

Kliniğimizde İzlenen Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarının Kalıtım Özellikleri

Dr. Yusuf BAYRAKTAR, Dr. Nilgün M. SAYINALP, Dr. Esin ÖZYILKAN,
Dr. Burhan KAYHAN, Dr. Sevim BALCI, Dr. Hasan TELATAR

Özet: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) nedeni bilinmeyen çoğunlukla Yahudi, Ermeni, Arap ve Türk toplumlarında görülen ailevi bir hastalıktır. Bu çalışmada kliniğimizde izlenen Türk asıllı 80 hastanın klinik parametreleri ve kalıtım özellikleri incelendi. Hastaların 18'inin (%22,5) ailelerinde AAA oğulları saptanmıştır. Bu hastaların aile ağaçlarının incelenmesiyle anne baba arasında akrabalık oranının az olması (%16,6), birden fazla kız ve erkek kardeşte hastalığın görülmesi otozomal resesif kalıtımı ve Türk ırkında AAA hastalığına neden olan genin sık olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca vakalarımız arasında otozomal dominant geçişi destekleyen sonuçların da olması Türk ırkında AAA kalıtımında genetik heterojeniteyi gösterebilir.

Summary: MODE OF INHERITANCE OF PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER IN OUR CLINIC

Familial Mediterranean Fever (FMF) is a hereditary disorder of unknown etiology that affects predominantly Jews, Armenians, Arabs and Turks. In this study clinical parameters and mode of inheritance of 80 Turkish FMF patients were analysed. FMF cases were diagnosed in the families of 18 patients (%22.5). Pedigree examination of these patients revealed more than one male and female siblings were ill, although consanguinity rate was low (%16.6); these findings suppose autosomal recessive inheritance and high gene frequency of FMF disease among Turkish people. Moreover in some families findings which support autosomal dominant inheritance may point out genetic heterogeneity in Turks.

Anahtar Kelime: Ailevi adeniz ateşi (periyodik hastalık)

Ailevi akdeniz ateşi (AAA) periyodik tipte ateş, karın ağrısı, plöretik göğüs ağrısı, artrit atakları ile belirgin bir hastalıktır. Benign paroksizmal peritonit, ailevi rekürren poliserözit, paroksizmal poliserözit, periyodik ateş terimleri de eş anlamlı olarak kullanılmıştır(1). İlk kez 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından bir Yahudi kız çocuğunda tanımlanan hastalık Ermeni, Ortadoğu Arapları, Yahudi ve Türk toplumlarında sık olarak görülür(2,3). Günlük oral kolşisin profilaksisi uygulanmasından önce AAA bu toplumlarda amiloidosise bağlı böbrek yetmezliğinin en sık nedeniydi.

AAA'nin 1-3 gün süren atakları sırasında etkilenen dokuya polimorfonükleer hücre akımının bi-

Key Word: Familial mediterranean fever (Periodic disease)

yokimyasal ve moleküler düzeyde nedenleri henüz bilinmemektedir. Etiyolojide katekolamin metabolizmasında bozukluk, kompleman 5a inhibitör eksikliği ileri sürülmüş, ancak hiçbir keşinlik kazanmamıştır (4-7). HLA antijenleri ile ilişkisi gösterilememiştir(8,9).

Hastalığın otozomal resesif geçişli olduğu kabul edilmektedir(10). Akdeniz yöresi toplumlarında hastalığa neden olan genin sık olduğu; bu genin 16. kromozomun kısa kolunda bulunduğu gösterilmiştir (11-12).

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Kliniğinde izlenen 80 Türk asıllı hasta alındı. Tüm hastalarda tekrarlayan

ateş, karın ağrısı, plöretik göğüs ağrısı veya eklem ağrısı öyküsü mevcuttu. Hastaların hepsi akut atak sırasında görüldü. Tanı detaylı fizik inceleme, atak esnasında akut faz reaktanlarının (beyaz küre sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, fibrinojen düzeyi) yükselmesi, karın ağrısı yapabilecek diğer nedenlerin ultrasonografi ve gastrointestinal sistem taramaları yapılarak ekarte edilmesiyle konuldu. Amiloidoz tanısı için rektal veya renal biopsi yapıldı.

Aile öyküsü detaylı olarak sorularak, pozitif olan hastalarda aile ağacı çıkarıldı.

Çalışmada Türk AAA hastalarının klinik parametreleri ve hastalığın genetik özellikleri incelendi.

SONUÇLAR

Hastaların 42'si erkek, 38'i kadındı ve yaş ortalamaları 29,2 (18-52) bulundu. Hastalar ortalama 14 (3-27) yıldır AAA tanısıyla izleniyorlardı. Hastaların %72,5'unda semptomlar 20 yaşına gelmeden ortaya çıkmıştı. Hastalığın başlangıcı yaş grupları Tablo 1 de gösterilmiştir.

Klinik bulgular

Hastalarda gözlenen başlıca klinik bulgular ateş ve karın ağrısıydı. Tablo 2'de semptomların hastalarda görülme sıklığı özetlenmiştir. Hastaların hepsinde ateş ortak bulguydu. Bir hastada ateş tek semptom olarak gözlemlendi.

Ateş ile birlikte peritonit bulguları 30 hastada, peritonit ile artrit ve plöretik ağrı 21 hastada

vardı. Karın ağrısı yakınması olan hastalardan 8'i (%10.3) tanı konmadan önceki dönemde çeşitli abdominal cerrahi işlemler geçirmişlerdi (6'sı apandektomi, 2'si laparotomi).

Daha çok büyük eklemleri tutan mono veya oligo artrit hastaların 40'ında (%50.2) vardı. Ateş ve tek başına eklem yakınması ise sadece iki hastada mevcuttu.

Plöretik göğüs ağrısı, karın ağrısı ve artritlen daha nadirdi ve 31 (%38.7) hastada vardı. Bir hastada ise tek yakınma plöretik ağrı idi. İki hastanın akciğer grafilerinde atak sonrasında düzelen başka bir nedene bağlanamayan kostofrenik sinüs kapallığı saptandı.

Dört hastada ilk semptom olmak üzere 7(%8.7) hastada renal amiloidoz saptandı. Beş hastada splenomegali, 3 hastada cilt döküntüleri bulundu.

Atakların görülme sıklığı 1 haftadan 6 aya kadar değişiyordu. Ortalama 8-96 saat devam ediyordu. Tüm hastalarda tedaviye başlamadan önce yılda en az 2 atak mevcuttu.

Aile öyküsü

Ailede AAA öyküsü olan hastaların özellikleri ve aile fertlerinin etkilenme sıklığı Tablo 3'de görülmektedir. Seksen hastadan 18'inin (%22,5) FMF tanısı almış kardeşleri vardı. Bu hastaların 11'i erkek, 7'si kadındı. Üç hastanın anne ve babası arasında akrabalık söz konusu idi. İki vakada babada hastalık görülmüştü. Bu ailelerin birinde bir kız bir erkek çocuk, diğerinde iki kız iki erkek çocuk etkilenmişti.

Tablo I: Semptomların ortaya çıktığı yaş gruplarına göre hastaların dağılımı

Yaş grubu	Hasta Sayısı	%
0 - 9	24	30.0
10 - 19	34	42.5
20 - 29	19	23.8
30 - 39	2	2.5
40 ve üzeri	1	1.2
Toplam	80	100.0

Tablo II: Semptom ve bulguların hastalardaki sıklığı

	Hasta Sayısı	%
Ateş	80	100.0
Karın ağrısı	77	96.2
Artrit	40	50.2
Plöretik ağrı	31	38.7
Cilt bulguları	3	3.7
Splenomegali	5	6.2
Amiloidoz	7	8.7

Tablo III: Aile öyküsü olan hastaların özellikleri ve aile fertlerinin etkilenme sıklığı

Hasta No:	Cins	Yaş	Anne-baba akraba	AAA A+ B+	Kız kardeş AAA	Erkek kardeş AAA	T
1	E	28	var	— —	1	3	1
2	K	31	var	— —	—	0	4
3	E	51	yok	— —	—	0	2
4	E	44	yok	— —	—	0	1
5	E	26	yok	— —	—	0	1
6	K	35	yok	— +	—	2	1
7	E	32	yok	— +	2	5	1
8	K	26	yok	— —	1	3	—
9	E	41	yok	— —	—	3	1
10	E	23	yok	— —	2	3	1
11	K	40	yok	— —	—	3	1
12	E	49	var	— —	1	1	—
13	E	29	yok	— —	—	5	2
14	K	27	yok	— —	1	2	—
15	E	28	yok	— —	1	1	—
16	K	26	yok	— —	1	3	—
17	E	27	yok	— —	—	0	1
18	K	29	yok	— —	—	2	—

E: erkek

K: kadın

A+: annede AAA mevcut

B+: babada AAA mevcut

T: toplam kardeş sayısı

TARTIŞMA

AAA başlıca Yahudi, Ermeni, Arap ve Türk toplumlarında görülen ailevi bir hastalıktır. Tüm ırklarda hastalık erkeklerde daha sık görülmektedir(2,13). Bizim serimizde de erkek kadın oranı 42/38 bulunmuştur. Irklar arasında cins dağılımı bakımından belirgin bir fark yoktur.

Bu çalışmada %24 hastada semptomlar birinci onyilda ortaya çıkmıştır. Bakarar'ın serisinde bu

oran %48.6 bulunmuştur(13). Serimizdeki bu farklılık hastalarımızda semptomların daha geç ortaya çıkmasına bağlı olabilir.

Ateş tüm hastalarda görülen bir semptomdur, nadiren hastalığın tek bulgusu olabilir(14). Irklar arasında semptomlar açısından belirgin bir farklılık yoktur(2,13).

AAA hastalığının otozomal resesif geçişli olduğu kabul edilmektedir. Hastalığın genetik epidemiolojisi bilinmekle birlikte AAA'ne benzer hastalıklar Japonya, Hindistan ve Avustralya'dan sporadik vakalar şeklinde bildirilmiştir(15,16). Ayrıca literatürde AAA'e benzer ancak kolşisin tedavisine rağmen amiloidosisin erken geliştiği otozomal dominant kalıtım özellikleri gösteren aileler de tanımlanmıştır(17).

Majced ve Bakarar Arap çocuklarda aile öyküsü-nü %52, Schwabe ve Peters %43, Siegal %28 bulmuştur. Bizim serimizde bu oran %22,5 idi. Aile öyküsü yüksek olan serilerde hastaların bir kısmı aynı ailenin ferdiydi; bizim çalışmamızda ise aile öyküsü olan vakaların hepsi farklı ailelerden geliyordu.

Serimizde aile öyküsü bulunan hastaların anne ve babaları arasında akrabalık oranı 3/18 (%16.6) gibi düşük bir orandır. İki vakada babada AAA vardır. Bunlardan birinde bir kız, bir erkek çocukta; diğerinde iki kız, iki erkek çocuklarında hastalığın görülmesi basit tip otozomal dominant geçişin olduğunu desteklemektedir.

Vakalarımızda anne baba arasında akrabalık olmamasına rağmen aynı ailede birden fazla kardeşte ve hem kız hem de erkek çocuklarda hastalığın görülmesi otozomal resesif kalıtımı ve Türk ırkında AAA hastalığına neden olan genin sık olduğunu gösterebilir. Ayrıca vakalarımız arasında iki vakada babada ve hem kız hem erkek çocuklarında AAA görülmesi otozomal dominant kalıtımın da sorumlu olabileceğini veya diğer bir deyişle Türk ırkından AAA kalıtımında genetik heterojenite olabileceği fikrini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945; 23: 1-20.
2. Sohar E, Gafni J, Prass M, Heller H. Familial Mediterranean Fever: a survey of 470 cases and review of literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-53.
3. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians: analysis of 100 cases. *Medicine* 1974; 53: 453-62.
4. Bakarat MH, Malhas LN, Gumma KK. Catecholamine Metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: the retention-leakage hypothesis. *Biomed & Pharmacother* 1989; 43:763-770.
5. Matzner Y, Brzezinski A. C5a inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med* 1984; 311: 287-90.
6. Matzner Y, Ayesh SK, Celniker DH, et al. Proposed mechanism of inflammatory attacks in Familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1289-1291.
7. Bakarat MH, Gumma KA, Malhas LN, et al. Plasma dopamin beta-hydroxylase: rapid diagnostic test for recurrent hereditary polyserositis. *Lancet* 1988; 3:1280-1283.
8. Schlesinger M, Ilfeld DN, Zamir R, et al. Familial Mediterranean Fever: no linkage with HLA. *Tissue Antigens* 1984; 24: 65-6.
9. Tokgözoğlu L, Ünlü E, Özerkan K, et al. The association between Familial Mediterranean Fever and HLA groups in Turkish patients. *Hac Med J* 1989; 22: 275-280.
10. Sohar E, Prass M, Heller J, et al. Genetics of Familial Mediterranean Fever. *Arch Intern Med* 1961; 107: 529-538.
11. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989; 34: 168-72.
12. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing Familial Mediterranean Fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992; 326: 1509-13.
13. Bakarat MH, Karnik AM, Majeed HWA, et al. Familial Mediterranean Fever in Araps: A study of 175 patients and review of the literature. *Quart J Med* 1986; 223: 837-847.
14. Halabe-Cherem J, Islas-Andrade S, Lifshitz A, et al. Persistent fever as the only symptom of Familial Mediterranean Fever. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1347.
15. Schwabe AD, Nishizawa A. Recurrent Polyserositis in a Japanese. *Jpn J Med* 1987; 26: 370-372.
16. Moore PJ, Mansour A, McDonald JD, et al. Familial Mediterranean Fever in six Australian children. *Med J Aust* 1989; 151: 108-110.
17. Gertz MA, Petitt RM, Perrault J, et al. Autosomal dominant Familial Mediterranean Fever-like syndrom with amiloidosis. *Mayo Clin Prog* 1987; 62: 1095-1100.