



## Tekrarlayan Lokalize Döküntü ve Halsizlikle Başvuran Ailesel Akdeniz Ateşi Olgu Sunumu

### Report of Familial Mediterranean Fever with Repeating Localized Rash and Weakness

Coşkun EKEMEN<sup>1</sup> , Ahmet GİRGEÇ<sup>2</sup> , Hakan KARDEŞ<sup>2</sup> , Zühal ÖRNEK<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Zonguldak, Türkiye

<sup>2</sup> Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

**ORCID ID:** Coşkun Ekemen 0000-0002-1957-9855, Ahmet Girgeç 0000-0002-0373-9615, Hakan Kardeş 0000-0002-0553-7072, Zühal Örnek 0000-0001-9252-1652

**Bu makaleye yapılacak atıf:** Ekemen C ve ark. Tekrarlayan Lokalize Döküntü ve Halsizlikle Başvuran Ailesel Akdeniz Ateşi Olgu Sunumu. Med J West Black Sea.2020;4(1):34-37.

#### Sorumlu Yazar

Coşkun Ekemen

#### E-posta

coskunekemen@hotmail.com

#### Geliş Tarihi

29.01.2020

#### Revizyon Tarihi

06.04.2020

#### Kabul Tarihi

17.04.2020

#### ÖZ

Otozomal resesif kalıtılan Ailesel Akdeniz Ateşi tekrarlayan ateş, döküntü, artrit, artralji, karın ağrısı gibi klinik bulgularla karakterizedir. Birçok sistemi tutabilen FMF'nin en önemli komplikasyonu böbrek tutulumuna bağlı amiloidoz gelişimidir. Tedavide kullanılan temel ilaç ise kolşisinidir. Bu makalede çocuk hastalıkları polikliniğine tekrarlayan tek taraflı lokalize ayak bileğinde ödem, kızamıklık ve döküntü yakınmaları ile başvuran ve takibinde klinik ve genetik tetkikler sonucunda FMF tanısı alan bir olgu sunulmuştur. Tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artrit veya artralji ya da izole erizipel benzeri döküntüsü olan çocuklarda FMF ön tanıda mutlaka akla gelmelidir. Bu sayede çocuklarda erken amiloidoz gelişimi ve FMF'e bağlı komplikasyonlar da engellenmiş olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** FMF, Ailesel Akdeniz Ateşi, Artrit, Döküntü

#### ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever (FMF), which is inherited as autosomal recessive, is characterized by recurrent fever, rash, arthritis, arthralgia, and abdominal pain. The most important complication of FMF, which can affect many systems, is amyloidosis development due to kidney involvement. The main drug used in the treatment is colchicine. In this article, a case which arrived at the pediatric clinic with recurrent unilateral localized ankle complaints of edema, erythema together with rash and which, as a result of clinical and genetic tests, was diagnosed as FMF is examined. Symptoms observed at the preliminary diagnosis such as recurrent fever, abdominal pain, arthritis or arthralgia or isolated erysipelas should definitely remind pediatricians FMF. In this way, early amyloidosis development and complications due to FMF will be prevented in children.

**Key Words:** FMF, Familial Mediterranean Fever, Arthritis, Rash

## GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi ('Familial Mediterranean Fever', FMF), en sık görülen monojenik otoinflamatuvar hastalık olup, kendini sınırlayan poliserözit ve ateş atakları ile karakterizedir (1). Otozomal resesif geçiş özelliği gösteren bu hastalık Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap kökenli toplumlarda ve Akdeniz coğrafyasında sık görülmektedir (1,2). Hastalarda pyrin adlı proteini kodlayan ve 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olan MEFV (MEditerranean FeVer) geninde mutasyon vardır. Bu mutasyon sonucunda interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) seviyeleri artar ve aşırı bir inflamasyon meydana gelir (2). Bu inflamatuvar süreç nedeniyle oluşan ataklar sırasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), fibrinojen ve serum amiloid A gibi akut faz belirteçlerinde belirgin artışlar meydana gelmektedir (3).

Uzun dönemde hastalığın en önemli komplikasyonu, kolşisin tedavisi almayan yaklaşık dört hastadan birinde gelişen amiloidozdur. Amiloid birçok organda birikmekle birlikte sıklıkla morbidite ve mortaliteye neden olan böbrek tutulumudur. Profilaktik olarak kolşisin kullanımının ateş ve serözit atakları ile amiloid gelişimini önlediği bilinmektedir (4,5).

Bu yazıda, yaklaşık iki yıldır, 2-3 ayda bir tekrarlayan, lokalize tek taraflı ayak bileğinde ödem ve kızarıklık, döküntü, halsizlik ve ateş yakınmaları ile çocuk hastalıkları polikliniğine başvuran ve FMF tanısı alan sekiz yaşındaki bir kız hastayı literatür bilgileri eşliğinde sunmaktayız.

## OLGU

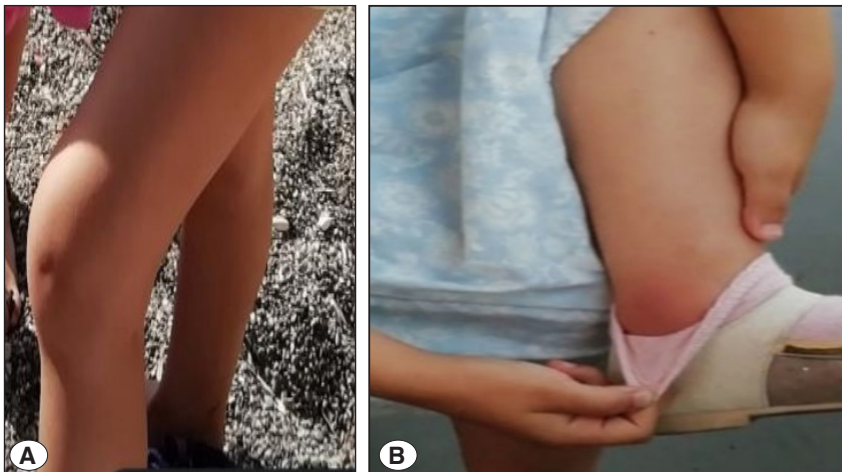
Sekiz yaşında kız hasta, bilinen üreteropelvik darlık nedeniyle takipliydi. Sol ayak bileğinde tekrarlayan

kızarıklık, ödem ve döküntü yakınması ile başvurdu. Hastanın bu şikâyeti yaklaşık iki yıldır mevcut olup, 2-3 aylık aralıklarla tekrarlamaktaymış. Farklı olarak bir defa da sol dizde şişlik ve kızarıklığı olmuş (Şekil 1A). Eş zamanlı hastanın eklem hareketlerinde kısıtlılık olmamış. Eklem şişliği ve kızarıklığı olduğu dönemde ateş, halsizlik ve zaman zaman da karın ağrısı eşlik ettiğini ifade etti. Hastanın eşlik eden travma öyküsü veya öncesinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü yoktu. Ancak bu şikâyetler uzun egzersiz yaptığı dönemlerde sık tekrarlamaktaymış. Bu şikâyetlerle tekrarlayan hastane başvurularında, sıklıkla travma olarak değerlendirilmiş ve semptomatik analjezik tedavi ile izlenmiş.

Özgeçmişinde üreteropelvik darlık dışında bilinen kronik hastalık öyküsü yoktu. Aşıları tamdı. Hastanın soy geçmişi değerlendirildiğinde anne baba arasında akrabalık yoktu. Kardeşleri de sağlıklıydı. Ailede FMF ya da bir romatolojik hastalık öyküsü bulunmuyordu.

Yapılan fizik muayenesinde genel durumu iyiydi. Boyu 114 cm (<3 persentil, Z skoru:-1.9), ağırlığı 21.5 kg (3-10 persentil) olarak saptandı. Yapılan sistemik muayenede sol ayak bileğinde ödem ve yaklaşık 3x2 cm boyutlarında hiperemik ısı artışı olan alan mevcuttu (Şekil 1B). Eklemde ağrı ve eklem hareket kısıtlılığı yoktu. Hastanın kolunda BCG skarı mevcut değildi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde mezokardiyak odakta 1-2/6 sistolik üfürüm duyuldu. Diğer sistemik muayenesinde ek patolojik bulguya rastlanmadı.

Yapılan kan tetkiklerinde; hemoglobin 10,2 g/dL (11,4-15,5 g/dL), lökosit sayısı 6,500/mL (3,600-10,200/mL), hematokrit %31,9 (%36,7-47,1), ortalama eritrosit hacmi 65,4/fL (73-96,2/fL), trombosit sayısı 241.000/mm<sup>3</sup> (152-348/mm<sup>3</sup>), laktat dehidrogenaz 266 U/L (110-295 U/L), CRP 61,7 mg/L (0-5 mg/L), ESH 44 mm/saat (0-20 mm/



**Şekil 1.** Sekiz yaşında kız hasta, **A)** Sol dizde şişlik, ödem ve **B)** Sol ayak bileğinde yaklaşık 3x2 cm boyutlarında hiperemik ısı artışı (Hasta ve ailesinden onam alınarak yayımlanmıştır).

saat) saptandı. Olası maligniteler açısından periferik yayma yapıldı. Lenfosit %36, nötrofil %54, monosit %10 ve trombositler ise çoklu kümeli olup atipik hücre saptanmadı.

Anamnezde sol diz ve ardından sol ayak bileğinde eklem şişliği olduğu bilinen hastadan boğaz kültürü alındı. Boğaz kültüründe hızlı antijen testi negatif olup kültürde A grubu beta hemolitik streptokok üremesi olmadı. Antistreptolizin-O değeri 9 IU/mL (0-200 IU/mL), idi. Hastanın olası immün yetmezlik açısından bakılan tetkiklerinde IgA: 2,87 g/l (0,7-3,03 g/l), IgM: 2,22 g/l (0,69-3,87 g/l) ve IgG: 12,5 g/l (0,764-21,34 g/l) olup yaşa göre normal sınırlarda saptandı.

Romatolojik hastalıklar açısından anti nükleer antikor (ANA), Romatoid faktör (RF) ve Anti-dsDNA tetkikleri normal saptandı. Ayrıca halsizlik, ara ara karın ağrısı, tekrarlayan artrit ve erizipel benzeri döküntü şikayetleri olan hastadan FMF gen analizi gönderildi. Fiziki muayenesinde sistolik üfürüm saptanması nedeniyle çekilen elektrokardiyografi ve ekokardiyografide patolojik bir bulgu yoktu. Hastaya anamnez, fiziki muayene ve laboratuvar bulgularına yönelik semptomatik iyileşme için ibuprofen (10 mg/kg/doz, 3\*1) başlandı ve üç gün sonra kontrole çağrıldı. Hastanın kontrol muayenesinde kızarıklık ve şişliği büyük oranda gerilemiş olarak görüldü. Kontrol tetkiklerinde ESH: 62 mm/h, CRP: 27,78 mg/L idi. Bu sırada FMF gen analizinde en sık görülen M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıdığı saptandı. Bu nedenle tedavisine kolsisin 0,5 mg/doz, 2\*1 peroral başlandı. Klinik düzelmesi olan hastanın ailesine yönelik genetik tarama önerildi. Büyüme gelişme geriliği nedeniyle çocuk endokrin takibi ve ayaktan poliklinik takipleri yapılmaktadır.

## TARTIŞMA

Ailesel Akdeniz Ateşinde, ateş en önemli klinik bulgu olup genellikle 38°C'nin üzerindedir ve ateş atak döneminde 1-3 gün içerisinde düşer. Hastalığa ateşle birlikte serozal zarların inflamasyonu eşlik etmektedir. Bunun sonucunda serozal zarların olduğu periton inflamasyonuna bağlı karın ağrısı, plevral inflamasyona sekonder göğüs ağrısı, sinovial zar inflamasyonuna bağlı olarak da artrit ya da artralji tablosu ortaya çıkmaktadır. (6). Bizim olgumuzda da 2-3 ayda bir tekrarlayan lokalize tek taraflı ayak bileğinde ödem ve kızarıklık, döküntü, halsizlik, ateş, karın ağrısı yakınmaları mevcuttu.

Hastalarda FMF ile ilgili gen çalışmalarında yüzlerce mutasyon tespit edilmiştir. Ortadoğu toplumlarındaki mutasyonların büyük çoğunluğunu E148Q, M680I,

M694V, M694I ve V726A oluşturmaktadır (7). Türkiye'de yapılan çalışmalarda en sık saptanan MEFV gen mutasyonları M694V, M608I, V726A olarak raporlanmıştır (8). Bizim hastamızda da ülkemizde en sık görülen M694V gen mutasyonu homozigot olarak saptanmıştır.

Artrit ve artralji FMF'nin en sık görülen kas iskelet sistemi bulgusudur ve çocuklarda bu oran %70'e kadar çıkabilmektedir (9,10). FMF'de eklem tutulumu genellikle monoartiküler olup daha çok diz eklemi tutar, eklem tutulumuna ateş ve erizipel benzeri döküntü eşlik eder (11). Olgumuzda hastanın öncesinde sol diz artrit öyküsü olup ve başvuru esnasında sol ayak bileğinde artrit ve erizipel benzeri döküntüleri mevcuttu. FMF artritini çoğunlukla sekel bırakmadan iyileşir. Bizim hastamızın daha önceki diz ve sol ayak bileği artritleri sekel bırakmadan iyileşmiştir. Olgumuza tekrarlayan artrit açısından bakıldığında ayırıcı tanısında juvenil idiyopatik artrit ile kıyaslandığında laboratuvar tetkiklerinde romatoid faktör ve anti nükleer antikor negatif olarak saptanmıştır. Tek başına laboratuvar bulguları yeterli olmayıp hastanın artrit süresinin iki haftadan kısa olması, uzun egzersiz sonrası çabuk yorulması, tedavisiz ve sekelsiz düzelmesi bizi juvenil idiyopatik artritden uzaklaştırmıştır. Artrit ve artraljiye ek olarak miyalji de büyük çoğunlukla eşlik eder. Literatürde uzamış febril miyaljili olgular da bildirilmiştir (12).

Ailesel Akdeniz Ateşinde spesifik bir cilt bulgusu yoktur. Çoğunlukla eritema nodozum, erizipel benzeri döküntü, piyoderma, ürtiker olarak karşımıza çıkmaktadır (13). Juvenil idiyopatik artritteki döküntü eritematöz, somon pembesi renkte ve makül şeklinde olup döküntü genellikle ateş ile ortaya çıkar (14). Olgumuzdaki döküntü maküler, erizipel benzeri tarzında olup lokalize ve nüksetmekteydi. Bu erizipel benzeri döküntü bazen selülit ile karışabilmekte ve selülit gibi tedavi alan olgular da olabilmektedir (15). Erizipel benzeri döküntünün özellikle tekrarlama nedeniyle FMF mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı klinik olarak konulur. Tekrarlayan ateşle birlikte serozit atakları varsa ve yaklaşık olarak 1-3 gün arasında sürüyorsa FMF tanısı düşünülmelidir. Tanı kriterleri olarak en sık Tel Hashomer kriterleri kullanılmaktadır (16). Bu kriterler majör ve minör olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Tanı için iki majör kriter ya da bir majör + iki minör kriter olması yeterlidir. Major kriterler; tekrarlayan ateşle birlikte serozit (peritonit, sinovit veya plörit), ek hastalık olmadan AA tipi amiloidoz ve Kolsisin tedavisine yanıt vermedir. Minör kriterler ise

tekrarlayan ateş, erizipel benzeri döküntü ve ailede FMF varlığından oluşmaktadır (16).

Bizim hastamızda ailede FMF öyküsü yoktu. Hastamızda tekrarlayan ateş, karın ağrısı, tekrarlayan artrit ve ayak bileğinde erizipel benzeri döküntü mevcuttu. Tanı için gerekli olan 1 majör ve 2 minör bulgu vardı. Bakılan genetik testte en sık görülen M694V mutasyonu homozigot olarak saptandı.

Türk toplumunda FMF sık olarak görülmektedir. Hastalığın tanısı klinik olarak konulmaktadır. Tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artrit veya artralji ya da izole erizipel benzeri döküntüsü olan çocuklarda toplumumuzdaki sıklığı akılda tutularak FMF ön tanıda akla gelmelidir. Bu şekilde çocuklarda erkenden amiloidoz gelişimi ve komplikasyonları engellenmiş olacaktır.

#### Çıkar Çatışması ve Finansal Destek

Olgu sunumumuz ile ilişkili olarak finansal destek alınmamıştır ve yazarların bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Yazarların Katkıları

Fikir: **Hakan Kardeş**, Tasarım: **Coşkun Ekemen, Ahmet Girgeç**, Denetleme: **Hakan Kardeş, Zühal Örnek**, Kaynak ve Fon Sağlama: **Ahmet Girgeç**, Veri Toplama ve/veya İşleme: **Coşkun Ekemen, Ahmet Girgeç**, Analiz -Yorum: **Hakan Kardeş, Zühal Örnek**, Literatür Taraması: **Coşkun Ekemen, Ahmet Girgeç**, Makale Yazımı: **Coşkun Ekemen, Ahmet Girgeç**, Eleştirel İnceleme: **Hakan Kardeş, Zühal Örnek**.

#### KAYNAKLAR

- Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017;36(8):1707-13.
- Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: Current perspectives. *J Inflamm Res*. 2016;9:13-20.
- Padeh S, Berkun Y. Familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):523-9.
- Ben-Chetrit E, Touitou I. The impact of MEFV gene identification on FMF: An appraisal after 15 years. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S3-S6.
- Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, Roth J, Foell D. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2010;69:677-682.
- Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
- Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1447-53.
- Önen F. Ailevi Akdeniz ateşi. *Rheumatol Int*. 2006;26:489-96.
- Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1416-9.
- Jarjour RA, Dodaki R. Arthritis patterns in familial Mediterranean fever patients and association with M694V mutation. *Mol Biol Rep*. 2011;38:2033-6.
- Ince E, Cakar N, Tekin M, Kendirli T, Ozkaya N, Akar N, et al. Arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2002;21:213-7.
- Üzüm Ö ve ark. Familial Mediterranean fever and prolonged febrile myalgia syndrome: Case report. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi*. 2017; 7(2):164-166
- Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, Kopolovic J, Livneh A, Pras M, et al. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: Clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:791-5.
- Petty RE, Cassidy JT. *Textbook of pediatric rheumatology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011
- Lidar M, Doron A, Barzilai A, et al. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 912.
- Pras M. Familial Mediterranean fever: From the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol*. 1998;27:92-7.