *Gene-Dose Effect of MEFV Gain-of-Function Mutations Determines ex vivo Neutrophil Activation in Familial Mediterranean Fever*. Frontiers in immunology, 2020. **11**: p. 716.
22. Agrawal I. and Jha S., *Comprehensive review of ASC structure and function in immune homeostasis and disease*. Molecular biology reports, 2020. **47**(4): p. 3077-3096.

23. Oliviero F., et al., *Autoinflammatory mechanisms in crystal-induced arthritis*. *Frontiers in Medicine*, 2020. **7**: p. 166.
24. Lidar M., et al., *The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever*. *The Journal of rheumatology*, 2006. **33**(6): p. 1089-1092.
25. Ben-Chetrit E. and Ben-Chetrit A., *Familial Mediterranean fever and menstruation*. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2001. **108**(4): p. 403-407.
26. Manna R., et al., *Clinical features of familial Mediterranean fever: an Italian overview*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2009. **13**(Suppl 1): p. 51-3.
27. Ben-Chetrit E. and Touitou I., *Familial Mediterranean fever in the world*. *Arthritis Care & Research*, 2009. **61**(10): p. 1447-1453.
28. Majeed H. and Rawashdeh M., *The clinical patterns of arthritis in children with familial Mediterranean fever*. *QJM: An International Journal of Medicine*, 1997. **90**(1): p. 37-43.
29. Padeh S., et al., *Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever*. *The Journal of Rheumatology*, 2003. **30**(1): p. 185-190.
30. Group T.F.S., *Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study*. *Medicine*, 2005. **84**(1): p. 1-11.
31. El Ç. and Çelikkaya M.E., *Clinic entity that should not be forgotten in children with high fever; PFAPA syndrome*. 2019.
32. Livneh A., et al., *Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever*. *Arthritis & Rheumatism*, 1997. **40**(10): p. 1879-1885.
33. Berkun Y. and Eisenstein E.M. *Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever*. *Autoimmunity reviews*, 2014. **13**(4-5): p. 388-390.
34. Dinarello C.A., et al., *Colchicine therapy for familial Mediterranean fever: a double-blind trial*. *New England Journal of Medicine*, 1974. **291**(18): p. 934-937.
35. Niel E. and Scherrmann J.M., *Colchicine today*. *Joint Bone Spine*, 2006. **73**(6): p. 672-678.
36. Leung Y.Y., Hui L.L.Y., and Kraus V.B., *Colchicine—update on mechanisms of action and therapeutic uses*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2015. Elsevier.