

deomed®

Deomed Medikal Yayıncılık

Woo / Laxer / Sherry

**Klinik Uygulamada Pediyatrik Romatoloji**

Türkçe Editörü / Ö. Kasapçopur

Çeviri / M. Üzel

16.5 x 24 cm, VIII + 136 Sayfa

ISBN 978-975-8882-20-5

Türkçe birinci baskı © Deomed, 2009.

[www.deomed.com](http://www.deomed.com)

## 10 / Otoenflamatuvar Sendromlar

### 10.1 / Giriş

Bir çocuktaki ateş genellikle enfeksiyonu gösterir. Ateş uzarsa ya da tekrarlırsa ayırıcı tanı, ateşin belirgin bir rolü olduğu daha gizli enfeksiyonlar, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, otoimmün hastalıklar, sistemik vaskülitler, malignite ya da bir grup hastalığı kapsayacak şekilde genişler. Bu grup periyodik tekrarlamalar, pozitif aile öyküsü ve karakteristik klinik özelliklerle karakterizedir ve otoenflamatuvar sendromlar olarak adlandırılırlar.<sup>1</sup> Tipik olarak, çocuklar ataklar arasında tamamen iyidir ve sağlıklarında bozulmalar olmasına karşın normal büyüme hızlarına sahiptirler. Bu hastalıklar “rekürren ateş sendromları” olarak da bilinirler (Tablo 10.1). Sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit (JIA) bu kitapta tartışıldığı üzere (bkz. Bölüm 3 / Juvenil İdiyopatik Artrit) otoenflamatuvar sendromlara dahil edilebilir. Otoenflamatuvar sendromların klinik ve genetik yönlerinin özetleri Tablo 10.2 ve 10.3’te verilmektedir.

**Tablo 10.1.** Otoenflamatuvar sendromlar.

• Ailesel Akdeniz ateşi
• Hiperimmünglobülinemi D ve otoenflamatuvar sendromlar
• Tümör nekrotizan faktörle ilişkili periyodik sendrom
• Ailesel soğuk otoenflamatuvar sendrom
• Muckle-Well sendromu
• Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom
• Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu
• Sistemik juvenil idiyopatik artrit

## 10.2 / Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA)

AAA genetik temeli olduğu anlaşılan ilk yitileyen ateştir ve erken başlama yaşı, ciddi morbidite ve eğer uygun tedavi edilmezse potansiyel mortalite ile dikkati çeker.

### 10.2.1 / Etiyoloji

AAA, “pirin” ya da “marenostrin” olarak adlandırılan bir proteini kodlayan, kromozom 12’nin kısa kolu üzerindeki MEFV geninin mutasyonuna bağlı olarak oluşan otozomal resesif bir hastalıktır.<sup>2</sup> Bu gen esas olarak granülositlerde sunulur ve proteinin enflamasyonu azalttığı düşünülmektedir. Proteindeki anormallikler enflamasyonun durmadan ilerlemesine izin verebilir. MEFV’de en az 25 farklı mutasyon belirlenmiştir ve bu mutasyonlar hastalığın şiddeti, gidişi ve sonlanımıyla ilişkili görünmektedir. En sık görülen mutasyon 694. pozisyonda metyoninin yerine valinin gelmesidir. MEFV’deki mutasyonlar enflamasyonlu diğer bozukluklarda (PFAPA dahil) bir rol oynayabilir.

### 10.2.2 / Epidemiyoloji

AAA esas olarak Akdeniz kökenli toplumları etkiler. Diğer toplumlar daha az olarak etkilenir. Hastaların çoğunluğu ilk ataklarını 10 yaşından önce ve kabaca %20’si 2 yaşından önce geçirirler. Erkekler ve kızlar eşit olarak etkilenirler.

### 10.2.3 / Klinik Özellikler

AAA, bir ilâ üç gün süren ve seroza enflamasyonunun (plörit, peritonit ve sinovit) eşlik ettiği sık, tekrarlayıcı yüksek ateşle karakterizedir. Peritonit akut cerrahi batını taklit ede-

Tablo 10.2. Klinik otoenflamatuvar sendromlar.

	AAA	HIDS	TRAPS	MWS	FCA'lar	CINCA	P-FAPA
<b>Başlama yaşı</b>	Çoğunluğu <5 yaş	İlk yıl içinde	Herhangi bir yaş	İlk yıl içinde	İlk yıl içinde	Neonatal	Çoğunluğu <5 yaş
<b>Atakların süresi</b>	1-3 gün	3-7 gün	>7 gün	2-3 gün	12-24 saat	Uzun süreli	3-6 gün
<b>Deri</b>	Erizipele benzer lezyonlar	Makülopapüler, ürtikeral	Plaklar; ağrılı, gezici	Ürtiker	Soğuğa bağlı ürtiker	Ürtiker	Etkilenmez
<b>Kas-iskelet</b>	Monoartrit, miyaljiler	Artraljiler, bazen oligoartrit	Miyalji	Artralji	Artralji	Düzensiz kemikleşme, epifizyal aşırı büyüme, destrüktif artrit	Bazen artraljiler
<b>Abdominal / Gi</b>	Peritonit, splenomegali	Karın ağrısı	Karın ağrısı	Bazen ağrı	Bulantı	Hepato-splenomegali	Ender olarak karın ağrısı
<b>Oküler</b>	Ender	Ender	Konjunktivit, periorbital ödem	Konjunktivit, episklerit	Bazen konjunktivit	Papilödem, konjunktivit, üveit, körlük	Etkilenmez
<b>Diğer özellikler</b>	Skrotal şişme, vaskülit	Servikal lenfadenopati, ağız ülserleri	Inguinal herni	Sensorinöral işitme kaybı	Rigorlar	Sensorinöral işitme kaybı, gelişme ve büyüme geriliği, kronik menenjit, kafa içi basınç artışı, frontal bossing	Tonsillit, ağız ülserleri, servikal lenfadenopati
<b>Amiloidoz</b>	Evet	Bir olgu bildirilmiştir.	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
<b>Tedavi</b>	Kolşisin	Etanersept/anakinra	Etanersept	Anakinra	Stanozolol, anakinra	Anakinra	Kısa süreyle verilen kortikosteroidler, profilaktik simetidin veya tonsillektomi

bilir. Ateş çabuk başlayıp 38–40 C°'a ulaşabilir ve erken aşamalarda tek belirti olabilir. Atakların arası haftalar ya da aylar olabilir ve stres, enfeksiyon ve travmayla tetiklenebilir. Hastalar ataklar arasında iyidirler fakat enflamasyonla ilgili laboratuvar belirteçleri yüksek ola-

bilir. Peritonit hastaların %95'inde oluşur fakat her atakla birlikte olmayabilir ve konstipasyon yerine daha sık olarak diyare eşlik eder. Plörüt hastaların %25-80'inde oluşur ve tipik plöritik göğüs ağrısıyla birliktedir. Artrit hastaların %25-70'inde oluşur ve sıklıkla akut

**Tablo 10.3.** Otoenflamatuvar sendromların genetiği.

	AAA	HIDS	TRAPS	MWS	FCA'lar	CINCA	P-FAPA
<b>Kalıtım</b>	OR	OR veya sporadik	OD	OD	OD	OR veya sporadik	Bilinmiyor
<b>Kromozom</b>	16p13	12q24	12p13	1q44	1q44	1q44	Bilinmiyor
<b>Gen</b>	MEFV	MVK	TNFRSF1A	CIAS1	CIAS1	CIAS1	Bilinmiyor
<b>Protein</b>	Pirin (marenostrin)	Mevalonat kinaz	Tümör nekrotizan faktör reseptörü1	Kriyopirin	Kriyopirin	Kriyopirin	Bilinmiyor

OR: Otozomal resesif; OD: Otozomal dominant.

büyük eklem mono ya da oligoartriti olarak görülür. Ender olarak destrüktif bir artrit oluşur ve sakroiliak eklemleri tutabilir. Semptomlar şişme, kızarıklık, sıcaklık ve ağrıyla birlikte o kadar şiddetli olabilir ki AAA septik artritle karıştırılabilir. Ağırlıklı olarak alt ekstremitelerdeki erizipele benzer deri lezyonları ataklara eşlik edebilir ve genellikle 2–3 günde geçer (**Resim 10.1**). Diğer belirtiler arasında miyalji, orşit ve splenomegali vardır. Belli etnik gruplardan (Kuzey Afrika, Yahudiler ve Türkler) olan hastalar ailesel amiloidoz geliştirmeye daha yatkındır. Hastalığın gidişi genotiple korele gibi görünmektedir ve en ağır hastalık gidişi M694V genotipi homozigot olan hastalarla ilişkilidir.



**Resim 10.1.** AAA olan 14 yaşındaki bir kızda sağ lateral malleolü örten erizipele benzer eritem (Fotoğraf Dr. Shai Padeh tarafından sağlanmıştır).

### 10.2.4 / Laboratuvar Özellikleri ve Tanı

AAA tanısı karakteristik klinik belirtilere, kolşisine yanıt ve aile öyküsüne dayanır. AA-A tanısı için çok yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olan ölçütler ileri sürülmüştür. Tanı genetik testlerle desteklenebilir fakat ölçütleri sağlayan tüm hastalarda pirin mutasyonu yoktur, bu da hâlâ belirlenmesi gereken mutasyonlar olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, tanı klinik olmaya devam etmektedir. Laboratuvar değişiklikleri arasında, ataklar sırasında yükselmiş olan ve ataklar arasında normale dönmeyebilen akut faz reaktanları vardır.

### 10.2.5 / Tedavi

Kolşisin seçilecek en etkin tedavidir.<sup>3</sup> Kolşisin atakların sıklığını ve şiddetini azaltır ve amiloidoz gelişimini önler. Ancak, iyi tedavi uyumuna karşın bazı olgularda sadece kısmi bir yanıt olabilir. NSAİD'ler artritin tedavisinde etkili olabilir. Kimin amiloidoz geliştireceğini ve kimin geliştirmeyeceğini tahmin etmek olası olmadığından, semptomlar olmasa bile kolşisin kullanımı ömür boyu olmalıdır. Kullanılan kolşisin dozu günde 0.5-2 mg'dır ve genellikle dozlara bölünür. Önemli yan etkileri karın ağrısı ve diyaredir. Gebelik sırasında ve uzun sürelerle (uzun yıllar) kolşisin kullanmak güvenlidir.