

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ VE POLİARTERİTİS NODOZA BİRLİKTELİĞİ OLAN PEDIATRİK BİR OLGU SUNUMU

Sebahat YILMAZ AĞLADIOĞLU¹, Sevcan BAKKALOĞLU EZGÜ¹, Harun PERU¹, Kibriya FİDAN¹, Baran ÖNAL², Enver HASANOĞLU¹, Necla BUYAN¹

ÖZ

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), tekrarlayan ve sıklıkla kendini sınırlayan ateş, seröz yüzeylerde inflamasyon ve bu nedenle oluşan karın, göğüs ve eklem ağrısı ile seyreden otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. FMF'li hastalarda, poliarteritis nodoza (PAN) ve Henoch-Schönlein purpurası (HSP) gibi vaskülitik hastalıkların sıklığının arttığı bilinmektedir. Patogenez açık olmamakla birlikte immünkompleks mekanizma ile ilişkili olabilir. Bu yazıda karın ağrısı ve ateş sikayetiyle basvuran ve FMF tanısı ile kolsisin tedavisi baslandıktan sonra, izlemde kontrol altına alınmayan semptomları ve yüksek akut faz yanıtı nedeni ile eslik eden vaskülitik hastalık düşünülerek yapılan angiografik incelemede izole hepatik arter anevrizması tespit edilen 9 yaşında erkek hasta sunulmaktadır. Bu hasta, FMF ve PAN'ın nadir olan birlikteliğinin yanı sıra, renal ve çölyak arterlerde tutulum olmaksızın izole hepatik arter tutulumunun olabileceği ve immün supresif tedaviye eklenen pulse siklofosamid tedavisi ile alınan yanıt vurgulamak amacı ile sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), Poliarteritis Nodosa, Hepatik Arter Anevrizması.

POLYARTERITIS NODOSA IN A CASE OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

ABSTRACT

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disease, characterized by recurrent and self-limited attacks of fever, usually accompanied by polyserositis. Several vasculitic diseases such as Henoch-Schönlein purpura and polyarteritis nodosa (PAN) have been reported with increased frequency in patients with FMF. Although the pathogenesis is not clearly defined, it has been hypothesized that immune complexes may play a role in the association of the vasculitides and FMF. In this report we describe a 9-year-old boy admitted to our hospital with abdominal pain and fever. FMF was detected and colchicine treatment was given. Despite the treatment, his constitutional symptoms persisted. Due to the increased likelihood for the development of a vasculitic process in patients with FMF, angiography was performed because of a suspicion of PAN and angiography showed hepatic artery aneurysms. He responded well to pulse methylprednisolone and pulse cyclophosphamide therapy in addition to colchicine. We emphasize the rare association of FMF and PAN and insulated hepatic artery aneurysmal angiographic signs of PAN.

Key Words: Familial Mediterranean Fever (FMF), Polyarteritis Nodosa (PAN), Hepatic Artery Aneurysm.

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), tekrarlayan ve sıklıkla kendini sınırlayan ateş, karın, göğüs ve eklem ağrısı atakları ile seyreden otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır (1). Sıklıkla Yahudi, Türk, Arap ve Ermenilerde görülür (2). Hastalığa neden olan gen 16. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır ve tanımlanan çok sayıda mutasyon bulunmaktadır (3). FMF'li hastalarda, poliarteritis nodoza (PAN) ve Henoch-Schönlein purpurası (HSP) gibi vaskülitik hastalıkların sıklığının arttığı bilinmektedir (4). Patogenez tam açık olmamakla beraber FMF zemininde PAN geliştiğinde vaskülitin prognozunun daha iyi olduğu bilinmektedir (5).

OLGU

9 yaşında erkek hasta, şiddetli karın ağrısı ve ateş yakınması ile hastanemize başvurdu. Şikayetlerinin 10 gün önce başladığı, dış merkezde üst solunum yolu infeksiyonu nedeni ile antibiyotik tedavisi başlandığı, ancak yakınmalarında azalma olmadığı ve bu nedenle hastanemize başvurduğu öğrenildi. Daha önce benzer yakınması ve operasyon öyküsü yok idi. Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ve babanın 2. çocuğuydu ve ailede benzer yakınması olan kişi yoktu.

Fizik gelişimi normaldi (vücut ağırlığı 28 kg, 25-50 persentilde, boyu 132 cm, 50 persentilde). Vücut ısısı: 38.5 0C, kan basıncı: 100/60 mmHg idi. Karında yaygın hassasiyet, defans ve rebound vardı. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin: 10.8 g/dl, beyaz küre: 23600/mm³, trombosit: 362000/mm³, periferik yaymasında %70 nötrofil ve %30 lenfosit vardı. Eritrosit sedimentasyon hızı: 60 mm/s, C-reaktif protein (CRP): 200 mg/dl (0-6), fibrinojen: 727 (180-350) mg/dl idi. İdrar incelemesi normal ve gaitada gizli kan yoktu. İdrar ve boğaz kültüründe üreme olmadı. Kan üre azotu, kreatin, protein seviyeleri, karaciğer ve kas enzimleri normal sınırlarda idi. Serolojik tetkiklerinde romatoid faktör, anti-nükleer antikor, çift sarmallı DNA antikor, hepatit B yüzey antijeni, hepatit C antikor negatif tespit edildi. Anti streptolizin O düzeyi 400 Todd Ünite, Salmonella ve Brucella aglütinasyon testleri, P-anti-nötrofil-sitoplazmik antikor (ANCA) ve c-ANCA negatif idi. Kompleman (C) 3 ve C4 normal sınırlarda bulundu. FMF gen analizinde homozigot MEFV mutasyonu (M694V/M694V) saptandı.

Kolsisin tedavisi başlanan ancak yatışının 8. gününde kontrol altına alınamayan ateş, çok şiddetli karın ağrısı, halsizlik ve ayak bileği çevresinde başlayan erizipel benzeri döküntü nedeniyle FMF zemininde vaskülitik hastalık, olası PAN ön tanısıyla önce doppler ultrasonografi yapıldı ve at nalı böbrek dışında normal olarak değerlendirildi. Yakınmaları devam eden hastaya hepatik-renal-çölyak anjiyografik inceleme yapıldı. İzole hepatik arter anevrizması tespit edildi (Şekil-1).

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik AD, Ankara, Türkiye

Table 1: Tedavi şeması ve akut faz yanıtı.

	Vücut Isısı (°C)	CRP (mg/dl)	Fibrinojen (mg/dl)
Yatışında	38.5	200	727
Kolşisin Tedavisi Altında İken	39	196	810
Pulse Steroid Tedavisi Sonrası (750 mg/doz)	37.8	96	525
1. Pulse Siklofosfamid Sonrası (500 mg/m ² /doz)	36	10	335.4
Oral Prednizolon Kullanırken	36	6	206.9

Hastaya , ardışık 3 gün 750 mg pulse metilprednizolon ve 500mg/m² iintravenöz siklofosfomid tek doz verildi. Bunu takiben prednizolon tedavisi 2mg/kg/gün başlandı. Hastada bu yükleme tedavisine dramatik yanıt alındı. Hastanın tüm semptomları ortadan kalktı ve akut faz yanıtı baskılandı. İnt-ravenöz siklofosfomid tedavisi aylık olarak verilerek 6 doza tamamlandı. İzlemede altı ay içinde immunsupresif tedavisi azaltılarak sadece güneşarı 5 mg prednizolon ve kolşisin şek-linde düzenlendi. Gün aşırı prednizolon tedavisi de 6 ay içinde azaltılarak kesildi. Hasta bir yıldır sadece kolşisin tedavisi ile semptomsuz olarak izlenmektedir. Tablo-1’de hastanın tedavi şeması ve akut faz yanıtı özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Poliarteritis nodoza orta ve küçük çaplı arterleri tutan nekrotizan vaskülit ile karakterize bir hastalıktır. İlk kez 1886 yılında Kussmaul ve Maier tarafından tanımlanmıştır. Çocuk-larda nadir görülen vaskülitik hastalık olmakla birlikte FMF varlığında sıklığı artmaktadır (4). Genel toplumda PAN prevalansı 6/100.000 ve insidansı 0.7/100.000 iken FMF’li has-talarda %1’e ulaşmaktadır (6,7). Türkiye FMF çalışma gru-bununun 2005 yılında yayınlanan çok merkezli çalışmasında ise bu oran %0.9 olarak bulunmuştur. FMF zemininde PAN gelişen olguların yaşı izole PAN olgularıyla karşılaştırıldığında FMF’li hastalarda anlamlı derecede daha erken yaşta geliştiği bilinmektedir (5).

Poliarteritis nodozanın klasik özellikleri; halsizlik, ateş, döküntü, karın, eklem, kas ağrısı ve hipertansiyondur. Hi-pertansiyon dışındaki belirtiler FMF olgularında da görülür. Yine artmış akut faz yanıtı her iki hastalıkta da olur, bu benzer klinik ve laboratuvar bulguları nedeni ile FMF’li hastalarda PAN tanısının konması güçleşmektedir (8). Tanı için anjiyog-rafik incelemeler veya biopsi gibi invaziv işlemlere ihtiyaç olabilir. Çocukluk çağı PAN tanı kriterleri 2006 yılında Özen ve arkadaşları tarafından yeniden gözden geçirilmiş ve yayın-lanmıştır. Buna göre küçük ve orta çaplı arterlerde nekroti-zan vaskülit varlığını gösteren biyopsi ya da anevrizma veya oklüzyon varlığını gösteren anormal anjiyografik bulgular olmazsa olmaz kriter olarak vurgulanmıştır (9). Bizim has-tamızda da , konvansiyonel anjiyografide tespit edilen hepatik arterde anevrizmalara eşlik eden sistemik hastalıkla beraber, kas ağrısı ve deri bulguları mevcut olup çocukluk çağı PAN kriterlerini karşılamakta idi.

Poliarteritis nodozada panarterit ve fibrinoid nekroz ne-deni ile anevrizma, tromboz, rekanalizasyon ve skar gelişimi olmaktadır. Lezyonlar segmenter yerleşimlidir ve daha çok



Şekli 1: Selektif hepatik arter anjiyografik incelemede hepatik arter-de anevrizmalar.

damar bifurkasyonlarına yakındır. Bir çok organ ve sistemi tutabilmekle beraber; %70-80 olguda böbrekler, %50 olguda gastrointestinal sistem, periferik sinirler ve deri, %30 olguda iskelet kasları ve mezenter, %10 olguda santral sinir sistemi tutulabilir (10).

Klasik anjiyografik bulgular anevrizmal genişlemeler, ektazi ve oklüzyondur. Klinik bulgularla eş zamanlı olarak hastaların %40-90’ında saptanabilir (11). Gastrointestinal tutulum sık olmakla beraber, sıklıkla renal-çölyak ve hepatik arterlerin bir arada tutulumu tipiktir (12). İzole hepatik arter tutulumu ise nadirdir. Doppler ultrasonografi ve abdominal tomografi de tanıda yardımcı olmakla beraber normal tespit edilen olgularda klinik şüphe yüksekse altın standart test ola-rak anjiyografik inceleme önerilmektedir (13).

Poliarteritis nodoza tedavi edilmediği zaman fatal olabilir ve erişkin çalışmalarında tedavisiz olgularda 5 yıllık yaşam şansı %15’in altında bildirilmektedir (14). İntestinal nekroz, anevrizmal rüptür gibi komplikasyonlar mortaliteyi önemli ölçüde artırmaktadır. Bunları önlemede erken tanı ve erken baş-lanan agresif immünsupresif tedavi önemlidir (15). Sağ kalım steroid tedavisi ve sitotoksik ajanlar ile %80’lere ulaşmaktadır (14). Tedavide seçilecek ajanlar; deri, böbrek, periferik sinir sistemi, bağırsak, kas, testis, kalp ve nadiren de akciğer gibi hedef organların tutulumu ve bu tutulumun yaygınlığı ile iliş-kilidir (16). Hastalığın sınırlı ve ilerleyici olmadığı vakalarda kortikosteroid tedavinin yararlı olduğu gösterilmiştir. Hastalı-

ğın hızlı ilerlediği ve organ tutulumu olan vakalarda, steroid tedaviye ek olarak siklofosfomid, azatiyoprin yada metotreksat gibi sitotoksik ajanlara ihtiyaç duyulur. Bunlara yanıt vermeyen olgularda, infliximab gibi yeni tedavi seçenekleri de gündemdedir. Bizim hastamızda da erken başlanan pulse steroid ve intravenöz siklofosfamid tedavisi ile herhangi bir komplikasyon gelişmeden hastalık kontrol altına alınmıştır.

Bu olgu sunumunda FMF ve PAN'ın nadir olan birlikteliğinin yanı sıra, renal ve çölyak arterlerde tutulum olmaksızın izole hepatik arter tutulumunun olabileceği ve steroid siklofosfamid kombine tedavisine alınan iyi yanıt vurgulanmaktadır.

Yazışma Adresi

Sebahat YILMAZ AĞLADIOĞLU

G.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

Beşevler - Ankara

Tel: 0312 202 60 19

E-posta: sebahatyilmaz@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Pras M, Gafni J, Jacob ET, Cabili S, Zemer D, Sohar E. Recent advances in familial Mediterranean fever. *Adv Nephrol* 1984; 13: 261-270.
2. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90: 797-807.
3. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey. Result of a Nationwide Multicenter Study. Turkish FMF Study Group. *Medicine* 2005; 84: 1-11.
4. Akpolat T, Yılmaz E, Özen S, Akpolat İ, Danacı M, Kandemir B. M680I, (Arm 2)/M694 V(Med) mutations in a patient with familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2633-2635.
5. Glikson M, Galun E, Schlesinger M, Cohen D, Haskell L, Rubinow A et al. Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever: a report of 2 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1989; 16: 536-539.
6. Michet CJ. Epidemiology of vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 261-268.
7. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997; 24: 323-327.
8. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in Familial Mediterranean Fever. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 2000; 14; 3: 477-498.
9. Özen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, Kawasaki T, Lindsley C, Petty RE, Prieur AM, Ravelli A, Woo P. EULAR/PRReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(7): 936-41.
10. Wold LE, Baggenstoss AH. Gastrointestinal lesions of periarteritis nodosa. *Proc Staff Meeting Mayo Clin* 1949; 24: 28-35.
11. Ewald EA, Griffin D, McCune WJ. Correlation of angiographic abnormalities with disease manifestations and disease severity in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1987; 14: 952-956.
12. Petty RE, Cassidy JT (2001) Vasculitis and its classification. In: Cassidy JT, Petty RE (eds) *Textbook of pediatric rheumatology*, 4th edn. Saunders, Philadelphia, pp 564-568.
13. Bakkaloğlu SA, Muzaç Ş, Akpek S, Söylemezoğlu O, Buyan N, Hasanoglu E. Polyarteritis Nodosa in a case of familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 536-538.
14. Guillevin L, Jarrousse B, Lok C, et al. Long-term follow-up after treatment of PAN and Churg-Strauss angiitis with comparison of steroids, plasma exchange and cyclophosphamide to steroids and plasma exchange: a prospective randomized trial of 71 patients. *J Rheumatol* 1991; 18: 567-574.
15. Levine S M, Hellmann D B, Stone JH. Gastrointestinal involvement in polyarteritis nodosa (1986-2000): Presentation and outcomes in 24 patients. *Am J Med.* 2002; 112: 386-391.
16. Valente R, Conn D. Polyarteritis-polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. In: Dieppe P, editor. *Rheumatology*. London: Mosby International; 1998: 7.20.1.