

Ailesel Akdeniz Ateşi ve Romatoid Artrit Birlikteliği

Coexistence of Familial Mediterranean Fever and Rheumatoid Arthritis

¹Şevket Arslan, ²İlknur Albayrak, ³Fatma Ünsal, ⁴Merve Karademirci, ⁵Abdülkadir Baştürk, ⁶Adem Küçük

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, ¹İmmunoloji Alerji B.D., ³İç Hastalıkları A.D., ⁴Aile Hekimliği A.D., ⁶Romatoloji B.D.,
Konya

²S.Ü. Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D., Konya

⁵Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji B.D., Konya

Özet

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) tekrarlayıcı ateşli poliserozit ve artrit ataklarıyla karakterize otoinflamatuar bir hastalıktır. Literatüre bakıldığında AAA ve romatoid artrit (RA) birlikteliği çok nadirdir. Burada AAA ve RA birlikteliği olan bir vaka sunuldu. Buna göre klinisyenler AAA hastalarında sabah tutukluğu ve eroziv poliartrit varlığında eşlik eden RA tutulumunu da akılda tutmalıdır.

Anahtar kelimeler: Ailesel Akdeniz ateşi, romatoid artrit, inflamasyon

Abstract

Familial Mediterranean fever (FMF) is an auto inflammatory disorder characterized by recurrent febrile polyserositis and arthritis attacks. Coexistence of FMF and rheumatoid arthritis (RA) is very rare in the literature. Here, we present a case with FMF and RA. Clinicians should there fore consider the possibility of RA development in FMF patients exhibiting morning stiffness and erosive polyarthritis.

Key words: Familial Mediterranean fever, rheumatoid arthritis, inflammation

GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), kısa süreli, tekrarlayan, ateş, karın ağrısı ve serozit ataklarıyla karakterize olup otozomal resesif geçiş gösteren kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Sıklıkla Akdeniz havzası ve Orta doğuda yaşayan Yahudi, Ermeni, Türk ve Arap topluluklarında görülür (1). AAA hastalarında 16. kromozomun kısa kolunda yer alan MEFV (MEDiterraneanFeVer) adı verilen gende mutasyon belirlenmiştir (2). AAA hastalarında serozit ile karakterize ataklar, kendini sınırlamasına rağmen bazı hastalarda AA tipi amiloidozis ve buna bağlı böbrek yetmezliği gelişebilir (3).

Romatoid artrit (RA) ise etiyolojisi belli olmayan, sistemik bulgular gösteren, özellikle de eklemleri tutan ve şekil bozuklukları ile seyreden otoimmün bir hastalıktır (4). RA prevalansının %0.5-1 arasında olduğu bildirilmiştir. Eklem tutulumu eroziv olup deformiteye neden olabilmektedir.

Literatür incelendiğinde RA ve AAA birlikteliğinin çok nadir olduğu görülmektedir (5, 6). Bu vaka sunumunda 10 yıldır AAA tanısıyla takip edilen 27 yaşındaki erkek hastada eşlik eden RA birlikteliğinden bahsedilecektir.

OLGU

On yıldır AAA tanısıyla takip edilen 27 yaşındaki erkek hasta polikliniğimize sağ elde ağrı ve şişlik yakınmasıyla başvurdu. Hastadan bu şikayetlerin son 3 yıldır ara ara olduğu, son günlerde şiddetlendiği, 1 saati geçen sabah tutukluğu olduğu, dış merkezde metotresat 15 mg/hafta ve hidroklorokin 200 mg/gün başlandığı, ancak hastanın bu ilaçları düzenli olarak kullanmadığı öğrenildi. Hasta AAA yönünden

sorgulandığında ataklarının genelde ateş ve karın ağrısı şeklinde seyrettiği ve kolşisin 1.5 mg/gün kullanımıyla kontrol altında olduğu öğrenildi. Soygeçmişinde AAA veya başka bir hastalık öyküsü yoktu.

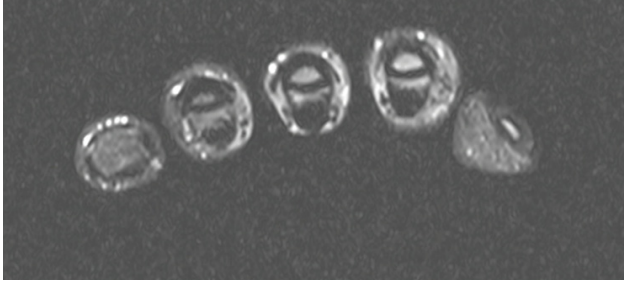
Fizik muayenede her iki elde volar subluksasyon ve ulnar deviasyon, sağ el 2., 3. ve 4. proksimal interfalangeal eklem, sağ el 2., 3., 4. ve 5. metakarpofalangeal eklem ve sağ el bileğinde şişlik, sıcaklık artışı ve hassasiyet tespit edildi. Her iki el bilek eklem hareketleri kısıtlıydı. Hastanın ateş takipleri normaldi.

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde, lökosit 6.5 K/uL (3.5-10.5 K/uL), hemoglobin 12.6 g/dl (13.5-17.5 g/dl), trombosit 227.103/uL (150-450/uL), CRP 25.1 mg/L (0-5 mg/L), sedimentasyon 49 mm/h (0-15 mm/h), antisiklik sitrüllin peptid antikor 47 IU/ml (0-15 IU/ml), RF 20 IU/ml (0-20 IU/ml), ANA ve Brusella aglütinasyon testi negatif, ALT 14 u/L (0-55 u/L), kreatinin 0.73 mg/dl (0.7-1.1 mg/dl) idi. İdrar tetkikinde proteinüri yoktu. TSH normal aralıktaydı. AAA gen mutasyonu tetkikinde MEFV geninin M680I ve M694V bölgelerinde heterozigot formda mutasyon olduğu saptandı.

Hastanın görüntüleme yöntemlerinde sağ ve sol el magnetik rezonans görüntüleme (MRG) karpal, karpometakarpal, radyokarpal eklem düzeyinde erozyonel değişiklikler vardı. İntravenöz kontrast madde uygulaması sonrası sinoviyal kontrast tutulumu ve sinoviyal hipertrofi bulguları gözlemlendi (Şekil 1). Bulgular inflamatuvar artrit ile uyumluydu.

Bu bulgulara göre hastaya AAA tanısına ek olarak RA teşhisi kondu. Hastalık progresyonunu önlemek için kolşisin tedavisine ek olarak metotresat 20 mg/hafta, folik asit 5 mg/hafta, hidroklorokin 400 mg/gün, sülfasalazin 2 gr/gün ve metil prednizolon 16 mg/gün başlandı.

Şekil 1. Sağ el MRG'de görülen erozyon ve sinovyal hipertrofi



On gün sonra tekrar değerlendirilen hastanın artrit şikayetinin gerilediği görüldü, metil prednizolon tedavisinin azaltılarak kesilip, diğer tedavilere devam etmesi önerildi.

TARTIŞMA

AAA ve RA ayrı ayrı pek çok hastada görülmesine rağmen, beraber seyrettiği hasta sayısı çok daha azdır. Bu vaka sunumunda 27 yaşındaki erkek hastada AAA ve RA birlikteliğinden bahsedildi.

AAA erkeklerde daha fazla görülen, serozit atakları nedeniyle, alevlenme ve remisyon dönemleriyle seyreden, aynı zamanda eklem tutulumu da olan bir hastalıktır. AAA'daki eklem tutulumu ise genellikle alt ekstremitelerde ve mono artiküler olarak seyretilmektedir. Poliartiküler ataklar görülsün bile daha ziyade hastalığın geç döneminde ve nadir olmaktadır. Ayrıca AAA' daki eklem tutulumu çok nadiren eroziv seyreder, genelde deformite bırakmaz (7). RA ise kadınlarda ve AAA'nın aksine daha ileri yaşlarda görülen, kronik sinsi bir hastalıktır. RA'daki eklem tutulumu genelde bilateral, simetrik ve poliartikülerdir, sıklıkla el eklemlerini tutar, eroziv seyreterek, deformite bırakır ve sabah tutukluğu eşlik eder. Buna göre bizim vakamızdaki el eklemlerindeki artrit, deformiteler ve sabah tutukluğu AAA'ya bağlı eklem tutulumu ile açıklanamayacağından klinik olarak RA ile uyumlu olarak değerlendirildi.

AAA'da 16. kromozomun kısa kolunda yer alan MEFV geninde mutasyon vardır. Bu gende görülen en sık mutasyonlar M694V, E148Q, V726A ve M680I'dır. Yapılan pek çok çalışmada homozigot M694V mutasyonu daha ağır hastalıkla ilişkilendirilmesine rağmen, bizim toplumumuzda yapılan bir çalışmada bu ilişki gösterilememiştir (8). Ayrıca pek çok çalışmada MEFV gen mutasyonu olanlarda zemininde inflamasyon yatan romatolojik hastalıklar gibi bazı hastalıkların sağlıklı popülasyona göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (9,10). Çünkü MEFV geni pirin denilen inflamasyonu baskılayan bir proteinin sentezinden sorumludur (11). Ayrıca MEFV gen mutasyonu sonucu pirin fonksiyonunda oluşan defekt nedeniyle aktif IL-1 β salınımı da artar (12). Bu nedenle MEFV gen mutasyonunun AAA dışında juvenil idiyopatik artrit, RA, sistemik lupus eritematozus (SLE), ankilozan spondilit, sjögren sendromuyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (5, 13-16). MEFV mutasyonu inflamasyonla seyreden hastalıklara yatkınlık oluştururken, aynı zamanda bu hastalıkların prognozunu olumsuz yönde etkiler. RA' lı hastalarda MEFV mutasyonu varlığının hastalık seyri açısından olumsuz bir faktör olduğu tespit edilmiştir (17). Türk toplumunda yapılan bir başka çalışmada MEFV mutasyonu taşıyan RA' lı hastalarda taşımayanlara göre daha yüksek hastalık şiddet skoru olduğu raporlanmıştır (15). Bizim hastamızda da MEFV geninde M694V ve M680I bölgelerinde mutasyon olduğu saptandı.

Görüldüğü gibi AAA tanısıyla takip edilen hastalarda poliartiküler,

eroziv ve deformite bırakan artrit varlığında tanıya RA da eklenebilir. Bu durum genelde MEFV gen mutasyonu varlığında görülmektedir. Çünkü hem AAA hem de RA inflamatuvar kökenli romatizmal hastalıklardır. Bu nedenle AAA tanısıyla takip edilen hastalarda artrit varlığında AAA' ya bağlı eklem tutulumu dışında RA, SLE gibi diğer romatizmal hastalıklar da düşünülmelidir. Bizim hastamızda ANA negatifliği ve diğer SLE tanı kriterlerinin bulunmaması nedeniyle SLE, ateş takipleri normalken ortaya çıkan poliartiküler, eroziv artrit nedeniyle AAA artrit dışlanırken, anti-siklik sitrülün peptid antikor varlığı, eroziv ve poliartiküler eklem tutulumu nedeniyle RA tanısı düşünüldü. Buna göre AAA tanısıyla takip edilen hastalarda AAA atak dönemleri dışında sedim, CRP yüksekliği, atıpk eklem tutulumu, sabah tutukluğu gibi bulgular eklendiğinde diğer romatolojik hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Sonuç olarak, MEFV mutasyonu olan AAA'lı hastalarda diğer romatolojik hastalıklarında ek olarak görülebileceği ve bunların genelde kötü prognozlu seyrettiği akılda tutulmalıdır. Yani AAA' da da eklem tutulumu görülebildiğinden diğer romatolojik hastalıklar göz ardı edilebilir. Ancak eklem tutulumunun yeri, yaygınlığı ve seyri uyarıcı olmalıdır. Bu nedenle her artrit ve artralji AAA'ya bağlı eklem tutulumuna bağlanmamalı, RA gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Daha kötü prognozlu seyrettiği düşünülürse erken teşhisle RA gibi eroziv eklem tutulumu oluşturan hastalıklar kontrol altına alınarak geri dönüşümsüz hasarlar önenebilir.

KAYNAKLAR

- Orbach H, Ben-Chetrit E. Familial mediterranean fever- a review and update. *Minerva Med* 2001; 92(6):421-30.
- Bonyadi M, Esmaili M, Jalali H, et al. MEFV mutations in Iranian Azeri Turkish patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet* 2009; 76(5):477-80.
- Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156(8):619-23.
- Lillegren S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(5):827-40.
- Kaya S, Kaptanoglu E, Elden H, Hizmetli S. Coexistence of familial Mediterranean fever and juvenile idiopathic arthritis with osteoporosis successfully treated with etanercept. *Intern Med* 2010;49(6):619-22.
- Mori S, Yonemura K, Migita K. Familial Mediterranean fever occurring in an elderly Japanese woman with recent-onset rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2013; 52(3):385-8.
- Bhat A, Naguwa SM, Gershwin ME. Genetics and new treatment modalities for familial Mediterranean fever. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1110:201-8.
- Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nation wide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(1):1-11.
- Kalyoncu M, Acar BC, Cakar N, et al. Are carriers for MEFV mutations "healthy"? *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:120-2.
- Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:746-50.
- Rozenbaum M, Rosner I. Severe outcome of juvenile idiopathic arthritis associated with AAA. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:75-8.
- Ayaz NA, Ozen S, Bilginer Y, et al. MEFV mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:23-5.
- Tanaka M, Migita K, Miyashita T, et al. Coexistence of familial Mediterranean fever and Sjogren's syndrome in a Japanese patient. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(5):792.
- Akkoc N, Sari I, Akar S, et al. Increased prevalence of M694V in patients with ankylosing spondylitis: additional evidence for a link with familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2010; 62(10):3059-63.

15. Koca S, Etem EO, Isik B, et al. Prevalence and significance of MEFV gene mutations in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2010; 77(1):32-5.
16. Yıldız G, Kayatas M, Uygun Y, Timucin M, Candan F. Coexistence of systemic lupus erythematosus and familial Mediterranean fever. *Intern Med* 2010; 49(8):767-9.
17. Rabinovich E, Livneh A, Langevitz P, et al. Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the Mediterranean fever gene. *Ann Rheum Dis* 2005;64(7):1009-14.