

## 59 AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF) VAKASININ 10 YILLIK TAKİP SONUÇLARI

Binnaz Ege\* Necmiye Tümer\* Nurten Girgin\* Kamuran Mengübaşı\*\*

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF); periodik hastalık, periodik ateş, periodik peritonit, familial paroksizmal poliserozit, rekürren poliserozit gibi isimlerle de bilinen, fakat etyolojisi bilinmeyen, familial, herediter, çoğunlukla otozomal resessiv geçiş gösteren bir hastalıktır. Sitenetik incelemelerde sabit bir kromozom anomalisi bulunamamıştır. Belirli bir HLA paternide gösterilememiştir (17). Bazı otörler, FMF patogeneğinde, doğuştan katakolamin metabolizma bozukluğunun (2), lokosit fonksiyon bozukluğunun (4) ve immunoregulator dengesiizliğin (14) rolü üzerinde durmaktadırlar. Fakat atak oluşturan etken belli değildir.

Hastalık, paroksizmal ateş, peritonit, plorit veya artrit gibi poliserozit atakları ile karakterizedir. Seyrek olarak alt ekstremitelerde erzipel'e benzer ağrılı, eritematöz deri lezyonları olabilir. Bazı vakalarda da akut faz reaktanlarında yükselme görülür. Belirtiler çoğunlukla 1-3 gün devam eder ve klinik ve laboratuvar bulguları kendi kendine normale döner. Etnik gruplarda, özellikle Akdeniz çevresinde yaşayan Yahudi, Ermeni, Arap ve Türklerde sık görülür. Seyrek olarak diğer etnik gruplarda görülebildiği gibi, Japonya gibi Akdeniz bölgesinden çok uzak yerlerde yaşayanlarda, sporadik vakalar bildirilmiştir (7,19). Hastalık genellikle, çocukluk ve adölesans döneminde başlar ve normal görünen bir çocukta birdenbire belirtiler görülür. Tedavi görmeyen vakalarda, ataklar düzensiz aralıklarla hayat boyu devam eder. Çoğunlukla prognozu iyidir. Fakat bazı hastalarda, özellikle düzenli tedavi uygulanmayan vakaların bir kısmında amiloid nefropati oluşur. Amiloidosis, Amiloid A tipindedir ve proteinürik, nefrotik ve üremik safhaları takip eder ve böbrek yetmezliği sonucu ölümle sonuçlanır (13).

\* A.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü

\*\* A.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Tanı, spesifik diagnostik test olmadığı için, diğer hastalıkları ekarte ederek ve major ve minör kriterlere dayanılarak konur (19). Bu kriterlere tamamen uymayan vakalarda, metaraminol provokasyon testi tanı koymaya yardımcı olabilir (2). Fakat test tamamen zararsız olmadığından, muhakkak yapılması gereken vakalarda uygulanmalıdır.

Bu çalışmanın amacı, 1979-1989 yıllarında izlediğimiz 59 FMF vakasının klinik belirti, laboratuvar bulgusu ve komplikasyonlarını gözden geçirmek, kolşisin tedavisi gören ve görmeyen vakaların bulgularını karşılaştırmaktır.

### MATERYAL ve METOD

1979 - 1989 yıllarında, kliniğimize yatırılarak veya poliklinikte izlediğimiz 59 FMF vakası incelemeye alınmıştır. Bu hastaların yaşları, incelemeye alındığı dönemde, 3-15 yıl arasında değişmektedir (Tablo I) ve 27'si kız, 32'si erkektir.

Hastalarda tanı, FMF için belirlenen kriterler dikkate alınarak ve diğer benzer hastalıkları ekarte etmek suretiyle konmuştur. Tanı alan her vaka en az 2 kere yatırılarak incelendi. Ataklar esnasında ve atak geçtikten sonra laboratuvar testleri, bu arada tam kan sayımı, idrar incelemesi, göğüs röntgeni, karın ultrasonografisi, boş batin grafisi, gerektiğinde bariumlu batin grafisi, sedimentasyon ve kan fibrinogen düzeyine bakıldı. 24 saatlik idrarda bir pozitif proteinürisi dahi olan hastalarda, serum kreatinin, üre, sodyum, potassium düzeyleri ve devamlı proteinürisi olanlarda da renal biopsi yapıldı. Vakalardan 26'sı tanı konulduğundan itibaren düzenli olarak kolşisin tedavisi gördü. Bu vakalar senede en az iki kere kontrollere çağrılarak, hastalığın seyri ve renal bulgular yönünden değerlendirildi. Otuz üç vakaya ise, çeşitli nedenlerle kolşisin tedavisi uygulanamadı ve bunlar kontrollerede düzensiz aralıklarla geldiler. Bu vakalardan 23'ü, tedavi görmemiş ve FMF ve nefrotik sendrom tablosu ile, kliniğimize başka kuruluşlardan, renal biopsi ve tedavi amacı ile gönderilmiştir. Geri kalan 10 vakada ise düzensiz kolşisin tedavisine rağmen renal patoloji saptanmamıştır.

## SONUÇLAR ve TARTIŞMA

İncelemeye alınan 59 hastanın yaşları 3-15 yıl arasında değişmekte ve ortalama 7.2 yıldır. Hastalık belirtileri başladıktan 1 ay - 2 sene sonra bize müracaat etmişlerdir. Buna göre vakalarımızda hastalık belirtileri başladığı zaman, yaşları 2.5 - 14 yıl ortalama 5.9 yıldır (Tablo I). Erişkin hastalarında içeren serilerde başlangıç yaşı 1-47 arasında değişmektedir (1). Bununla beraber Cook, paroksimal peritonit belirtileri gösteren 2 haftalık bir bebek bildirmiştir (3). Hastalık belirtileri çoğunlukla ,hayatın ilk 10 yılı içinde başlar. Hahmed'in 11 vakalık serisinin hepsinde başlangıç belirtileri 10 yaşından önce görülmüştür (15). Sohar'ın erişkinleride içeren serisinde, % 66 vakada, hastalık 10 yaşından önce başlamıştır (17,21). Vakalarımızda ise, % 85 vakada, başlangıç 10 yaşından öncedir (Tablo I). Birçok serilerde hastalık erkeklerde daha fazla görülür (1,18,20). Vakalarımızda % 45.7 si kız, % 54.3'ü erkektir (Tablo II) ve hepsi Türk olup, Türkiye'nin çe-

Tablo I : İncelemeye Alındığı Anda ve Belirtiler Başladığı Zaman Hastaların Yaşları

	Yaş - Yıl	Ortalama Yaş	Vaka Adedi	Yüzde
İncelemeye alındığı zaman hastaların yaşları	3 - 15	7.2	59	
Hastalık belirtileri başladığı zaman hastaların yaşları	2.5 - 14	5.9		
10 yaşından önce başlangıç gösterenler			50	85
10 yaşından sonra başlangıç gösterenler			9	15

Tablo II : Serimizde ve Diğer Serilerde Seks Dağılımı %

	Serimizde	Barakat (1)	Schwabe (18)	Siegal (20)
Kız	45.7	37.1	43	28
Erkek	54.3	62.9	57	72

şitli bölgelerinden gelmişlerdir. Özel bir bölge üstünlüğü yoktur. Hastalığa familial denmesine rağmen, her vakada aile anamnezine raslanmaz. Ailevi geçişe, Schwabe ve Peter'in serisinde % 43 (18), Siegal de % 28 (20), Sohar'da % 80 (11,21), Özdemir ve Sökmen'in serisinde ise % 21 vakada raslanmıştır (16). Vakalarımızda ise aile anamnezi % 22 vakada vardır (Tablo III). Hastalarımızda, tedavi görmedikleri dönem-

Tablo III : Serimizde ve Diğer Serilerde FMF'e Ait Aile Anamnezi %

Serimizde	Schwabe (18)	Siegal (20)	Sohar (21)	Özdemir (16)
22	43	28	80	21

de veya kolşisini düzensiz olarak kullananlarda ataklar senede 1-24'e kadar ve değişik aralıklarla görülmüş ve atakların sıklığı, aynı vakada seneden seneye değişiklik göstermiştir. Ataklar 'esnasında ateş her vakada yükselmiş, 38.5 - 40°C düzeyinde olmak üzere, 6-30 saat, ortalama 24 saat devam etmiş ve diğer bulgular düzelmeden normale dönmüştür. Abdominal atak vakalarımızın 51'inde yani % 86 oranında görülmüş ve bunların 12'sine (% 29), akut karın tablosu nedeniyle, başka hastanelerde laparotomi uygulanmış ve 5'inde (% 41.6), apandektomi yapılmıştır. Bir vakaya ise değişik zamanlarda 2 kere laparotomi uygulanmıştır. Ehrenfeld'in serisinde, abdominal belirtilere % 98, Schwabe'de % 96, Soharda ise % 96 vakada raslanmaktadır (6,18,21) (Tablo IV). Schwabe'nin laparotomi yapılan vakalarının % 89'una

Tablo IV : FMF Belirtilerinin % Olarak Görülme Sıklığı

Atakların Tipi	Serimizde	Ehrenfeld	Schwabe	Sohar
		6	18	21
Abdominal	86	98	96	96
Snovial	30	31	37	74
Ploritik	8	38	87	42

apandektomi uygulanmış, sadece 5 vakasında apandisite ait patolojik değişiklikler görülmüştür (15,18). FMF vakalarının % 25-55'ine akut karın tablosu nedeni ile gereksiz laparotomi yapıldığı ve % 10 vakaya ise birden fazla ameliyat uygulandığı bildirilmektedir (20).

Atakların ikinci sıklıkta lokalize olduğu yer eklemler ve sinoviyumdur. Vakalarımızın 18'inde, yani % 30 oranında başlangıç belirtisi olarak artrit bulguları görülmüştür. Bu vakaların, önce juvenil Romatoid artrit olabileceği düşünülmüş fakat periodik olarak tekrarlaması ve FMF'e ait diğer kriterialarında eklenmesi ile FMF olduğu anlaşılmıştır. Sinovial tutulma, Ehrenfeld'in hastalarında % 31, Schwabe'de % 37, Soharda ise % 74'dür (6,18,21) (Tablo IV). Hastanın yaşı ne kadar küçükse, Sinovial tutulma o kadar fazla olmuştur. Vakalarımızda, 10 yaşından önce Sinovial tutulma % 27 oranındadır. Barakat'ın serisinde 10 yaşından önce Sinovial tutulma % 56 (1), Soharda % 33 (21), Eyer'de % 60 (9), Ehrenfeld'de ise % 31'dir (6). Vakalarımızda en fazla tutulan eklem diz ve ayak bileğidir. 3 vakada monoartiküler tutulma olmuştur. Vakalarımızda artrit hali, 2 - 10 gün sürmüş, ataklar değişik aralıklarla tekrarlanmış, hiç birinde deforme olmamıştır.

Plorit belirtileri ise, 5 vakamızda yani % 8 oranında görülmüştür. Bu belirti Ehrenfeld'de % 38, Schwabe'de % 87, Soharda ise % 42'dir (Tablo IV).

FMF bulgusu olarak, ataklar esnasında, erzipele benzer döküntüler, perikardit, menenjit, hepatit, orşit, pelvik tutulma, splenomegali, Henoch-Schönlein purpurası görüldüğü bildirilmişse, vakalarımızda bu bulgulara raslanmamıştır (1,8,16).

Laboratuvar bulgusu olarak; tedavi görmeyen ve düzensiz kolşisin alan çocuklarda, ataklar esnasında % 77 vakada 10.000'in üstünde lokositoz, % 72 vakada ise eritrosit sedimantasyon düzeyinde yükselme görülmüştür. Siegal'in serisinde lokositoz % 75, sedimantasyon yüksekliği ise % 69'dur (20).

59 vakalık serimizin, 26'sında FMF belirtileri başladıktan kısa zaman sonra tanı konulmuş ve düzenli kolşisin tedavisi uygulanmıştır. Bunlarda tedavi süresi 2.5 - 6 yıldır. Bu süre içinde hastalarda atak görülmemiş ve kontrollerde idrar bulguları devamlı normal bulunmuştur. 1 vaka ise, 6 yıl kadar devam eden FMF belirtilerinden sonra kliniğimize başvurmuş ve kolşisin ile düzenli tedaviye başlanmıştır. Bu vakada tedavi süresince ataklar oluşmamış, fakat 6 aylık tedaviden sonra geldiği kontrolde, proteinüri saptanmış ve yapılan renal biopsi ile amiloid nefropati tanısı almıştır.

Düzensiz tedavi gören veya hiç ilaç almayan 32 vakada ise FMF atakları devam etmiş 10'unda idrar muayene bulguları normal bulunmuş 22'sinde ise renal biopsi ile amiloid nefropati tanısı konulmuştur. Böylece serimizde amiloid nefropati görülme oranı % 38.9'dur (Tablo IV). Diğer araştırmacılar bu oranı % 25 - 28 olarak bildirilmektedirler (10,22). Vakalarımızda amiloid nefropati görülme oranının, diğer serilere nazaran daha yüksek olmasının nedeni, proteinürisi olan FMF vakalarının, renal biopsi için kliniğimize gönderilmesi ve daha sonra kliniğimiz tarafından takip edilmeleridir.

FMF tedavisinde, geçmişte pek çok ilaç kullanılmışsada, olumlu sonuç alınmamıştır. Halen hastalığın tedavisinde kolşisin kullanılmaktadır. Kolşisin, ilk olarak 1955'de Mamao tarafından kullanılmıştır (5). Fakat Goldfinger'in 1972'deki başarılı sonuçlarından sonra yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (1,2,3,4,22). Kolşisinin FMF'deki hakiki etki mekanizması bilinmemektedir. Sellüler aktiviteyi, metafaz safhasında durduğu, polimorfların fagositoz fonksiyonunu bozduğu ve immatür lenfositlerin kan dolaşımına katılmasını önlediği, nötrofillerin motilitesini azalttığı, lizozomal degranulasyonu durduğu gösterilmiştir. Ayrıca kolşisin hücrelerde tubulin'e bağlanarak, mikrotubullerin süratle azalmasına neden olmaktadır. Bütün bu olaylar muhtemelen inflamasyon siklusunu bozmakta ve semptomların oluşumunu önlemektedir (1). Bunlardan başka kolşisin supressor hücre fonksiyon bozukluğunu düzeltir (10,20). Lokosit kemotaksisini azaltır (3) ve katokolaminlerin transaxonal transferini inhibe eder (13). Bunlar kolşisinin muhtemel etki mekanizmalarıdır.

Kolşisin FMF'de görülen atakları ve amiloidosis oluşumunu önemli derecede önler. Zemer, vakalarının % 93'ünün kolşisinden yararlandığını bildirmiştir (23). Hastaların % 90'ı bu ilaçları aldıkları sürece tam bir remisyona girerler veya ataklar önemli derecede azalır. İlaç kesildiğinde yeniden başlar. Atakların durdurulması doza bağlıdır. Vakaların % 95'inde, günde 1 - 1.5 mgr doz atakları önler ve ilacın devamlı alınması gerekir (23). Kolşisin, amiloid nefropatisi ve böbrek yetmezliği olan hastalarda da, remisyona sağladığı bildirilmiştir (12). Bizimde izlediğimiz vakalarda, erken tedaviye başlanan ve düzenli kolşisin alanlarda, ataklar durmuş ve bunlarda amiloid komplikasyonu görülmemiştir. Düzensiz tedavi gören vakalarda ise, ilaç

alındığı sürece ataklar durmuş, ilaç alınmadığında tekrar başlamıştır. Bu vakaların ve hiç ilaç almayanların bir kısmında amiloid nefropati görülmüş ve kolşisin tedavisi proteinürinin azalmasına neden olmuştur.

Uzun süre kolşisin ile yapılan koruyucu tedavinin, kromozom anomalisi ve azospermi yaptığı bildirilmiştir. Fakat çeşitli çalışmalar kolşisinin fertiliteye etki yapmadığını ve teratogenik olmadığını ortaya koymuştur (1). Yine de katiyet kazanana kadar, gebelik planlandığında, ilaç alımı durdurulmalıdır. Zaten vakaların çoğunda gebelik esnasında FMF bulguları azalmaktadır.

## ÖZET

FMF, etyolojisi bilinmeyen kronik bir hastalıktır. Kısa süreli, kendi kendine geçen, paroksizmal ateş, peritonit, plorit veya artrit bulguları ile karakterizedir.

1979 - 1989 yıllarında izlediğimiz 59 çocukta en sık rasladığımız bulgu ateştir. Bunu peritonit, artrit ve plorit takip etmektedir. Vakalarımızdan 12'sine, tanı konmadan önce, akut karın tablosu nedeniyle laparotomi yapılmıştır. 23 vakada ise, amiloid nefropati gelişmiştir. Bunlarda tanı renal biopsi ile konulmuştur. Bu vakalar kolşisin tedavisi görmeyen veya tedavinin çok geç başladığı vakalardır.

Vakalarımızda düzenli kolşisin tedavisi, atakları önlenmiş, amiloid nefropatili hastalarda ise proteinürinin azalmasına neden olmuştur.

## SUMMARY

### Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkish Children Analysis of 59 Cases Followed For Ten Years

Familial Mediterranean Fever (FMF) is a chronic illness of unknown aetiology. The disease is characterised by short, self-limited paroxysmal attacks of fever, peritonitis, pleuritis or arthritis.

The clinical features of 59 children of Turkish ancestry with Familial Mediterranean Fever (FMF) followed between 1979-1989 were



analyzed. In our series the most common manifestation was fever (100 percent). Peritonitis (86 percent), Arthritis (30 percent) and Pleuritis (8 percent) were next in frequency. Abdominal attacks may lead to unnecessary surgery. 12 patients had been subjected to operation in our series. 23 patients have developed amyloid nephropathy. Renal biopsy has been the method for obtaining pathologic confirmation of the diagnosis.

Daily colchicine therapy has been effective in preventing the attacks.

### KAYNAYLAR

1. Barakat MH Karnik AM Majeed HW Sobki NI and Fenech FF : Familial Mediterranean Fever (Recurrent Hereditary Polyserositis) in Arabs. A study of 175 patient and Review of the Literature. *Quart J Med New Series* 60 : 837-847, 1986.
2. Barakat MH Khawad AO Gumaa KA Sobki NI Genech FF : Metaraminol provocative test : A specific diagnostik test for Familial Mediterranean Fever. *The Lancet* March 24 : 656-657, 1984.
3. Cook GC : Periodic Disease, Recurrent Polyserositis : Familial Mediterranean Fever or Simply FMF. *Quart J Med New Series* 60 : 819-923, 1986.
4. Dinarello CA Chusid MJ Fauci AS Gallin JI : Effect of prophylactic colchicine therapy on leukocyte function in patients with Familial Mediterranean Fever. *Arthr and Rheum* 19 : 618-622, 1976.
5. Dinarello CA Sheldon MW Goldfinger SE Dale DC Alling DW : Colchicine Therapy for Familial Mediterranean Fever. *New Eng J Med* 31 : 934-937, 1974.
6. Ehrenfeld EN Eliokim M Rachmilewitz M : Recurrent poliserositis (Familial Mediterranean Fever, periodic disease). A report of fifty-five cases. *Am J Med* 31 : 107-109, 1961.
7. Eliakim M Levy M Ehrenfeld M : Recurrent polyserositis (Familial Mediterranean Fever, periodic disease). *Amsterdam Elsevier/North Holland Biomedical press* p. 121, 1981.



8. Eshel G Zemer D and Yochai AB : Acute orchitis in Familial Mediterranean Fever. *Ann Intern Med* July 15 : 164-165, 1988.
9. Eyster WR Nixon RK and Priest RJ : Familial recurring polyserositis. *Am J Roent* 84 : 262-264, 1960.
10. Heller H et al : Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever. An independent genetically determined character. *Arch Intern Med* 107 : 539-541, 1961.
11. Heller H Sohar E Sherf L : Familial Mediterranean Fever *Arch Intern Med* 102 : 50-71, 1958.
12. Herlin T Storm K and Hamborg BP : Remission of progressive renal failure in Familial Mediterranean Fever during colchicine treatment. *Arch Dis Child.* 20 : 477-478, 1985.
13. Knecht A Beer F and Pras MD : Serum Amyloid A protein in familial Mediterranean Fever. *Ann Intern Med* 102 : 71-72, 1985.
14. Melamed I Shemer Y Zakuth V Tzechoval E Pars M Spirer Z : The Immunsytem in Familial Mediterranean Fever. *Clin. Exp. Immunol.* 53 : 659-662, 1983.
15. Meyerhoff J : Familial Mediterranean Fever Report of a Large Family. Review of the Literature and discussion of the Frequency of Amyloidosis. *Medicine* 59 : 66-77, 1980.
16. Özdemir İ Sökmen C : Familial Mediterranean Fever. Among the Turkish people. *Am J Gastroent.* 51 : 311-315, 1969.
17. Schlesinger M Ilfeld DN Zamir R and Brautbar C : Familial Mediterranean Fever. No Linkage with HLA. *Tissue Antigen* 24 : 65-66, 1984.
18. Schwabe AD and Peters RS : Familial Mediterranean Fever in Armenians Analysis of 100 cases. *Medicine* 53 : 453-461, 1974.
19. Schwabe AD and Nishzawa A : Recorrent polyserositis (Familial Mediterranean Fever) in a Japanese. *Jen J Med* 26 : 370-372, 1987.
20. Siegal S : Familial paroxysmal peritonitis. Analysis of fifty cases. *Am J Med* 36 : 893-895, 1964.
21. Sohar E Gafni J Pras M and Heller H : Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and Review of the literatura. *Am J Med* 43 : 227-229, 1967.

22. Tümer N Ege B İmamoğlu A Ertuğ H Tulunay Ö : Çocukluk evresinde amiloid nefroz A.Ü. Tıp Fak. Mec. 33 : 525-528, 1980.
23. Zemer D Pras M Sohar E Modan M : Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean Fever. New Eng J Med 314 : 1001-1005, 1986.