

Ailesel Akdeniz Ateşi

Dr. Sedat KİRAZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif geçişli, kendi kendini sınırlayan, düzensiz aralıklarla tekrarlayan, ateş, peritonit, plörit, sinovit atakları ile karakterize bir hastalıktır. MEFV klonlanmış olmakla birlikte hastalığa yol açan patogenetik mekanizmalar tam olarak belirlenememiştir. AAA sayıları giderek artan otoinflamatuvar hastalıkların en eski olanıdır.

Tarihçe

AAA olduğu düşünülen vaka ilk olarak 1908 yılında yayınlanmıştır. 1961'de "ailesel akdeniz ateşi" olarak ilk kez adlandırılmış, otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğu öne sürülmüştür. MEFV'nin 16. kromozomun kısa kolunda bulunduğu 1992 yılında saptanmıştır, 1997 yılında iki ayrı grup tarafından MEFV klonlanmış ve hastalığa yol açtığı düşünülen ilk mutasyonlar tanımlanmıştır.

Epidemiyoloji

AAA Sefardik Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Arablarda da sık görülür. Bu etnik gruplarda hastalığın prevalansı 1/200 ile 1/1000 arasında değişmektedir. Türkiye'de prevalansının 1/10-73 olduğu bildirilmiştir. MEFV gen mutasyonu taşıyıcı sıklığı, Sefardik Yahudilerde 1/3-1/5, Ermenilerde 1/3-1/7, Arablarda 1/5 gibi yüksek sıklıkta saptanmıştır. Türkiye'de taşıyıcı sıklığının 1/5 olduğu bildirilmiştir.

Etiyoloji

AAA 16(p13.3)'üncü kromozonda yer alan MEFV mutasyonları sonucu gelişir. M694V, V726A, M694I, M680I ve E14-8Q MEFV'de en sık görülen mutasyonlardır. Bu beş mutasyon tipik AAA hastalardan elde edilen kromozomlarının %74'ünde bulunmaktadır.

MEFV geni 1997'de klonlanmıştır, 10 ekson ve 781 kodon içerir. MEFV geninin kodladığı protein Fransız Grubu tarafından "Marenostrin" (Marenostrin=Latince Akdeniz), Uluslar arası konsorsium tarafından "pirin" (pyrin=Yunanca ateş) olarak adlandırılmıştır. M694V, V726A, M694I, M680I tanımlanan ilk dört mutasyondur ve hepsi ekzon 10'da yer alır daha sonra 1, 2, 3, 5 ve 9'uncü ekzonlarda mutasyonlar bulunmuştur.

Klinik

AAA peritonit, plörit, artrit atakları ile karakterizedir. Atakları başlatan neden bilinmemektedir, tipik atak 12-72 saat sürer. Ağır fiziksel ve emosyonel stress, soğuk, mensturasyon ve enfeksiyonlar atağın başlamasına neden olabilir. Hastalar tekrarlayan karın göğüs ve eklem ağrısından yakınırlar. Ateş genellikle bu yakınmalara eşlik eder. Peritonit, plörit ve artrit aynı atak sırasında birlikte bulunabilir. Farklı zamanlarda hastada değişken karakterde ataklar görülebilir. Farklı etnik kökenlere göre AAA semptomlarının sıklığı tablo 1'de gösterilmiştir.

AAA hastalarında ataklar genellikle ilk iki dekatta başlamaktadır. Her yaşta hastalık semptomatik hale gelebilir.

Atak sıklığı hastalar arasında farklılık gösterir, genellikle ileri yaşlarda azalma eğilimindedir. İleri yaşlarda tanı konulan hastalarında, hastalığın daha hafif seyirli olduğu öne sürülmüştür ancak amilodoz 40 yaş üstünde de gelişebilir. AAA'nin tipik semptomları ile başlaması fenotip 1, amiloidozun hastalığın ilk semptomu olması fenotip 2 olarak adlandırılır. Amiloidoz AAA'nin en önemli komplikasyonudur. İlk yayınlarda AAA'li hastaların %60'da amiloidoz geliştiği bildirilmekle beraber, bu sayı kolşisin kullanımı sonrası dönemde %2'ye düşmüştür.

Tablo 1. Ailesel Akdeniz Ateşi Semptomlarının Etnik Gruplardaki Sıklığı (%)

	Yahudiler (n=515)	Araplar (n=2838)	Türkler (n=2838)	Ermeniler (n=215)
Ateş	100	100	92	100
Peritonit	96	94	93	89
Plörit	40	40	31	53
Artrit	76	37	47	21
Erizipel benzeri döküntü	41	12	20	20

n=hasta sayısı.

Laboratuvar

AAA'ne özgü bir laboratuvar testi yoktur. Atak döneminde akut faz proteinlerinde (eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein, fibrinojen) artış hastalığın karakteristik özelliklerindendir ancak her atakta bu artış gözlenmeyebilir. Akut faz protein düzeylerinde olan bu değişiklikler tanıda yardımcıdır.

Tedavi

Kolşisin AAA tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan etkili ve güvenilir bir ilaçtır. İlk kez 1972 yılında AAA ataklarının kontrolünde günlük oral kolşisin tedavisi kullanımı önerilmiştir. Çift kör kontrollü çalışma ile etkinliği gösterilmiştir. Kolşisin erişkinlerde 1-2 mgr/gün dozunda kullanılır. Kolşisin tedavisi AAA atak sıklığı ve şiddetini azaltmanın yanı sıra amiloidozun gelişimine karşı koruyucudur. Kolşisin karın ağrısı, plöretik ağrı, ateş gibi semptomların kontrolünde, artrit ve ekstremit ağrılarına göre daha etkilidir. Amiloidoz gelişimini önlemek için kolşisin en az 1mgr/gün dozunda kullanılmalıdır. Kolşisinin en sık görülen yan etkileri bulantı, karın ağrısı, kusma ve diyaredir, hastaların %20'sinde bu yan etkilerin görüldüğü bildirilmiştir, gebelik ve emzirme döneminde güvenli kullanılabılır. AAA hastalarında 1-2 mgr/gün dozunda kolşisin tedavisi ile hastaların %65'inde tam remisyon, %30'unda parsiyel remisyon sağlanır, %5-10 hatada semptomlar kolşisine yanıt vermez. Amiloidoz gelişime riskinin semptomlardan bağımsız olması nedeni ile yanıtız hasatlarda da en az 1mgr/gün kolşisin tedavisine devam edilmelidir. Kolşisinin başarısı büyük oranda hastanın tedaviye uyumu ile ilişkilidir.