Ailesel Akdeniz Ateşi; Sık Görülen, Az Bilinen

Selçuk Yüksel
Pamukkale Üniversitesi
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Ailesel Akdeniz Ateşi

Olgu 1

- 18 aylık erkek bebek, yaşadığı yer Denizli (memleketi Sivaslı ilçesi-Uşak ili)
- Anamnez: Dedesinden (annesinin babası)
- Yakınma: Kızım doğum sonrası 7. aydan itibaren adet görmeye başladı. Yaklaşık 6-7 aydır, adet dönemlerinde emzirirse torunum ateşleniyor. Acaba bu dönemde sütü zehirleniyor olabilir mi?
- Öykü: Antibiyotik ve ateş düşürücüye rağmen 2-3 gün süren çok yüksek ateş ve huzursuzluk. Ateşli dönemde akut faz reaktanları yüksekmiş (Lökosit, CRP, Sedimentasyon). Doktorlar muayene sonrası ek bir bilgi vermemiş.
- Aile: Bilinen bir durum yok

- FM: Normal
- Lab: Normal

Ailesel Akdeniz Ateşi

Olgu 2

- 3 yaş kız, yaşadığı yer Denizli (memleketi Bayburt)
- Yakınma: Kızımın yaklaşık 6-7 aydır, bir iki ayda bir sağ dizi şişiyor bu dönemde ateşleniyor.

Ailesel Akdeniz Ateşi

Olgu 2

- Aile hekimimiz ortopediye yönlendirmişti. Film çekildi, tahlil yapıldı, antibiyotik ve ateş düşürücü ile 3-4 gün gün içinde düzeldi.
- Ama tekrarlıyor.
- Babasında sık karın ağrısı atakları oluyor, bu nedenle doktoru küçük kırmızı bir hap kullandırıyor (Kolşisin)

Ailesel Akdeniz Ateşi

Olgu 3

- 18 yaşında erkek, 6-7 yıldır sağ ayak sırtında kızarıklık ile birlikte ateşleniyor ve şiddetli karın ağrısı oluyor.
- Çok kez hekime başvurmuş, lokal jel ve romatizma ilacı kullanıyor 3-4 günde geçiyor. Tekrarlıyor, bu dönemlerde okuldan kalıyor.

Ailesel Akdeniz Ateşi

Olgu 4

- 20 yaşında erkek, şiddetli karın ağrısı ve ateş nedeniyle 3 yıl önce apendektomi olmuş.
- 2-3 ayda bir 2-3 gün süreli karın ağrısı ile birlikte ateşleniyor. İşine gidemiyor, halsizleşiyor.
- Apendisitim alındı ama şikayetlerim tekrarlıyor.

Ailesel Akdeniz Ateşi

Olgu 5

- 16 yaşında kız hasta acile başvuruyor. Ateş, sol yan ağrısı ve nefes darlığı şikayeti var.
- Son 3-4 yıldır tekrarlayan ateşi ve göğüs ağrısı var.

E-nabızdaki filmi (hasta iken)

Ailesel Akdeniz Ateşi

Olgu 5

- 16 yaşında kız hasta acile başvuruyor. Ateş, sol yan ağrısı ve nefes darlığı şikayeti var.
- Son 3-4 yıldır tekrarlayan ateşi ve göğüs ağrısı var.

E-nabızdaki filmi (7 gün sonra)

- 4-5 günde şikayetleri geçiyor ve karın ağrısı eşlik etmiyor. Tekrarlayan bu hadiseler menstruel siklus ile ilişkili değil.

Ailesel Akdeniz Ateşi

- Familial Mediterranean Fever
- FMF
- Ailevi Akdeniz Ateşi
- AAA

Ailesel Akdeniz Ateşi

1908 Janeway – Mosenthal, ilk olgu sunumu

1945 Siegal S, Yahudi Allerji Uzmanı, "Benign Paroksismal Peritonitis"

1946 Marmaralı A, Türkiye Yahudisi, "Garip bir Karın Ağrısı Sendromu"

1955 Heller, İsrailli Araştırmacı, "Ailevi Akdeniz Ateşi"

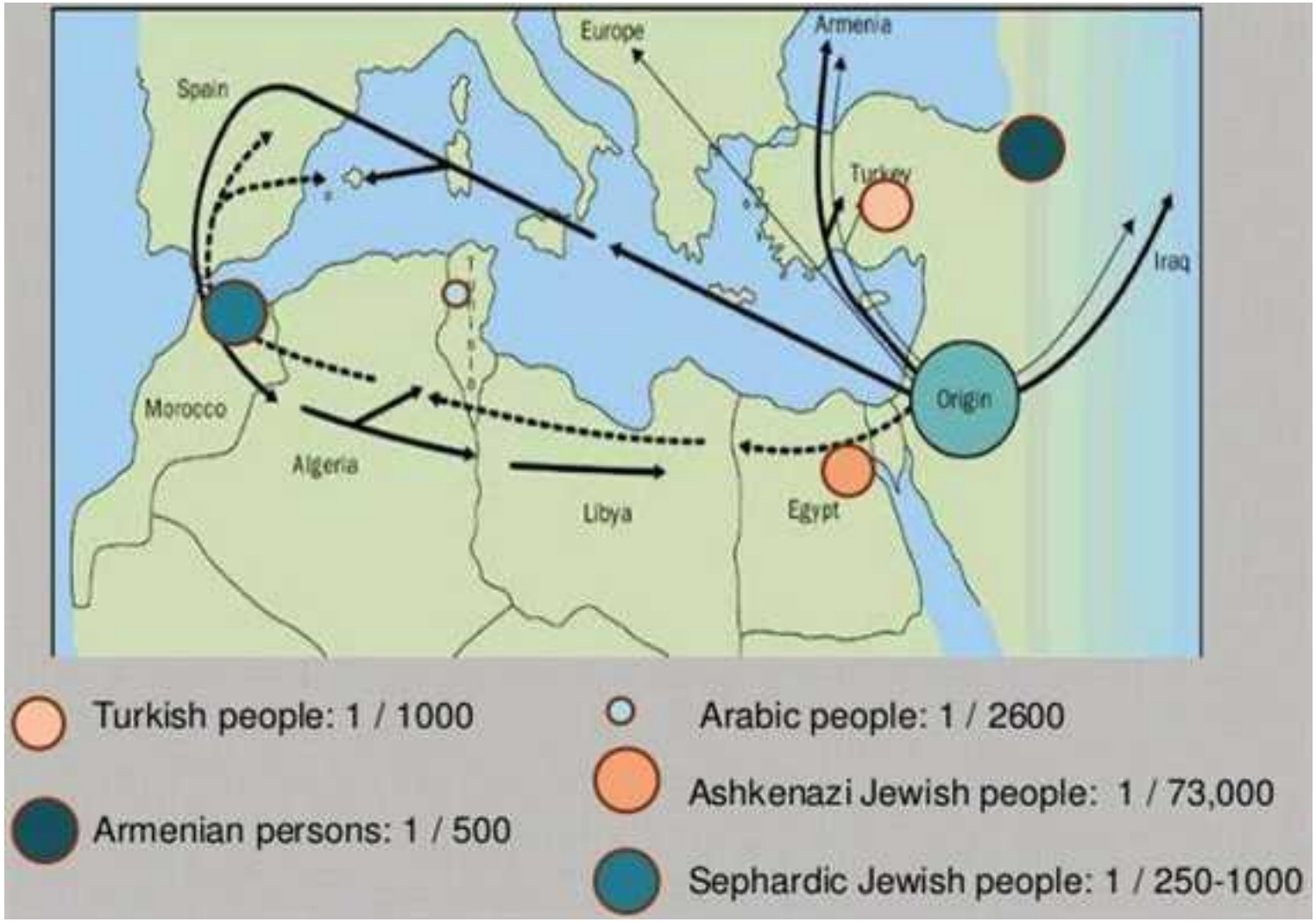
Ataklar → **Ateş + Serözit + Yüksek akut faz göstergeleri**

İkincil Amiloidoz

Ailesel Akdeniz Ateşi

- Ailesel geçiş
  - Otozomal resesif (büyük çoğunluk)
  - Otozomal dominant ?
- Otoinflamatuvar bir hastalık
  - İlk tanımlanan
  - En sık görülen
  - En iyi bilinen
- Klinik bulgular ile tanı konulan

Ailesel Akdeniz Ateşi Epidemiyoloji



Ailesel Akdeniz Ateşi Epidemiyoloji

- **Türk, Yahudi, Ermeni, Arap**

Taşıyıcı sıklığı ➡ **Türklerde: 1/5**

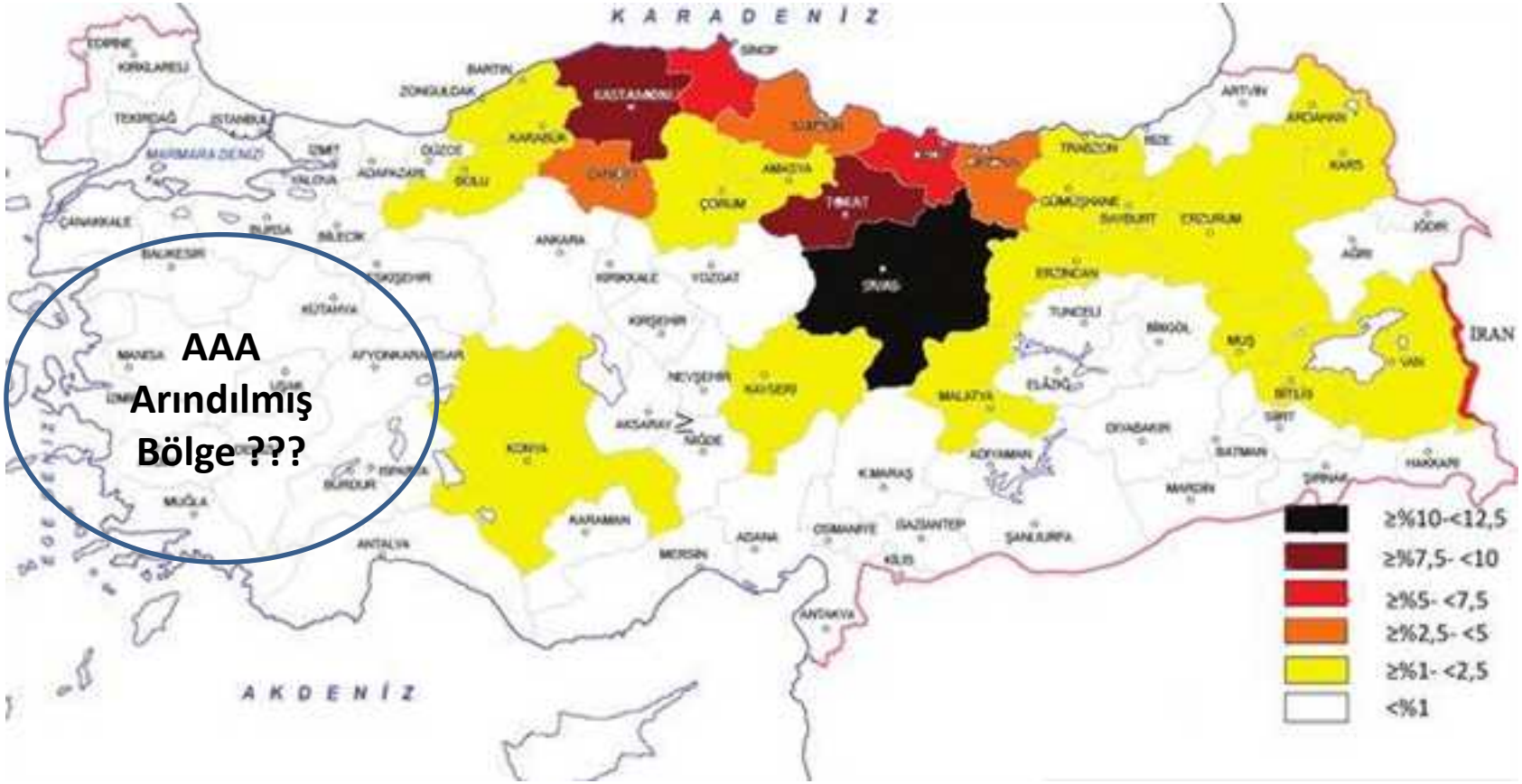
Prevalans ➡ **1/250 -1/1000**

Hastalık sıklığı beklenenden ⇩

Türk AAA çalışma grubu ➡ n=2838

Turkish FMF Study Group. Medicine, 2005

Ailesel Akdeniz Ateşi Epidemiyoloji



İstanbul'da yaşayan AAA hastaların memleketleri

Özgür Kasapçopur

Ailesel Akdeniz Ateşi Epidemiyoloji

Ailesel Akdeniz Ateşi

- Herhangi bir uyarı ve kazanılmış bağışıklık sisteminin katkısı olmadan gelişen inflamasyon atakları !
- Antikor yok
- Patoloji doğal immun sistemde
- IL-1β aracılı bir doğal immünite hastalığıdır

Ailesel Akdeniz Ateşi

İlk tanımlanan
en sık görülen
en iyi bilinen
otoinflamatuvar hastalık

- Ateş
- Karın ağrısı
- Göğüs ağrısı
- Artrit
- Erizipel benzeri eritem

Ailesel Akdeniz Ateşi Klinik Tanımlama

- **Başlangıç yaşı: Çocukluk çağı (%65 <10y, %90 <20y)**

  Ortalama: 9.6±8.6 yıl

  Turkish FMF Study Group. Medicine, 2005

- **Ateş:**

  Tipik ataklar

  38-40ºC

  6 saat-3 gün

Ailesel Akdeniz Ateşi

Serozal Tutulum:

Karın, eklem, göğüs, cilt

Süre: 12-72 saat

Kendiliğinden düzelir !

Tipi: değişken

Sıklık: 1-2/hafta, ay, yıl...

A T A K

BK #
EÇH
CRP
SAA
Fibrinojen ⇧

Atak aralarında ➡ **Fizik ve laboratuvar bulgular kendiliğinden normale döner**

(Akut faz belirteçleri %30-60 sınırda veya yüksek !)

Ailesel Akdeniz Ateşi Klinik Tanımlama

- **Karın ağrısı:**

Akut peritonit %95

Kabızlık, ishal %20

Akut karın ??

Distansiyon, tahta karın, direk ve rebound hassasiyet, barsak seslerinde azalma (Hava sıvı seviyesi)

Apendektomi olmuş ama karın ağrısı atakları devam ediyor

Ailesel Akdeniz Ateşi Klinik Tanımlama

- **Göğüs ağrısı:** **Plörezi %25-%50** ↳ **Perikardit**

  Genelde Tek taraflı

  .....7 gün

- **Eklem tutulumu:** **Artrit %50**

  Monoartiküler, oligoartiküler, asimetrik

  Diz, ayak bileği, kalça, el bileği

Akut artrit %75

Uzamış artrit %5

Artralji

Ailesel Akdeniz Ateşi Klinik Tanımlama

- **Akut Artrit**

Kısa süreli

Prodrom Ø

Tam iyileşme

Dizler
ayak bilekleri

Ayak sırtında erizepil benzeri döküntü ve artrit

Artrit atakları eklem deformitesi yapmaz

Ailesel Akdeniz Ateşi Klinik Tanımlama

Uzamış Artrit

Aylar, yıllar…

Kemik yıkımı Ø

Eklem deformitesi (+)

Diz

kalça (**sakroileit** 0.4%)

Çok çok nadir ve tedavisiz olgular

Yalçınkaya F. Brit J Rheum 1997

Ailesel Akdeniz Ateşi Klinik Tanımlama

Erizipel-benzeri eritem

Dizin altında
Bacağın dış yüzünde
Ayak bileği / ayak sırtı

Sıcak – hassas - şiş

OTOBÜS LEZYONU

Ailesel Akdeniz Ateşi Klinik Tanımlama

Az görülen bulgular

- Uzamış ateşli (febril) myalji

Nadir görülen bulgular

- Skrotal tutulum (Tekrarlayan Epididimiti taklit eder)
- Purpura nodül benzeri döküntüler
- Ülsere cilt lezyonları
- Livedoid vaskülopati
- Amiloid dışı glomerüler hastalıklar

Ailesel Akdeniz Ateşi İlişkili Hastalıklar

- **Vaskülitler**
  - HSP (Henoch-Schonlein vasküliti)
  - PAN
- **İnflamatuvar barsak hastalıkları**
  - Crohn hastalığı
  - Ülseratif kolit
- **Spondiloartropati (HLA B27 [-] / [+])**
- **Sakroileit**
- **Akut Romatizmal Ateş**
- **Juvenil İdyopatik Artrit**

(Henoch-Schonlein vasküliti)

Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı

- **Klinik bulgular ile konur**
- **Özgün tanısal test yoktur**
  - Tel-Hashomer kriterleri
  - Livneh Kriterleri
  - Yalçınkaya-Özen Kriterleri
    (Pediatrik AAA kriterleri)

Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı

TEL HASHOMER TANI ÖLÇÜTLERİ

Majör Ölçütler

Tipik ataklar

1. Peritonit (yaygın)
2. Plörit (tek taraflı) ya da perikardit
3. Monoartrit (diz, ayak bileği, kalça)
4. Sadece ateş
5. Tam olmayan (inkomplet) karın atağı

Minör Ölçütler

İnkomplet ataklar

(aşağıdakilerden bir ya da ikisini içeren)

1. Göğüs
2. Eklem
3. Bacaklarda çekilme ağrısı
4. Kolşisine yanıt

Destekleyici Ölçütler

1. Ailede AAA öyküsü
2. Uygun etnik köken
3. Başlangıç yaşının <20yaş olması

Atakların özellikleri

4. Ani başlangıç, yatak istirahati gerektirmesi
5. Kendiliğinden düzelmesi
6. Bulgusuz ara dönem
7. Akut faz yanıtı göstergelerinden bir yada fazlasında yükselme saptanması (BK sayısı, EÇH, fibrinojen, CRP, SAA)
8. Aralıklı proteinüri, hematüri
9. "Akut karın" ön tanısı ile laporatomi yapılıp neden bulunamaması ya da apendektomi Öyküsü
10. Akraba evliliği

TANI:	$\geq$ 1Majör
	$\geq$ 2Minor
	1 Minör + $\geq$ 5 destekleyici ölçüt

Livneh A. Arthritis & Rheumatism 1997

Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı

Rheumatology 2009; 1 of 4 doi:10.1093/rheumatology/ken509

A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood

Fatoş Yalçınkaya[1,*], Seza Özen[2,*], Zeynep Birsin Özçakar[1], Nuray Aktay[2], Nilgün Çakar[3], Ali Düzova[2], Özgür Kasapçopur[4], Atilla H. Elhan[5], Beyza Doğanay[5], Mesiha Ekim[1], Nazlı Kara[3], Nermin Uncu[3] and Ayşin Bakkaloğlu[2]

Objectives. Several sets of criteria mainly for adults have been proposed for the diagnosis of FMF. The aim of the present study is to validate the most widely used diagnostic 'Tel Hashomer' criteria in children and to establish a new set of criteria for use in childhood.
Methods. The study group consisted of 170 recently diagnosed FMF patients who had mutations at both alleles. They were interviewed about the presence of 35 features and manifestations of FMF at the time of diagnosis. Controls were consecutive patients without FMF ($n = 141$) who had episodes of fever and clinical features mimicking that of FMF. The diagnostic performance of the candidate features was assessed by multiple logistic regression analysis.
Results. The sensitivity and specificity of Tel Hashomer criteria in our study group were 98.8 and 54.6%, respectively. The multiple logistic regression analysis showed that 5 (fever, abdominal pain, chest pain, arthritis and family history of FMF) of the 35 candidate criteria discriminate FMF from controls with a sensitivity and specificity of 88.8 and 92.2%, respectively. The presence of two or more of these five criteria diagnosed FMF with a sensitivity of 86.5% and a specificity of 93.6%.
Conclusion. It was demonstrated that although the Tel Hashomer criteria were successful in diagnosing the FMF patients in childhood, its specificity was definitely low in children. The new set of criteria has a high sensitivity and specificity for the diagnosis of FMF and is practical to use on an everyday basis.

Key words: Paediatric, FMF, Diagnostic criteria, Tel Hashomer criteria.

Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı

ÖLÇÜT	TANIMLAMA
Ateş	> 38°C, Süre 6-72 saat, ≥3 atak
Karın Ağrısı	Süre 6-72 saat, ≥3 atak
Göğüs Ağrısı	Süre 6-72 saat, ≥ 3 atak
Artrit	Süre 6-72 saat, ≥ 3 atak, oligoartrit
Ailede AAA Öyküsü	

TANI ≥ 2 Ölçüt (+)

Duyarlılık:%86.5 Özgüllük:%93.6 PPD:%94.2 NPD:%85.2

Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı

P02.2

Validation of the newly developed pediatric criteria for the diagnosis of Familiar Mediterranean fever in a large pediatric cohort of western European children with periodic fever

S. Federici[1], G. Calcagno[2], M. Finetti[1], A. Meini[3], A. Vitale[4], C.M. Cattalini[3], R. Caorsi[1], F. Zulian[5], A. Tommasini[6], M. Baldi[7], J. Frenkel[8], I. Ceccherini[9], A. Martini[1], M. Gattorno[1]

Autoinflammation 2010
6th International Congress on FMF and SAID

n: 389 periodik ateş

106 AAA
38 HİDS
30 TRAPS

Genetik tanı (+)

215 mutasyon(-)

Conclusions

Pediatric FMF criteria show an higher specificity when compared to Tel-Hashomer criteria.

Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı

Rheumatology Advance Access published August 5, 2010
RHEUMATOLOGY
Concise report

Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders

Anuela Kondi[1], Véronique Hentgen[2], Maryam Piram[1], Alexia Letierce[3], Séverine Guillaume-Czitrom[1] and Isabelle Koné-Paut[1]

100 FMF
28 PFAPA
12 periodic fever

Rheumatology key messages

- Clinical reasoning is the basis of FMF diagnosis in children.
- The new Turkish criteria have a very high sensitivity without better specificity compared with Tel Hashomer criteria.
- The use of three Turkish criteria increases specificity to 95%.

Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı

Tel Hashomer kriterleri	Livneh kriterleri (Basit)	Pediatrik kriterler
Majör kriterler: 1. Serozitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları 2. Predispozan hastalığı olmayan AA tipi amiloidoz 3. Kolşisine yanıt	Majör kriterler: 1. Peritonit (jeneralize) 2. Plörezi (tek taraflı) veya perikardit 3. Monoartrit (kalça, diz veya ayak bileği) 4. İzole ateş	1. Ateş: koltuk altı sıcaklığı> 38 ° C, süre 6–72 saat ve ≥ üç atak 2. Karın ağrısı: 6–72 saat arası ve ≥ üç atak 3. Göğüs ağrısı: 6–72 saat arası ve ≥ üç atak 4. Artrit: 6–72 saat süre, oligoartrit ve ≥ üç atak 5. FMF'nin aile öyküsü
Minör kriterler: 1. Tekrarlayan ateşli ataklar 2. Erizipel benzeri eritem 3. Birinci derece akrabalarda aile öyküsü	Minör kriterleri: 1. Bir veya daha fazla siteyi etkileyen inkomplet ataklar (karın, akciğer, eklemler) 2. Eforla ilişkili bacak ağrısı 3. Kolşisine yanıt	
Kesin tanı **≥ iki majör kriter veya** **bir majör+iki minör kriter**	**Kesin tanı** **≥ 1 majör kriter veya** **≥ 2 minör kriter** Tipik ataklar tekrarlayan (≥ 3), ateşli (38 ° C veya daha yüksek rektal sıcaklık) ve kısa (12 saat ile 3 gün arasında) olarak tanımlanır	**Kesin tanı en az iki kriter**

Yalcinkaya-Ozen, Rheumatology (2009)
Livneh, Arthritis Rheum, (1997)
Tel Hashomer criteria (1997)

Ailesel Akdeniz Ateşi Tedavi

KOLŞİSİN

Özkan E. Med Bull İstanbul 1972
Goldfinger SE. N Eng J Med 1972

%75 TAM İYİLEŞME

%95 BELİRGİN DÜZELME

%5 YANITSIZ (tedaviye uyumsuz)

Zemer D. Arthritis Rheum 1991
Lidar M. Semin Arthritis Rheumatism 2004

Ailesel Akdeniz Ateşi Tedavi

Historical View

edited by H. Yazici

The other physician behind the use of colchicine for the treatment of familial Mediterranean fever

O. Aral[1], H. Özdogan[2], H. Yazici[2]

[1]Division of Rheumatology, Department of Medicine, Istanbul Medical Faculty, University of Istanbul, [2]Division of Rheumatology, Department of Medicine, Cerrahpasa Medical Faculty, University of Istanbul, Turkey.

Please address correspondence and reprint requests to: Prof. Hasan Yazici, Safa sok. 17/7 Kadikoy, Istanbul 81310, Turkey. E-mail: hyazici@attglobal.net

Clin Exp Rheumatol 2001: 19 (Suppl. 24): S13-S14.

© Copyright CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2001.

Key words: Colchicine, FMF.

One of, if not the most, quoted papers in FMF is the seminal article by Sohar, Gafni, Pras and Heller in the American Journal of Medicine in 1967 (1). This paper, based on the authors' meticulous clinical observations on nearly 500 patients with familial Mediterranean fever (FMF) has, over the last four decades, been a most valuable source of reference for both clinicians and scientists. In the Sohar article one finds not only very useful information on the myriad of clinical presentations of FMF but also gets introduced to some notable and far-reaching views on the pathogenesis and genetics, including the recently revisited concept of autosomal dominant transmission. However, there is one, from the standpoint if the medical historian, rather interesting note in this article. In the section devoted to the treatment the authors first quote a long list of remedies reported to be not useful and then continue with their own experience with both IV and oral colchicine and say that this drug is of no help in FMF, either.

In 1972 Dr. Goldfinger of the Massachusetts Hospital in Boston publishes perhaps one the most famous letters to the editor ever in the New England Journal of Medicine (2). His letter "Colchicine for Familial Mediterranean Fever" describes five patients with FMF all prescribed colchicine and all of whom make a remarkable recovery from their illness once this age-old medicine is prescribed. Everybody

Fig. 1. Prof. Emir Özkan.

in the small percentage of patients among whom the attack preventing effect of colchicine is not that pronounced. There is little doubt that we and our patients owe a lot to Dr. Goldfinger.

However, what is not widely known about this wonderful colchicine-FMF story is the contribution of another physician from a part of the globe as far from Boston as the Eastern end of the Mediterranean sea from the western end of the Atlantic Ocean. Dr. Emir Özkan (Fig 1), a professor of Medicine in the Department of Cardiology in the Medical Faculty of University of Istanbul is from Sivas, a town in Mid Eastern Anatolia not only the heartland of Turkey but also epidemiologically the heartland of FMF (3). As a physician of Anatolian background he feels respon-

Ailesel Akdeniz Ateşi Tedavi

Kolşisin

Lökosit kemotaksisini inhibe ediyor (sitoplazmik mikrotübüller üzerine direk etki)

Lökosit ve endotel hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltıyor
(inflamasyon bölgesine lökosit göçünü önlüyor)

Ailesel Akdeniz Ateşi Tedavi

KOLŞİSİN DOZU (ERİŞKİNLER)

1mg/g (amiloid gelişimini önlemek için gerekli en düşük doz)

2mg/g (amiloid gelişimiş hastalarda kullanımı gerekli en düşük doz)

Ailesel Akdeniz Ateşi Tedavi

KOLŞİSİN DOZU (ÇOCUKLAR)

Vücut ağırlığı ve yüzeyine göre ayarlanmalıdır !

0.03 ± 0.02 mg/kg/g

1.16 ± 0.45 mg/m2/g

Küçük çocuklar daha yüksek dozlara ihtiyaç duyarlar!

Ailesel Akdeniz Ateşi Tedavi

Anti TNF-α ilaçlar (etanercept, infliximab) : **TRAPS**

Grateau G. Rheumatology 2004

IL-1 reseptör antagonistleri (anakinra) : **CAPS, amiloidozis**

Hoffman H. Mechanism of Disease,2004

Anti IL-6 reseptör AK (tocilizumab) : **RA ilişkili amiloidozis**

Okuda Y. Wiley Interscience, 2006

Anti TNF-α ilaçlar (etanercept, infliximab) : **AA amyloidosis (RA, Chron Disease, AAA)**

Anelli MG. Arthrit Rheum 2005
Yüksel S. Rheumatol 2006

Anti IL-1 insan monoklonal AK(canakinumab) : **Dirençli AAA**

Hacıhamdioğlo DO, Özen S Rheumatol 2012

Ailesel Akdeniz Ateşi ve İkincil Amiloidoz

AA proteini (SAA)

Böbrekler **GİS, KC, dalak** akciğer, kalp, tiroid, testisler, kemik iliği

Sungur C. Nephrol Dial Transp 1996

Sıklık:

Sefardik Yahudiler %80
Türkler 60%
Ashkenazi Yahudileri, Iraklı Araplar
} Kolşisin öncesi dönem

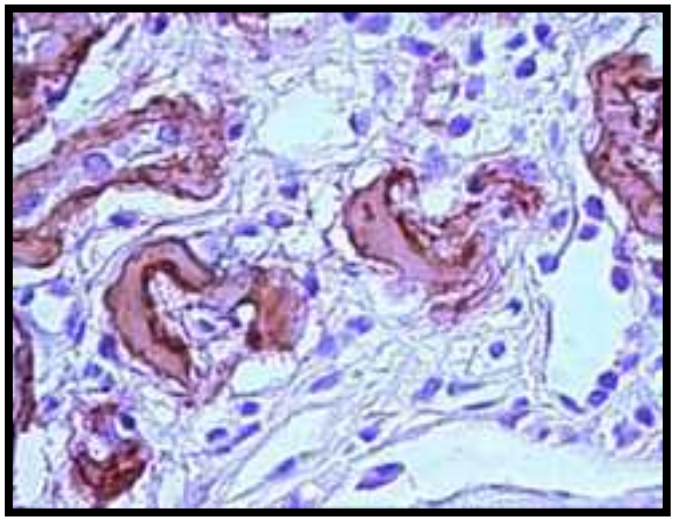
AAA Türk hastalar: %13
n:2828

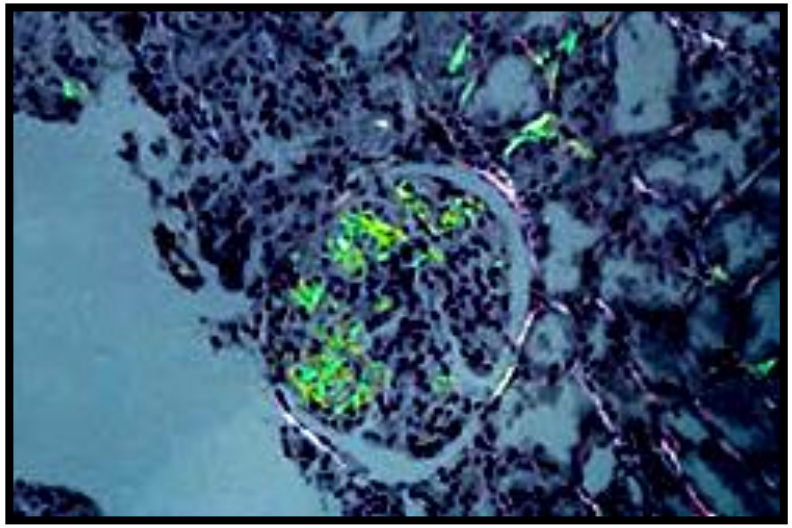
Turkish FMF Study Group. Medicine, 2005

Ailesel Akdeniz Ateşi ve İkincil Amiloidoz

- Proteinüri, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği
- Kan basıncı normal, hematüri Ø
- Kortikosteroid tedavisi yanıt Ø
- Tanı: Doku biyopsisi

Minimal lezyon hastalığı?





Ailesel Akdeniz Ateşi ve İkincil Amiloidoz

Amiloidozis Riski

- **Artrit ?**

- **Ailede amiloidozis öyküsü**

Saatçi Ü. Eur J Pediatr 1997
Yalçınkaya F. QJM 2000

- **Mutasyonlar: M694V (risk)**

International FMF Consortium. Cell, 1997
Dewalle M. Eur J Hum Genet 1998
Livneh A. Amyloid 1999
Cazeneuva C. Am J Hum Genet 1999

Ailesel Akdeniz Ateşi ve İkincil Amiloidoz

Amiloidozis Riski

AAA olan hastalarda ***MEFV*** **genindeki değişimler amiloid** gelişme riskinin yegane belirleyicisi **değillerdir !**

Yalçınkaya F. N Eng J Med 1998

Samuels J. Medicine 1998

Yalçınkaya F. Rheumatology 2000

Booth DR. QJM 2001

Ailesel Akdeniz Ateşi ve İkincil Amiloidoz

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 56, No. 5, May 2007, pp 1706–1712
DOI 10.1002/art.22507
© 2007, American College of Rheumatology

Country as the Primary Risk Factor for Renal Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever

Isabelle Touitou,[1] Tamara Sarkisian,[2] Myrna Medlej-Hashim,[3] Mehmet Tunca,[4] Avi Livneh,[5] Daniel Cattan,[6] Fatos Yalçinkaya,[7] Seza Özen,[8] Hassan Majeed,[9] Huri Ozdogan,[10] Daniel Kastner,[11] David Booth,[12] Eldad Ben-Chetrit,[13] Denis Pugnère,[1] Cécile Michelon,[1] Fabienne Séguret,[1] and Ruth Gershoni-Baruch,[14] for the International Study Group for Phenotype–Genotype Correlation in Familial Mediterranean Fever

AAA - Amiloidozis Riski

Ülke ! (Yaşadığı ve köken aldığı)

- ✓Çevresel faktörler
- ✓Hafif mutasyonlar / polimorfizmler
- ✓Enfeksiyonlar

“Çevre Teorisi”

Ailesel Akdeniz Ateşi Genetik ve Patogenez

Kromozom 16p

Pras E. N Engl J Med, 1992

AAA geni (MEFV geni)

10 EKZON ⇆ Ekzon 10 Ekzon 2

Ekspresyon: Nötrofiller, monositler

Protein: Pyrin / Marenostrum

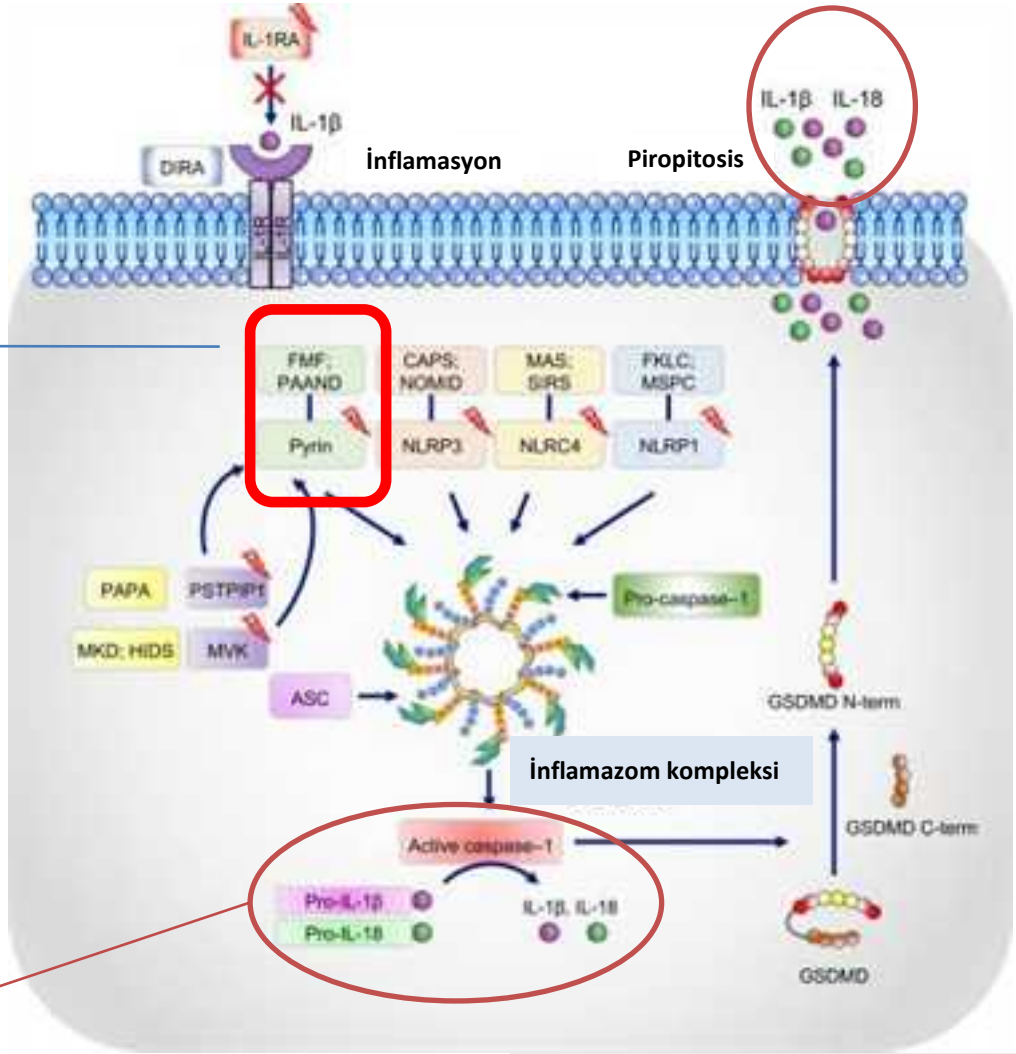
↺ M694V, M680I, V726A, M694I, E148Q, R202Q

(patojenik allellerin %70-%85'i 10. ekzonda bulunur)

International FMF Consortium. Cell, 1997
French FMF consortium. Nat Genet 1997

Periyodik ateş sendromları ve otoinflamatuar hastalıklar

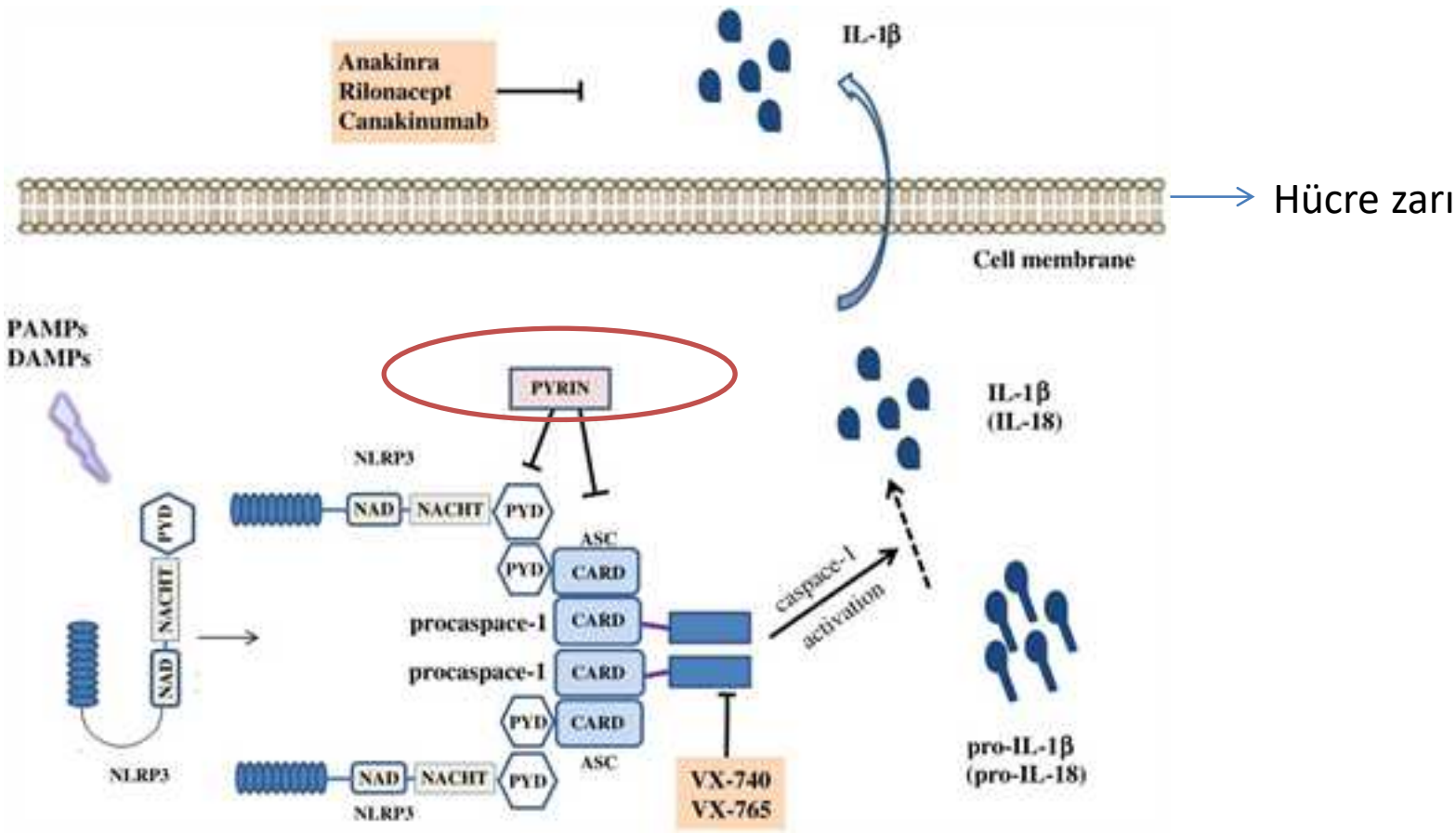
FMF: Ailevi Akdeniz ateşi



Ateş ve inflamasyon

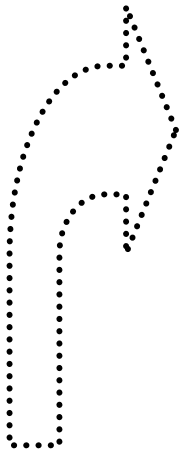
Tartey S, Kanneganti TD. Inflammasomes in the pathophysiology of autoinflammatory syndromes. J Leukoc Biol. 2020;107(3):379-391

Ailesel Akdeniz Ateşi Genetik ve Patogenez



Nötrofil Hücresi

Ailesel Akdeniz Ateşi Genetik ve Patogenez



M694V %51

M680I %14

V726A %9

Allel Sıklığı

n:1090

Türk AAA hastası

Turkish FMF Study Group. Medicine, 2005

Ailesel Akdeniz Ateşi Ayırıcı Tanı

Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis (PFAPA) sendromu

Thomas et al. PFAPA sendromu tanısal kriterler	Renko, et al. Önerilen PFAPA sendromu yeni tanı kriterleri
Erken yaşta (beş yaşın altında) düzenli olarak tekrarlayan ateşler	Düzenli, periyodik ateş atakları, öyküde ≥5 düzenli atak geçmişi
Üst solunum yolu enfeksiyonu yokluğunda aşağıdaki klinik belirtilerden en az biri: aftalar, adenit, farenjit	Ateş atakları için başka bir açıklama (örneğin solunum veya idrar yolu enfeksiyonu) yok
Siklik nötropeninin dışlanması	Öz ve aile geçmişine bağlı olarak, siklik nötropeni ve genetik periyodik ateş sendromları riskinin değerlendirilmesi
Ataklar arası dönem semptomsuz	Ataklar arası dönem semptomsuz
Normal büyüme ve gelişme	Normal büyüme ve gelişme

Ailesel Akdeniz Ateşi Ayırıcı Tanı

PFAPA
Periyodik Ateş, Aft, Farenjit, Adenopati

PRINTO, Pediatr Rheumatol Online J, 2018

Sekiz kriterin en az yedisi:

Olması gerekenler
1. Faringo-tonsillit
2. Atak süresi 3-6 gün.
3. Servikal LAP
4. Periyodisite

Olmaması gerekenler
1. Diyare
2. Göğüs ağrısı
3. Cilt döküntüsü
4. Artrit

Ailesel Akdeniz Ateşi

- AAA çocukluk çağı başlangıçlı genetik bir hastalıktır
- Belirgin etnik köken tercihi var (Ülkemiz)
- Ataklar halinde 3-4 günü geçmeyen ateş, karın ağrısı, artrit, göğüs ağrısı atakları tanısaldır
- Bir veya birden fazlası bir arada olabilir
- Tanı için genetik inceleme zorunlu değildir
- Kolşisin en önemli ve etkin tedavi yöntemidir
- Amiloidoz önemli bir komplikasyonudur

Ailesel Akdeniz Ateşi Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde tanısı konabilecek bir hastalıktır

PAÜ ÇOCUK ROMATOLOJİ VE NEFROLOJİ EKİBİ