

Splenomegali, servikal lenfadenopati ve hipergamaglobülinemi: Atipik bir Ailevi Akdeniz Ateři olgusu

Splenomegaly, cervical lymphadenopathy and hypergammaglobulinemia: A case of atypical Familial Mediterranean Fever

Ayřen TÜREDİ YILDIRIM¹, Hüseyin GÜLEN¹, Safiye ULUÇAY², Sırrı ÇAM²

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Manisa

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Manisa

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateři (AAA) akut ateş ve serozal inflamasyon atakları ile karakterize herediter otoinflamatuvar bir hastalıktır. Tedavisiz ya da yetersiz tedavi alan olgularda mortalite ve morbiditeye neden olan amiloidoza yol açma olasılığı yüksektir. Hastalar genellikle ateşin eşlik ettiği karın ağrısı atakları ile başvururlar. Dokuz yaşında erkek hasta, splenomegali ve lenfadenopatisinin olması nedeni ile hematoloji polikliniğine yönlendirildi. Tetkiklerinde hipergamaglobülinemi tespit edildi. Bir-iki yıldır süren, günde bir-iki saat olan karın ağrısı yakınması vardı. İzleminde orşit ve artralji atağı gelişti. MEFV geninde de homozigot M694V mutasyonu saptanması üzerine Ailevi Akdeniz Ateři tanısı aldı. Olgu ailevi akdeniz ateşinin nadir görülen klinik bulgularına dikkat çekmek amacıyla sunuldu.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateři, splenomegali, lenfadenopati, hipergamaglobülinemi

ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever (FMF) is a hereditary autoinflammatory disease characterized by acute attacks of fever and serosal inflammation. In untreated or inadequately treated cases, FMF is likely to cause amyloidosis that may result in mortality and morbidity. Patients usually come with a complaint of abdominal pain accompanied by febrile attacks. Nine-year-old male patient was referred to the hematology department with the indication of splenomegaly and lymphadenopathy. In tests, hypergammaglobulinemia was detected. For the last two years, he had been suffering from abdominal pain for about one or two hours a day. Orchitis and arthralgia attacks developed during monitorization. Upon identifying a homozygous M694V mutation in MEFV gene, he was diagnosed as familial Mediterranean fever. This case is presented to draw attention to rarely seen clinical manifestations of familial Mediterranean fever.

Key words: Familial Mediterranean Fever, splenomegaly, lymphadenopathy, hypergammaglobulinemia

Alındığı tarih: 24.07.2015

Kabul tarihi: 16.09.2015

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Ayřen Türedi Yıldırım, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji Servisi, Manisa
e-mail: aysen_turedi@hotmail.com

GİRİş

Ailevi Akdeniz Ateři (AAA) daha çok Yahudi, Ermeni, Türk ve Arap toplumlarında görülen, kendi

kendini sınırlayan, ateş ve serözit (peritonit, plevrit, perikardit, sinovit) atakları ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan otoinflamatuvar bir hastalıktır. Pirin proteinini kodlayan 16. kromozoma (16p13.3) lokalize

marenostriin-encoding fever (MEFV) gen mutasyonu en sık nedendir. AA tipi amiloidoz ve bununla ilişkili renal hasar, hastalığın en ağır uzun dönem komplikasyonlarından (1).

Hastalar genellikle serözitin olduğu bölgeyi ilgilendiren karın ağrısı, sırt ağrısı, göğüs ağrısı ve/veya artrite bağlı eklem ağrıları ve sıklıkla bunlara eşlik eden ateş epizodları ile başvururlar. Splenomegali, hepatomegali, irritable bağırsak sendromu gibi gastrointestinal bulgular, üveit ve sklerit gibi göz bulguları, sakroileit, febril miyalji, lenfadenopati ve aseptik menenjit gibi bulgular daha ender görülen klinik yanımsımlardır (2). Burada ender görülen klinik bulgularına dikkat çekmek amacıyla splenomegali, lenfadenopati ve hipergamaglobülinemi nedeni ile tetkik ediliren, AAA tanısı alan bir hasta sunulmaktadır.

OLGU

Dokuz yaşında erkek hasta, boyunun sağ yanında şişlik yakınması ile başvurdu. Fizik muayenesinde sağ servikalde 5x5 cm sert ağırlı kitlesi vardı. Batın muayenesinde dalak kot altında 5 cm ele geliyordu. Laboratuvar tetkiklerinde WBC: 8700/ μ l, Hb: 9,4 g/dl MCV: 61,4 fl, Plt: 285000/ μ l ve periferik yaymada atipik hücre yoktu. Ürik Asit: 3,2 mg/dl, LDH: 257 U/L, total protein: 9 g/dl, Albumin: 3,6 g/dl CRP: 16,34 mg/dl, Sedimentasyon: 115 mm/saat, Fe: 3 mcg/dl, TDBK: 285 μ g/dl, ferritin: 97 ng/ml bulundu. Kemik iliği aspirasyon yayması heterojen ve normosellülerdi, atipik hücre gözlenmedi. Boyunda şişlik yakınmasının bir yıl önce de olduğu ve antibiyotik tedavisi ile düzeldiği öğrenildi. Hastaya intravenöz seftriakson tedavisi başlandı. Abdominal renkli doppler USG de portal venöz sistem normal olarak değerlendirildi ve dalak boyutu 14 cm ölçüldü. Total protein yüksekliği, albumin globülin oranının tersine dönmesi üzerine Immunoglobulin (Ig) düzeyleri gönderildi. IgG:4040 mg/dl, IgM:164 mg/dl IgA:233 mg/dl, IgE:116 IU/ml ölçüldü. IgG subgrup düzeyleri için bir hafta sonra yine çalışılan testte Total Ig G:2980 mg/dl, IgG1:2510 mg/dl, IgG2:366 mg/dl, IgG3:348 mg/dl, IgG4:308 mg/dl olarak ölçüldü.

Dispeptik yakınmalarının da olması üzerine yapılan üst GİS endoskopisinde antral gastrit saptandı. İzleminde gün içinde kendiliğinden düzelen, bilateral testislerde ağrı ve hassasiyet geliştirdi, renkli doppler USG normaldi. Lenfadenopati gerileyen olgunun takibinde sağ dirsek ekleminde ağrısı ortaya çıktı. Fizik muayenede ekleminde kızarıklık, şişlik ve ısı artışı yoktu. Öyküsünden iki yıldır birkaç saat süren, genelde ateşin eşlik etmediği karın ağrısının devam ettiğinin öğrenilmesi, izleminde ilk defa gelişen orşit ve artralji atağının olması üzerine AAA düşünülerek, çalışılan serum amiloid A: 656 mg/dl (N:0-7 mg/dl) bulundu. MEFV geninde de homozigot M694V mutasyonu saptandı. Kolşisin 2x0.5 mg dozunda başlandı. Kısa sürede ağrıları kayboldu. Bir ay sonraki kontrolde splenomegalisinin kaybolduğu, eklem ve karın ağrılarının yinelemediği görüldü.

Tablo 1. Tell-Hashomer tanı kriterleri (5).

Major kriterler	Minör kriterler:
Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği yineleyen ateş atakları	Yineleyen ateşli ataklar
Predispozan hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması	Erizipel benzeri eritem
Sürekli kolşisin tedavisine anlamlı yanıt	Birinci derece akrabalarda AAA varlığı

kesin tanı; 2 major veya 1 major ile birlikte 2 minör kriter, olası tanı; 1 major ve 1 minör kriter

Tablo 2. Livneh ve ark.'nın önerdiği yeni kriterler (6).

Major kriterler	Minör kriterler
1-Yaygın peritonit	1-İnkomplet göğüs atakları
2-Plörit (tek taraflı) veya perikardit	2-İnkomplet artrit atakları
3-Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)	3-Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
4-Yalnızca ateş	4-Kolşisine iyi yanıt
5-İnkomplet abdominal ataklar	

Tipik ataklar: En az 3 kez yineleyen aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olması. **İnkomplet ataklar:** Vücut ısısının <38°C olması, sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta), abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması, lokalize abdominal ataklar, spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu tanı: 1 major kriter veya en az 2 minör kriter

TARTIŞMA

AAA rekürren ateş ve serözit semptomları ile karakterize bir hastalıktır. Klinik semptomları sıklığında

ve seyrinde kişisel ve etnik farklılıklar görülebilir. Bazen yüksek ateş tek bir belirti olarak görülebilirken başka bir zaman bir veya daha fazla semptom eşlik edebilir. Aynı hastada bile klinik semptomlar zaman içinde farklılık gösterebilir. Ataklar spontan olarak gelişir ve en az 12 saat boyunca devam eder ^(3,4). Hastalığın tanısında klinik bulgular, aile öyküsü ve moleküler tarama birlikte kullanılmaktadır. Tanı için değişik kriterler geliştirilmiştir. Bunlar içinde en sık kullanılanlar Tell-Hashhomer ve Livneh kriterleridir ^(5,6). Livneh kriterleri sayesinde, vücut ısısının <38°C olması, atak süresinin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta), abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması, lokalize abdominal ataklar, spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu gibi tutulumları içeren inkomplet atak kavramı da tanı kriterlerinin içine girmiş ve hastaların daha kolay ve doğru tanı alma olasılığı arttırılmıştır. Karın ağrısı hastaların %90'ında görülmekte ve 12-76 saat sürebilmektedir. Hastamızda karın ağrısı normal süreden daha kısaydı (yaklaşık 1-2 saat) ne tipik ne de inkomplet abdominal atakla uyumlu değildi. Genellikle büyük eklemleri ve alt ekstremiteleri etkileyen artralji ve artrit de yaygın görülen klinik bulgulardandır. Artrit genellikle çocuklarda %10 ile %70'i arasında görülür, hatta hastaların %10'unda tek bulgudur. Hastamızda ise spesifik eklem tutulumu dışında bir eklem tutulumu mevcuttu ve inkomplet artrit atağı ile uyumluydu. Bir diğer klinik bulgu olan orşit, çocuk ve prepubertal erkeklerde görülebilmekte hatta AAA'in ilk bulgusu olabilmektedir. Tunika vajinalisin inflamasyonu sonucu gelişen skrotal ödem ve şişlik 12-24 saatte sekel bırakmaksızın kendiliğinden iyileşmekte, bazen komplikasyon olarak testis torsiyonu gelişebilmektedir ⁽⁷⁾. Hastamızda da orşit atağı olmuş ve kendiliğinden iyileşmişti.

AAA'li hastalarda splenomegali %10-%60 arasında değişen insidanda olmak üzere, çeşitli serilerde farklı oranlarda bildirilmiştir ⁽⁸⁾. Genellikle inflamasyona sekonder reaktif bir değişiklik olarak ortaya çıkar. Ancak ender de olsa amiloid birikimin sonucu olarak ortaya çıkabilir ⁽⁹⁾. Olguların %6-14'ünde inflamatuvar yanıtı sekonder olarak periferik ve abdo-

minal lenfadenopati (LAP) de saptanmıştır. Genişlemiş mezenter lenf nodları nedeni ile laparotomiye giden olgular bildirilmiştir. Lenf nodlarına biyopsi yapıldığında nonspesifik reaktif hiperplazi gözlenir ^(10,11). Karın ağrısı ve ateşin atipik seyretmesi üzerine hastamız daha önce tanı alamamış, servikal lenfadenopati ve splenomegali nedeni ile hematoloji tarafından tetkik edilirken, izlemde artralji ve orşit gelişmesi üzerine AAA tanısından şüphelenilmişti. Splenomegalinin kolşisin tedavisi ile küçülmesi üzerine hastadaki lenfadenopati ve splenomegalinin AAA'e bağlı olduğu düşünüldü.

AAA için spesifik laboratuvar tanısı yoktur. Yüksek sedimentasyon hızı ve artmış beyaz küre sayısı hariç standart laboratuvar testleri AAA'de çok bilgi verici değildir. Fakat kriz sırasında ya da krizden hemen sonra azalmış albümin düzeyi ve artmış fibrinogen, C-reaktif protein, haptogloblin ve lipoprotein düzeyleri saptanabilir. Bir çalışmada, AAA hastalarının serumlarında Immunoglobulin (Ig) düzeyleri ölçülmüş ve IgA, IgM, IgG, ve IgD düzeyleri yüksek bulunmuştur (sırasıyla hastaların %23, %13, %17 ve %13'ünde) ⁽¹²⁾. Literatürde hiperimmunglobulin D sendromu ve AAA birlikteliğini gösteren yayınlar da vardır ^(13,14). Olgumuzda ise Ig M, Ig A ve Ig E düzeyleri yaşına göre normal sınırlarda iken, IgG düzeyi çok yüksek bulundu. Hastamızda orşit ve artralji atağı gelişmeden önce, splenomegali, lenfadenopati ve hiperimmunglobulinemi olması nedeniyle IgG4 ilişkili hastalık da düşünülmüştü. Hiperimmunglobulinemi ile giden IgG4 ilişkili hastalık, histolojik olarak IgG4 pozitif hücrelerin yoğun infiltrasyonu ve fibrozis ile karakterizedir. Tükürük ve gözyaşı bezleri, akciğer, tiroid, lenf nodları, santral sinir sistemi, aort, gastrointestinal ve ürogenital gibi tüm organ sistemleri tutulabilir ⁽¹⁵⁾. Hastamızda IgG subgruplarının tümünde yükseklik olması, izleminde de AAA'nın diğer klinik bulgularının gelişmesi üzerine IgG4 ilişkili hastalık tanısından uzaklaşıldı. IgG yüksekliğinin akut faz reaktan özelliğine bağlı olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak, AAA farklı klinik tablolarla karşımıza gelebilir. Her zaman tipik olan karın ağrısı ve

ateş gzlenmeyebilir. Bu nedenle splenomegali ve lenfadenopatisi olan hastaların ayırıcı tanısında AAA'de akılda tutulmalı ve bu hastalar AAA'nin diğer semptomları açısından da dikkatlice sorgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sađlam C, Polat A, Jones OY, Demirkaya E. Recent advances in the management of children with familial Mediterranean fever. *Int J Clin Rheumatol* 2013;8(2):233-245. <http://dx.doi.org/10.2217/ijr.13.8>
2. Sarıl İ, Birlik M, Kasifođlu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheum* 2014;1:21-33. <http://dx.doi.org/10.5152/eurjrheum.2014.006>
3. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006;26:489-96. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-005-0074-3>
4. Duzova A, Ozen S. Ailevi Akdeniz ateşinin kliniği ve tanısı. *Turkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji* 2006;2:12-20.
5. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol* 1998;27:92-97. <http://dx.doi.org/10.1080/030097498440949>
6. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-1885. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780401023>
7. Cobankara V, Kiraz S. Ailesel Akdeniz Ateři. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2000;31:310-319.
8. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:612-627. [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172\(96\)80012-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172(96)80012-6)
9. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2594-2604. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.08784.x>
10. Aharoni D, Hiller N, Hadas-Halpern I. Familial Mediterranean fever: abdominal imaging findings in 139 patients and review of the literatre. *Abdom Imaging* 2000;25:297-300. <http://dx.doi.org/10.1007/s002610000006>
11. obankara V, Balkarlı A. Ailesel Akdeniz Ateři. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2011;4(2):86-98.
12. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Mgarban A. Familial Mediterranean Fever (FMF): from diagnosis to treatment. *Sante* 2004;14(4):261-266.
13. Moussa T, Aladbe B, Taha RZ, Remmers EF, El-Shanti H, Fathalla BM. Overlap of familial Mediterranean fever and hyper-IgD syndrome in an Arabic kindred. *J Clin Immunol* 2015;35(3):249-253. <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-015-0140-x>
14. Yılmaz R, Sezer T, Esmeray H. Coexistence of Familial Mediterranean Fever and Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome in a Child. *J Clin Anal Med* 2015;6(1):120-122. <http://dx.doi.org/10.4328/JCAM.874>
15. Stone JH, Zen Y, and Deshpande V. Mechanisms of disease: IgG4-related disease. *The New England Journal of Medicine* 2012;366(6):539-551.