

## İmmüoglobülin A Vaskülit (Henoch-Schönlein Purpura) Tanısı Olan Çocuk Hastalarda Artmış Ailevi Akdeniz Ateşi Sıklığı

*The Increased Frequency of Familial Mediterranean Fever in Patients Diagnosed with Immunoglobulin a Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura)*

Hafize Emine Sönmez<sup>1</sup>, Ezgi Deniz Batu<sup>1</sup>, Yelda Bilginer<sup>1</sup>

1 Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara,

### ÖZ

**GİRİŞ ve AMAÇ:** İmmüoglobülin A vaskülit çocukluk çağının en sık vaskülitidir. Trombositopenik olmayan purpura, karın ağrısı, gastrointestinal kanama, artrit veya artralji ve nefrit ile karakterizedir. Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) ise en sık görülen otoinflamatuar hastalık olup, tekrarlayan ateş ve serozit atakları hastalığın temel özellikleridir. Çalışmamızda kliniğimizde IgAV/HSP tanısı ile takipli olan olguların genel özelliklerini, *MEFV* mutasyon sıklığını tespit etmeyi, AAA+IgAV/HSP olan olgularla sadece IgAV/HSP olan olguların klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

**GEREÇ ve YÖNTEMLER:** Çalışmaya 2014-2016 yılları arasında IgAV/HSP tanısı almış olan 159 olgudan *MEFV* analizi yapılmış olan 114 olgu dâhil edildi. IgAV/HSP tanısı ile takipli olguların geriye dönük olarak *MEFV* mutasyon sonuçları, demografik, klinik özellikleri ve tanı anındaki laboratuvar bulguları kaydedildi. Ayrıca IgAV/HSP+AAA tanısı olan hastalar ile sadece IgAV/HSP olan hastalar karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** 88 olguda *MEFV* mutasyonu tespit edilmedi. 26 (%22,9) olgunun ise 9'u M694V/- (%7,9), 6'sı M694V/M694V (%5,3), 3'ü M680I/- (%2,6), 3'ü V726A/- (%2,6), 2'si E148Q/- (%1,8), biri M694V/M680I (%0,9), A744S/- (%0,9), biri ise R761H/- (%0,9) idi. 9 olguda (%7,9) AAA tanısı mevcuttu. IgAV/HSP+AAA hastalarında medyan CRP değerinin ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) ve kolşisin tedavisi alma oranının daha yüksek olduğu saptandı.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Çalışmamızda IgAV/HSP+AAA olan olgularda, IgAV/HSP sürecinde hastaların CRP değerlerinin daha yüksek ve NSAİİ ihtiyacının daha sık olabileceğini gözlemledik. IgAV/HSP tanısı ile takipli olan olgularda *MEFV* mutasyon varlığının gösterilmesi erken tanı ve etkin inflamasyon kontrolü ile olası komplikasyonların önüne geçilmesine yardımcı olabilir.

**Anahtar sözcükler:** İmmüoglobülin A vaskülit/ Henoch Schönlein purpura; ailevi Akdeniz ateşi, çocuk

## The Increased Frequency of Familial Mediterranean Fever in Patients Diagnosed with Immunoglobulin a Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Immunoglobulin A vasculitis/Henoch Schönlein purpura (IgAV/HSP) is the most common vasculitis in childhood. It is characterized by non-thrombocytopenic purpura, abdominal pain, gastrointestinal bleeding, arthritis or arthralgia and nephritis. Familial Mediterranean fever (FMF), is the most common autoinflammatory disease, manifesting with recurrent fever episodes and serositis. In this study, we aimed to determine the general characteristics and *MEFV* (Mediterranean FeVer) mutation occurrence rate in patients diagnosed with IgAV/HSP and to compare the clinical, laboratory and treatment characteristics of cases with FMF+IgAV/HSP and cases with only IgAV/HSP.

**METHODS:** A total of 114 cases analyzed for *MEFV* out of 159 cases diagnosed with IgAV/HSP between the years 2014-2016 were included in the study. *MEFV* gene analysis, demographic, clinical, and laboratory findings were retrospectively recorded. In addition, patients with AAA and only IgAV / HSP cases were compared.

**RESULTS:** The *MEFV* mutation was not detected in 88 cases. 9 of the 26 (22.9%) cases were M694V/- (7.9%), 6 were M694V/M694V (5.3%), 3 were M680I/- (2.6%), 3 were V726A/- (2.6%), 2 were E148Q/- (1.8%), one was M694V/M680I (0.9%) and one was R761H/- (0.9%). 9 cases (7.9%) were diagnosed with FMF. The median C-reactive protein (CRP) value was higher in IgAV/HSP+FMF patients and they had a higher rate of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and colchicine treatment.

**DISCUSSION and CONCLUSION:** Patients with IgAV/HSP+FMF had higher CRP levels and needed NSAIDs more frequently during the course of IgAV/HSP. Demonstrating the presence of the *MEFV* mutation in cases diagnosed with IgAV/HSP may help to prevent possible complications through early diagnosis and effective control of inflammation.

**Key words:** Immunoglobulin A vasculitis / Henoch Schönlein purpura; familial Mediterranean fever; child

## Giriş

İmmunoglobulin A vaskülitü/Henoch-Schönlein purpurası (IgAV/HSP) küçük damar vaskülitü olup genellikle trombositopenik olmayan purpura, artrit, atralji, karın ağrısı, gastrointestinal kanama, glomerulonefrit ile karakterizedir (1). Hastalığın tanısını koymada özgül bir laboratuvar bulgusu yoktur. Ankara kriterlerine göre palpabl purpuraya ek olarak karın ağrısı, artrit ve/veya artalji, renal tutulum ve IgA birikimi ile giden lökoklastik vaskülit veya glomerulonefrit varlığı bulgularından en az birine sahip olan hastalar IgAV/HSP olarak sınıflandırılır (2). İmmunoglobülin A vaskülitü/ Henoch Schönlein purpura çocukluk çağında en sık karşılaşılan primer vaskülitdir (1). Türk pediatrik vaskülit çalışma grubu tarafından yapılan bir yıllık epidemiyolojik çalışmada IgAV/HSP'nin tüm çocukluk çağı vaskülitleri içinde oranı %81,6 olarak saptanmıştır (3).

İmmunoglobülin A vaskülitü/ Henoch Schönlein purpura olan hastalarda ailevi Akdeniz ateşi (AAA) birlikteliği daha önce bildirilmiştir. Özdoğan ve ark (4) yaptıkları çalışmada AAA tanısı ile takipli hastaların yaklaşık %7'sinde IgAV/HSP kliniği gözlemlemişlerdir. IgAV/HSP ile takipli olan hastalarda da yıllar içinde AAA semptomları gelişebilir. Yine Türkiye'den yapılan başka bir çalışmada tipik AAA semptomu olmayan IgAV/HSP olgularının %9,2'sinde *MEFV* (*Mediterranean FeVer*) geninde iki allelde mutasyon saptanmıştır, bu oranın normal Türk popülasyonundaki orandan anlamlı olarak fazla olduğu bildirilmiştir (5).

Bu çalışmada, kliniğimizde IgAV/HSP tanısı ile takipli olan olguların genel özelliklerini, *MEFV* (*Mediterranean FeVer*) mutasyon sıklığını tespit etmeyi, AAA+IgAV/HSP olan olgularla sadece IgAV/HSP olan olguların klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya 2014-2016 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda IgAV/HSP tanısı ile takip edilen 0-18 yaş arası olgular dâhil edildi. Araştırmaya başlamadan önce Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı. IgAV/HSP tanısı ile takipli olguların elektronik ve arşiv dosyaları geriye dönük taranarak *MEFV* mutasyon sonuçları çıkarıldı, eş zamanlı olarak hastaların demografik (yaş, cinsiyet, tanı yaşı), klinik (cilt, kas-iskelet sistemi, gastrointestinal, renal, pulmoner, santral sinir sistemi tutulumu) ve tanı anındaki laboratuvar bulguları [tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), kreatinin, idrar analizi] kaydedildi. Ayrıca AAA tanısı olan hastaların hastalığa ait klinik özellikleri (atak sıklığı, atak süresi, atak tipi), yakınmalarının başlama yaşı, tanı yaşı ve kullandığı ilaçlar not edildi.

*MEFV* analizi Sanger dizileme yöntemi ile 12 varyant (E148Q, P369S, F479I, M680I (G-C), M680I (G-A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H) bakılarak yapıldı. IgAV/HSP tanısı Ankara kriterlerine (2) göre; AAA tanısı Yalçinkaya-Özen kriterlerine göre belirlendi.(6)

#### *İstatistiksel Yöntem:*

SPSS software kullanılarak veri tabanı oluşturuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde, normal dağılıma uymayan ve ordinal değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) değer kullanıldı. Gruplar arası sürekli değerlerin karşılaştırmasında Mann Whitney U; oran karşılaştırmasında ise Fisher testi (hücrelerde gözlenen değerler Ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı için) kullanıldı. P değerinin <0,05 olması anlamlılık sınırı olarak belirlendi.

#### ***Bulgular***

Çalışmaya 2014-2016 yılları arasında IgAV/HSP tanısıyla takipli olan 159 hastadan, *MEFV* analizi yapılmış olan 114 hasta dâhil edildi. Bu hastaların 88'inde (%77,1) *MEFV* mutasyonu yoktu. Kalan 26 (%22,9) hastanın 9'u M694V/- (%7,9), 6'sı M694V/M694V (%5,3), 3'ü M680I/- (%2,6),3'ü V726A/- (%2,6), 2'si E148Q/- (%1,8), biri M694V/M680I (%0,9), A744S/- (%0,9), biri ise R761H/- (%0,9) idi. Hastaların 9'unda (%7,9) AAA tanısı mevcuttu. AAA tanısı olan hastaların 6'sı (%66,7) M694V/M694V, 1'i (%11,1) M694V/M680I, 2'si (%22,2) M694V/- idi.

Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Hastaların en sık IgAV/HSP tanısı aldığı ay Eylül ayı (n=15; %13,2); mevsim ise sonbahardı (n=39; %34,1). Hastaların 34'ünde (%29,8) IgAV/HSP tanısı öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardı. Gastrointestinal sistem kanaması olan 36 (%31,6) hastanın 22'sinde dışkıda gizli kan pozitifliği; 14'ünde dışkıda aşikâr kan mevcuttu. Artriti olan 66 (%57,9) hastanın 41'inde oligoartrit, 25'inde ise monoartrit mevcuttu. Hematürisi olan 18 (%15,8) hastanın ise 15'inde mikroskobik, 3'ünde makroskobik hematüri vardı (Tablo 1) .

**Tablo 1.** IgAV/HSP Hastalarının Özellikleri

Özellikler*	IgAV/HSP hastaları (n=114)
Tanı yaşı, yıl	7 (1,5-17)
Cinsiyet, kız	51 (44,7)
IgAV/HSP öncesi ÜSYE geçirme	34 (21,9)
<b>Klinik özellikler</b>	
Ateş	6 (5,3)
Purpura	114 (100)
Alt ekstremitede purpura	110 (96,5)
GİS tutulumu	58 (50,9)
Karın ağrısı	58 (50,9)
GİS kanama	36 (31,6)
Eklem tutulumu	80 (70,2)
Artralji	80 (70,2)
Artrit	66 (57,9)
Testis tutulumu	3 (2,6)
Renal tutulum	22 (19,3)
<b>Laboratuvar özellikleri</b>	
Hemoglobin, g/dl	12,75 (9,9-15,4)
Anemi	26 (22,8)
Lökosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	10,75 (4,8-29,1)
Lökositoz	38 (33,3)
Trombosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	374,5 (185-720)
Trombositoz	25 (21,9)
CRP, mg/dl	1,6 (0,1-12,3)
CRP yüksekliği	72 (63,2)
Kreatinin, mg/dl	0,4 (0,21-0,93)
Proteinüri	16 (14)
Proteinüri miktarı, mg/gün	593 (170-3468)
Hematüri	18 (15,8)
GFH, ml/dk/1,73 m <sup>2</sup>	158 (78-250)
<b>Tedavi özellikleri</b>	
Tedavisiz izlem	40 (35,1)
NSAİİ	58 (50,9)
Steroid	57 (50)
Azatiyoprin	1 (0,9)
Siklofosfamid	4 (3,5)
Kolşisin	11 (9,6)
Enapril	16 (14)
<b>Prognoz</b>	
Tam iyileşme	113 (99,1)
Takip süresi, ay	22 (4-137)
Persistan hematüri	13 (11,4)
Persistan proteinüri	10 (8,8)
Relaps	7 (6,1)

CRP, C-reaktif protein; GFH, glomerular filtrasyon hızı; GİS, gastrointestinal sistem; IgAV/HSP, immünoglobulin A vaskülit/Henoch-Schönlein purpura; NSAİİ, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç; ÜSYE, üst solunum yolu enfeksiyonu

\*Sayısal değişkenler medyan (minimum-maksimum), nominal değişkenler ise hasta sayısı (yüzde) şeklinde sunulmuştur.

Cilt biyopsisi sadece bir hastaya yapılmıştı ve bu hastanın biyopsisinde IgA birikimi gösterilmişti. Hastaların 6'sına (%5,3) böbrek biyopsisi yapılmıştı. Bu hastaların hepsinde immünfloresan boyamada IgA gösterilmişti ve hepsi IgAV/HSP nefriti ile uyumluydu. Hastaların hiçbirinde hipertansiyon, tanı anında böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, nöropati, santral sinir sistemi tutulumu ve akciğer tutulumu yoktu.

İmmunoglobülin A vaskülit/ Henoch Schönlein purpura+ ailevi Akdeniz ateşi olan hastaların (n=9) medyan AAA-ilişkili semptom başlangıç yaşı 5 (1-11) yaş; AAA hastalık süresi 18 (0-72) ay, IgAV/HSP tanı yaşı medyan 6,5 (2,5-11) yaştı. Medyan atak sıklığı 6 ayda 3 (1-3) atak, medyan atak süresi 2 (1-3) gün idi. Hastaların altısı (%66,6) IgAV/HSP tanısı ardından AAA tanısı almış olup, bu hastaların AAA tanısı alması için geçen süre IgAV/HSP tanısından itibaren 8 (6-13) gündü. IgAV/HSP tanısı sonrası AAA tanısı konulan altı hastanın beşinin öyküsünde ateşe eşlik eden nedensiz karın ağrısı atakları mevcut iken bir hastada ise sadece nedensiz ateş atağı mevcuttu. Üç hasta (%33,3) ise AAA tanısı ile izlenmekte iken IgAV/HSP kliniği geliştirmişti. IgAV/HSP+AAA tanısı ile izlenen hastalarda IgAV/HSP gidişi değerlendirildiğinde karın ağrısı, gastrointestinal tutulum (ikisi için de %77,8'e karşı %48,6; p= 0,16) ve eklem tutulumunun (%88,9'a karşı %68,6; p= 0,27) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da AAA olmayan IgAV/HSP hastalarına göre daha sık olduğu görüldü.

Sadece IgAV/HSP olan hastalar (n=105), IgAV/HSP+AAA olan hastalarla (n=9) karşılaştırıldığında (Tablo 2), IgAV/HSP+AAA hastalarında medyan CRP değerinin daha yüksek (6,11 mg/dl'ye karşı 1,39 mg/dl; p=0,037), nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİ) ve kolşisin tedavisi alma oranının daha yüksek (sırasıyla %88,9'a karşı %47,6; p=0,032 ve %100'e karşı %1,9; p<0,001) olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da IgAV/HSP+AAA olan hastalarda eklem tutulumu, artralji, artrit yakınmaları daha fazlaydı (sırasıyla %88,9'a karşı %68,6; p=0,27, %88,9'a karşı %68,6; p=0,27 ve %88,9'a karşı %55,2; p=0,07). Diğer klinik ve laboratuvar özellikler, kullanılan tedaviler, tedavi cevabı ve relaps sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

**Tablo 2.** Sadece IgAV/HSP olan hastalarla, IgAV/HSP+AAA olan hastaların karşılaştırılması

Özellikler*	Sadece IgAV/HSP olan hastalar (n=105)	IgAV/HSP+AAA olan hastalar (n=9)	P değeri
Tanı yaşı, yıl	7 (1,5-17)	6,5 (2,5-11)	0,82
Cinsiyet, kız	46 (43,8)	5 (55,6)	0,51
IgAV/HSP öncesi ÜSYE geçirme	23 (21,9)	2 (22,2)	1
<b>Klinik özellikler</b>			
Ateş	5 (4,8)	1 (11,1)	0,39
Purpura	105 (100)	9 (100)	-
Alt ekstemitede purpura	102 (97,1)	8 (88,9)	0,28
GİS tutulumu	51 (48,6)	7 (77,8)	0,16
Karın ağrısı	51 (48,6)	7 (77,8)	0,16
GİS kanama	33 (31,4)	3 (33,3)	1
Eklem tutulumu	72 (68,6)	8 (88,9)	0,27
Artralji	72 (68,6)	8 (88,9)	0,27
Artrit	58 (55,2)	8 (88,9)	0,07
Testis tutulumu	2 (1,9)	1 (11,1)	0,22
Renal tutulum	21 (20)	1 (11,1)	1
<b>Laboratuvar özellikleri</b>			
Hemoglobin, g/dl	12,8 (10-15,4)	12,3 (9,9-13,6)	1
Lökosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	13,7 (4,8-29,1)	13,9 (5,9-20,8)	1
Trombosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	371 (185-720)	379 (281-513)	0,54
CRP, mg/dl	1,39 (0,1-12,3)	6,11 (0,45-11,9)	0,037
Kreatinin, mg/dl	0,4 (0,22-0,93)	0,35 (0,21-0,83)	0,22
Proteinüri	16 (15,2)	0 (0)	0,35
Hematüri	17 (16,2)	1 (11,1)	1
GFH, ml/dk/1,73 m <sup>2</sup>	158 (80-235)	180 (78-250)	0,47
<b>Tedavi</b>			
Tedavisiz izlem	38 (36,2)	2 (22,2)	0,49
NSAİİ	50 (47,6)	8 (88,9)	0,032
Steroid	52 (49,5)	5 (55,6)	1
Azatiyoprin	1 (1)	0 (0)	1
Siklofosamid	4 (3,8)	0 (0)	1
Kolşisin	2 (1,9)	9 (100)	<0,001
Enapril	16 (15,2)	0 (0)	0,35
<b>Prognoz</b>			
Tam iyileşme	104 (99)	9 (100)	1
Takip süresi, ay	22 (4-137)	20 (6-93)	0,83
Persistan hematüri	13 (12,4)	0 (0)	0,59
Persistan proteinüri	10 (9,5)	0 (0)	1
Relaps	7 (6,7)	0 (0)	1

AAA, ailevi Akdeniz ateşi; CRP, C-reaktif protein; GFH, glomerular filtrasyon hızı; GİS, gastrointestinal sistem; IgAV/HSP, immüno globulin A vaskülit/Henoch-Schönlein purpura; MWU, Mann Whitney U; NSAİİ, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç; ÜSYE, üst solunum yolu enfeksiyonu

\*Sayısal değişkenler medyan (minimum-maksimum), nominal değişkenler ise hasta sayısı (yüzde) şeklinde sunulmuştur.

## Tartışma

İmmunoglobülin A vaskülit/ Henoch Schönlein purpura küçük damar vaskülit olup çocukluk çağının en sık vaskülitidir. Trombositopenik olmayan purpura, karın ağrısı, gastrointestinal kanama, artralji/artrit ve nefrit hastalığın temel özellikleridir. Hastalığa neden olan özgül bir genetik faktör net olarak bilinmemektedir (2). AAA ise otozomal çekinik kalıtmımlı otoinflamatuvar bir hastalık olup, 16p13.3'da bulunan *MEFV* (*Mediterranean FeVer*) genindeki mutasyonlar sonucunda meydana gelir. Tekrarlayan ateş ve plörit atakları hastalığın temel özellikleri olup, artrit, erizipel benzeri döküntü ve hastalık kontrolünün sağlanamadığı hastalarda amiloidoz görülebilir.(7) Çalışmalarda inflamatuvar bağırsak hastalığı, poliarteritis nodosa, IgAV/HSP, juvenil idiopatik artrit gibi hastalıkları olan hastalarda *MEFV* mutasyon sıklığının arttığı gösterilmiştir (8; 9).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda IgAV/HSP hastalarında *MEFV* mutasyon sıklığı %23,7-44 oranında bildirilmiştir (5; 10). IgAV/HSP olgularında normal topluma göre daha sık *MEFV* mutasyonu olması bu iki hastalığın patogenezi arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir (10). Çalışmamızda IgAV/HSP hastalarında *MEFV* mutasyon sıklığı %22,9 saptanmıştır. Bu hastaların %73'ü tek alelde mutasyon taşıırken, %27'si iki alelde mutasyon taşımaktadır. Bu oran sağlıklı Türk popülasyonunda *MEFV* mutasyon taşıyıcılığı (%20) sıklığına yakındır (11). Bayram ve ark. (10) daha önce yaptıkları bir çalışmada IgAV/HSP hastalığı olan bireylerde *MEFV* mutasyon sıklığını normal popülasyonun yaklaşık iki katı (%44) bulmuştur.

Benzer şekilde Özçakar ve ark. (12) yaptıkları çalışmada IgAV/HSP hastalığı olan bireylerde *MEFV* mutasyon sıklığını normal popülasyondan fazla (%34) saptamıştır. Doğan ve ark. (5) yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde normal popülasyona yakın taşıyıcılık oranı (%23,7) tespit edilmiştir. Ancak IgAV/HSP tanısı ile takipli olguların 9'unda (%7,9) AAA birlikteliği gözlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalar IgAV/HSP olgularında AAA birlikteliğini %7-9,2 olarak saptamış olup çalışmamızda bulduğumuz oran benzerdir. Normal Türkiye popülasyonundaki AAA oranı 1:1075'dir (13). Çalışmamıza dâhil ettiğimiz IgAV/HSP hastalarında ise bu oran daha yüksektir (%7,9).



Önceki bazı çalışmalarda IgAV/HSP olgularında *MEFV* mutasyonu varlığının, hastalığın daha inflamatuvar seyretmesine yol açtığı gösterilmiştir (10; 14). Özçakar ve ark. (12) IgAV/HSP olan 80 pediatrik olguda yaptıkları çalışmada *MEFV* mutasyonu taşıyan hastalarının serum ESH ve CRP düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde IgAV/HSP+AAA olan hastalarda daha yüksek serum CRP değerinin olduğu gösterilmiştir. *MEFV*, “pyrin” isimli molekül kodlamaktadır. Pyrin, hücre içinde aktif interlökin 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ) üretimini sağlayan inflamazom kompleksinin bir parçasıdır ve mutant pyrin molekülü kontrolsüz IL1 $\beta$  üretilmesine ve artmış inflamatuvar cevaba neden olur (15; 16). Bu nedenle, IgAV/HSP+AAA olan hastalarda inflamatuvar belirteçler daha yüksek olabilir.

Sadece IgAV/HSP olan hastalarla, IgAV/HSP+AAA olan hastalar karşılaştırıldığında klinik bulgular açısından fark görülme de IgAV/HSP+AAA olan olguların daha sık NSAİİ kullanımına ihtiyaç duydukları gözlenmiştir. Özen ve ark. (9) tarafından yapılan bir çalışmada ise *MEFV* mutasyon taşıyıcılarının artmış bazal inflamasyona bağlı olarak bazı bulgular geliştirmeye eğilimi olduğu gösterilmiştir. Olgun ve ark. (17) ise M694V mutasyonunun, FMF hastalarında artrit ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durum, AAA varlığının, IgAV/HSP ile ilişkili semptomların şiddetini artırması, eş zamanlı olarak eklem tutulumu, artralji, artrit yakınmalarının daha fazla olmasını açıklayabilir. IgAV/HSP+AAA olan hastalarda artmış NSAİİ kullanımı, bu hastalarda daha çok kas iskelet sistemi yakınması olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda IgAV/HSP+AAA olan hastalarda NSAİİ ve kolşisin tedavisi alma oranının daha yüksek (sırasıyla %88,9’a karşı %47,6;  $p=0,032$  ve %100’e karşı %1,9;  $p<0,001$ ) olduğu görülmüştür.

Her ne kadar IgAV/HSP tanısı ile takipli hastalarda rutin olarak kolşisin tedavisi kullanılmasa da bazı çalışmalarda relaps gösteren veya dirençli IgAV/HSP olgularında eş zamanlı AAA tanısı olmasa da kolşisin tedavisi önerilmektedir (18; 19). Bizim de sadece IgAV/HSP tanısı ile takipli iki hastamız relaps nedeni ile kolşisin kullanılmaktaydı.

Türkiye’de sağlıklı popülasyonda en sık *MEFV* mutasyonlarının dağılımı; %12 E148Q, %5 M680I, %3 M694V, %2 V726A ve %0 M694I olarak saptanmıştır (11). IgAV/HSP’li olgularda yapılan çalışmalarda ise en sık saptanan mutasyon M694V’dir (10; 12). Çalışmamızda da IgAV/HSP

hastalarında en sık tespit ettiğimiz *MEFV* mutasyonu M694V'dir (%14). Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında M694V mutasyonu varlığının daha erken başlangıçlı ve daha şiddetli bir fenotipe neden olduğunu düşündürmektedir (20). *MEFV* değişikliklerinin, artmış inflamatuvar cevaba neden olarak IgAV/HSP gelişimi için yatkınlık yarattığı da düşünülebilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, geriye dönük olarak yapılması, kısıtlı hasta sayısı ve tüm IgAV/HSP hastalarında *MEFV* analizi yapılmamış olmasıydı.

## **Sonuç**

Kliniğimizde IgAV/HSP tanısı ile takipli olan çocuk olgularda, AAA varlığının normal toplumdan daha sık olduğu, ayrıca eğer eşlik eden AAA varsa, inflamatuvar cevabın daha şiddetli olduğu ve bu hastaların daha sık NSAİİ ihtiyacı olduğu gösterilmiştir. IgAV/HSP hastalarında AAA varlığından şüphelenmek, hastalığın daha erken fark edilmesi ve tedavinin daha erken başlanmasıyla amiloidoz gibi ölümcül komplikasyonların önüne geçilmesinde önemli olacaktır. Şüphesiz ki AAA tanısı ayrıntılı klinik sorgulamaya ve şüpheye dayanır. Ayrıca IgAV/HSP gibi AAA birlikteliği sık olan hastalıklarda, AAA birlikteliğini düşündürecek faktörlerin araştırılması, gereksiz testlerden kaçınılmasına ve hızlı kolay tanı konulmasına yardımcı olacaktır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, özellikle normalden daha inflamatuvar seyir gösteren IgAV/HSP olgularında AAA varlığını düşünmekte yarar vardır. IgAV/HSP tanısı ile takipli olgularda AAA varlığını düşündürecek tüm klinik ve laboratuvar bulguların ortaya konulması için çok merkezli ileriye dönük araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Yazar Katkıları:** Hafize Emine Sönmez ve Ezgi Deniz Batu araştırmanın tasarlanmasında, verilerin toplanmasında, makalenin ilk halinin hazırlanmasında katkıda bulunmuştur. Yelda Bilginer ise makaleyi inceleyip gözden geçirmiş ve nihai halinin oluşumuna katkıda bulunmuştur.

**Çıkar Çatışması:** Yoktur

**Kaynaklar**

1. Batu ED, Ozen S. Pediatric vasculitis. *Cur Rheumatol Rep* 2012;14:121-9
2. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. 2010. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheumatic Dis* 2010;69:798-806
3. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, Ozaltin F, Poyrazoglu H, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol* 2007;26:196-200
4. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997;24:323-7
5. Dogan CS, Akman S, Koyun M, Bilgen T, Comak E, Gokceoglu AU. Prevalence and significance of the MEFV gene mutations in childhood Henoch-Schonlein purpura without FMF symptoms. *Rheumatol Int* 2013;33:377-80
6. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:395-8
7. Ozen S, Batu ED. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? *Semin Immunopathol* 2015;37:363-9
8. Yalcinkaya F, Ozcakar ZB, Kasapcopur O, Ozturk A, Akar N, Bakaloğlu A, et al. Prevalence of the MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodosa. *J Pediatr* 2007;151:675-8
9. Ozen S, Bakkaloglu A, Yilmaz E, Duzova A, Balci B, Topaloglu R, et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *J Rheumatol* 2003;30:2014-8
10. Bayram C, Demircin G, Erdogan O, Bulbul M, Caltik A, Akyuz SG. Prevalence of MEFV gene mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch-Schonlein purpura. *Acta Paediatr* 2011;100:745-9
11. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbaş N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-5
12. Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Cakar N, Acar B, Kasapcopur O, Ugüten D, et al. MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol* 2008;35:2427-9
13. Ozen S. Vasculopathy, Behcet's syndrome, and familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:393-8
14. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schonlein purpura. *J Pediatr* 2003;143:658-61

15. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2003;11:591-604
16. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:9982-7
17. Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T. 2005. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int* 2005;25:255-9
18. Allali S, Fraitag S, Terrier B, Bodemer C, Chalumeau M. Efficacy of colchicine in a child with relapsing bullous Henoch-Schonlein purpura. *Eur J Pediatr* 2016;175:147-9
19. Saulsbury FT. 2009. Successful treatment of prolonged Henoch-Schonlein purpura with colchicine. *Clin Pediatr (Phia)* 2009;48:866-8
20. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74:635-41