

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

Prof Dr Sami Hizmetli
Cumhuriyet Üniversitesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD
Romatoloji BD

*FMF otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır

*Hereditör, periyodik ateş sendromları ailesinin ilk tanımlanan ve en sık görülenidir

*Özellikle doğu Akdeniz havzasında yaşayan Yahudi, Türk, Arap ve Ermenilerde sıktır

*Ülkemizdeki prevalansı 1/400-1/1000

*70 milyonda 100000 FMF hastası

*Taşıyıcılık oranı 1/5-1/10

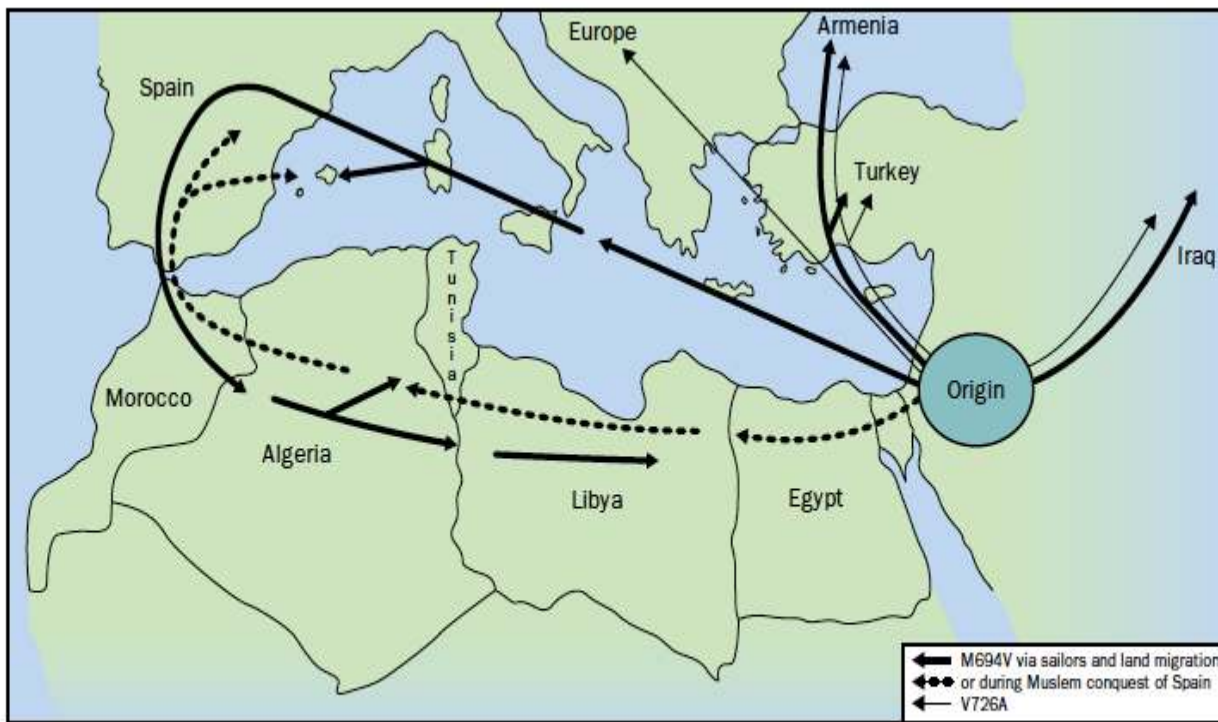
Epidemiyoloji

Yüksek riskli topluluklar

- Sefardik Yahudiler
- Ermeniler
- Türkler
- Araplar

Diğerleri

- İtalyanlar
- Yunanlılar
- Kıbrıslı Rumlar
- İspanyollar
- ...



Ancient mutations
M694V, V726A, E148Q

FMF tarihçesinde dönüm noktaları

Tarihçe

- MEFV mutasyonları 2500 yıl
- 1908'de New York'ta Janeway ve Mosenthal , 16 yaşında bir kızda tekrarlayan karın ağrısı ateş atakları
- 1945'de Siegal 5 hastalık seride benzer bulguları ayrı bir antite olarak tanımlıyor
- 1946'da Dr Abrevaya Marmaralı 'Garip bir karın sendromu' Tıp Cemiyeti Mecmuası

FMF tarihçesinde dönüm noktaları

- 1972 Boston'da Dr S.E. Goldfinger 5 hastalık seride kolşisinin işe yaradığını göstermiş. NEJM
- Goldfinger'dan daha önce 14 vakalık seride Dr Emir Özkan kolşisinin etkinliğini göstermiş. İstanbul Üniversitesi Tıp Mecmuası
- 1997'de 1. Uluslar arası AAA konferansı İsrail'de H.Yazıcı, H. Özdoğan

FMF tarihçesinde dönüm noktaları

- 1992; sorumlu genin 16. kromozomun kısa kolunda olduğunun bildirilmesi
 - Pras E. N Engl J Med 1992;326:1509-13
- 1997; MEFV geninin tanımlanması
 - The French FMF Consortium. 'Mare Nostrin'
Nat Genet 1997; 17: 25-31
 - The International FMF Consortium. 'Pyrin'
Cell 1997; 90: 797-807

FMF tarihçesinde dönüm noktaları

1945-1972 Hastalık tanımlanmış fakat tedavi?

1972-1997 Temel tedavi tanımlanmış

1997 ve sonrası

Klinik

- Prodromal belirtiler
 - Atak gelişecek bölgede rahatsızlık hissi
 - İritabilite
 - Baş dönmesi
 - İştah artışı
 - Tat almada değişiklik
- Ateş
- Peritonit
- Artrit
- Deri tutulumu
- Plörit
- Perikardit
- Tunica vaginalis tutulumu
- Uzamış febril miyalji
- Splenomegali
- Glomerülonefrit

Klinik

- İlk atak
 - 2/3 hastada 10 yaş altında
 - %90 hastada 20 yaş altında
- Atak aniden başlar ve 6-96 saat sürer
- Ataklar arasında hastalar genellikle asemptomatiktir
- Türkiye' de ortalama semptom başlama yaşı: 9,5
- Türkiye' de ortalama tanı yaşı: 16,5
- Türkiye' de ortalama tanı gecikme süresi 7 yıldır

Peritonit

- Ateşle birlikte karın ağrısı en sık bulgudur
- Akut peritonit bulguları vardır
- Ayakta batın grafisinde ileusu düşündürülen hava-sıvı seviyeleri saptanabilir
- Çoğu atak 1-3 gün içerisinde kendiliğinden düzelir
- Akut batın bulguları laparotomi ve apendektomi ile sonuçlanabilir
 - Genç hastalarda apendektomi oranı %19
 - Akut batın bulguları olanların %2' sinde kesin AAA tanısı konmuştur
- Tekrarlayıcı peritonit atakları
 - İntraabdominal ve pelvik adezyonla sonuçlanabilir
 - İntestinal obstrüksiyon, kadınlarda fertilite sorunları

Artrit

- Çoğunlukla alt ekstremite büyük eklem mono-oligoartriti Őeklinindedir
 - Kalça
 - Diz
 - Ayak bileği
- Travma ve uzun süre ayakta kalma tetikleyebilir
- Çoğu bir haftada geriler
- Çocukluk ağında daha sıktır
- Sıklıkla miyalji ve erizipel benzeri eritem eşlik edebilir
- Özellikle kalça tutulumu uzun süreli ve sekel bırakıcı olabilir

Cilt tutulumu

- Erizipel benzeri eritem en karakteristik bulgudur
 - Ateş veya artrite eşlik edebilir
 - Çoğunlukla ayak bileği çevresinde görülür
- Subkutan nodüller gelişebilir



Plörit

- Sık bulgular arasındadır
- Genellikle ateşle birlikte tek taraflı olarak görülür
 - Peritonit veya artrite eşlik edebilir
- Plevral frotman duyulabilir
- Bazı olgularda hafif plevral efüzyon gelişebilir

Perikardit

- Hastaların % 0,7-1,4'sinde perikardit bildirilmiştir
- Tek başına veya diğer bulgularla görülebilir
- Nadiren tamponat ve konstriktif perikardite neden olabilir

Diğer bulgular

•Miyalji

- Genellikle ateşe eşlik etmez
- Uyluk ve baldır kasları etkilenir
- Egzersizle şiddetlenir
- İstirahatle düzelir

•Uzamış febril miyalji

- Alt ekstremitelerde bilateral gelişir
- Çok ızdırap verici kas ağrısı ve duyarlılığı vardır
- Tedavide steroid etkilidir

•Splenomegali

- Çoğunlukla spesifik bulgu vermez
- İnflamasyonun iyi kontrol edilmediği hastalarda görülür

•Glomerülonefrit

- Persistan proteinüri nedenidir
- Yanlışlıkla amiloid nefropatisi tanısı alabilir

AAA ve amiloidoz

- Kolşisin öncesi dönem
 - Amiloid nefropati en sık ölüm nedeni
- Tanı ve uygun tedavi almayan hastalarda hala en temel sorundur
- Geç başlangıçlı hastalarda daha az görülür
- En sık böbrek etkilenir
 - GIS, KC, dalak, kalp, testis, tiroid bezi tutulabilir

Amiloidoz

- Amiloidoz gelişme riski yüksek hasta grubu
 - **AAA Fenotip I**
 - Genç yaş ve şiddetli inflamatuvar atak gösteren hastalar
 - Homozigot M694V
 - Homozigot SAA1 α/α
 - Erkek cinsiyet
 - Ailede amiloidoz varlığı
 - Artrit atakları ön planda olanlar
 - **AAA Fenotip II**
 - Amiloid gelişmiş
 - AAA aile öyküsü var
 - Tanımlanmış atak yok

Laboratuvar bulguları

- Hafif lökositoz
- Akut faz yanıtı
 - Yüksek ESR
 - Yüksek CRP
 - Yüksek fibrinojen
 - Yüksek serum amiloid A

Tanı

- AAA tanısı
 - Klinik kriterler
 - Aile öyküsü
 - Diğer olası nedenler (diğer periyodik ateş sendromları dahil) dışlanmalıdır
 - Kolşisine iyi yanıt
- Genetik inceleme şüpheli olgularda istenebilir
 - Homozigot klinik bulgusu gelişmeyen bireyler vardır
 - %30 hastada mutasyon saptanmayabilir

Ayırıcı tanı

Table 97-2 Differential Diagnosis of Periodic Fever

1. Hereditary (see Table 97-1)
2. Nonhereditary
 - a. Infectious
 - i. Hidden infectious focus (e.g., aortoenteric fistula, Caroli's disease)
 - ii. Recurrent reinfection (e.g., chronic meningococcemia, host defense defect)
 - iii. Specific infection (e.g., Whipple's disease, malaria)
 - b. Noninfectious inflammatory disorder, e.g.:
 - i. Adult-onset Still's disease
 - ii. Juvenile chronic rheumatoid arthritis
 - iii. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis
 - iv. Schnitzler syndrome
 - v. Behçet's syndrome
 - vi. Crohn's disease
 - vii. Sarcoidosis
 - viii. Extrinsic alveolitis
 - ix. Humidifier lung, polymer fume fever
 - c. Neoplastic
 - i. Lymphoma (e.g., Hodgkin's disease, angioimmunoblastic lymphoma)
 - ii. Solid tumor (e.g., pheochromocytoma, myxoma, colon carcinoma)
 - d. Vascular (e.g., recurrent pulmonary embolism)
 - e. Hypothalamic
 - f. Psychogenic periodic fever
 - g. Factitious or fraudulent

CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

AVI LIVNEH, PNINA LANGEVITZ, DEBORAH ZEMER, NURIT ZAKS, SALIM KEES, TZVI LIDAR,
AMIEL MIGDAL, SHAI PADEH, and MORDECHAI PRAS

Table 5. Criteria set for diagnosis of familial Mediterranean fever (FMF)*

Major criteria

Typical attacks

1. Peritonitis (generalized)
2. Pleuritis (unilateral) or pericarditis
3. Monoarthritis (hip, knee, ankle)
4. Fever alone

Minor criteria

1-3. Incomplete attacks involving 1 or more of the following sites:

1. Abdomen
2. Chest
3. Joint

4. Exertional leg pain

5. Favorable response to colchicine

Supportive criteria

1. Family history of FMF
2. Appropriate ethnic origin
3. Age <20 years at disease onset
- 4-7. Features of attacks
 4. Severe, requiring bed rest
 5. Spontaneous remission
 6. Symptom-free interval
 7. Transient inflammatory response, with 1 or more abnormal test result(s) for white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate, serum amyloid A, and/or fibrinogen
8. Episodic proteinuria/hematuria
9. Unproductive laparotomy or removal of white appendix
10. Consanguinity of parents

* The requirements for diagnosis of FMF are ≥ 1 major criteria, or ≥ 2 minor criteria, or 1 minor criterion plus ≥ 5 supportive criteria, or 1 minor criterion plus ≥ 4 of the first 5 supportive criteria. Typical attacks are defined as recurrent (≥ 3 of the same type), febrile (rectal temperature of 38°C or higher), and short (lasting between 12 hours and 3 days). Incomplete attacks are defined as painful and recurrent attacks that differ from typical attacks in 1 or 2 features, as follows: 1) the temperature is normal or lower than 38°C ; 2) the attacks are longer or shorter than specified (but not shorter than 6 hours or longer than a week); 3) no signs of peritonitis are recorded during the abdominal attacks; 4) the abdominal attacks are localized; 5) the arthritis is in joints other than those specified. Attacks are not counted if they do not fit the definition of either typical or incomplete attacks.

Tel Hashomer Kriterleri...

Major kriterler

Tipik ataklar

1. Peritonit (yaygın)
2. Plörezi (tek taraflı) veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Tek başına ateş

Minör kriterler

1-3 Aşağıdaki bir veya daha fazla bölgeyi içeren inkomplet ataklar

1. Karın
2. Göğüs
3. Eklem
4. Egzersiz sonrası bacak ağrısı
5. Kolşisine iyi yanıt

Destekleyici kriterler

1. AAA aile öyküsü
2. Uygun etnik köken
3. Hastalık başlangıcında yaş <20
- 4-7. atak özellikleri
 4. Şiddetli, yatak istirahati gerekir
 5. Spontan remisyon
 6. Semptomsuz aralıklar
 7. Geçici inflamatuvar yanıt
- Bir veya daha fazla anormal test
 - Beyaz küre sayısı
 - ESR
 - Serum Amiloid A
 - Fibrinojen
8. Episodik proteinüri/hematüri
9. Negatif laparotomi, beyaz appendiks çıkarılması
10. Ebeveynler arasında akrabalık

AAA Tanısı: ≥ 1 major kriter

≥ 2 minör kriter

1 minör kriter + ≥ 5 destekleyici kriter

1 minör kriter + ≥ 4 kriter; ilk 5 destekleyici kriter

Tel Hashomer Kriterleri

- **Tipik atak**

- Tekrarlayıcı;
 - ≥ 3 aynı tip atak
- Febril;
 - Rektal sıcaklık ≥ 38 C
- Kısa süreli;
 - 12 saat- 3 gün

- **İnkomplet atak**

- Ağrılı tekrarlayıcı ataklar aşağıdaki 1-2 özellikle tipik ataktan ayrılır
 1. Sıcaklık normal veya < 38 C
 2. Ataklar 6 saatten kısa bir haftadan uzun
 3. Abdominal ataklar sırasında peritonit bulgusu saptanmaz
 4. Abdominal ataklar lokalizedir
 5. Artrit diğer eklemlerde görülür

Ataklar tipik veya inkomplet tanımına uymazsa sayılmazlar

Yalçinkaya kriterleri

- **Ateş** : Aksiller sıcaklık > 38 , 6-72 sa, ≥ 3 atak
- **Karın ağrısı** : 6-72 sa, ≥ 3 atak
- **Göğüs ağrısı** : 6-72 sa, ≥ 3 atak
- **Artrit** : 6-72 sa, ≥ 3 atak, oligoartrit
- **FMF aile öyküsü**

5 kriterden 2 veya fazlası

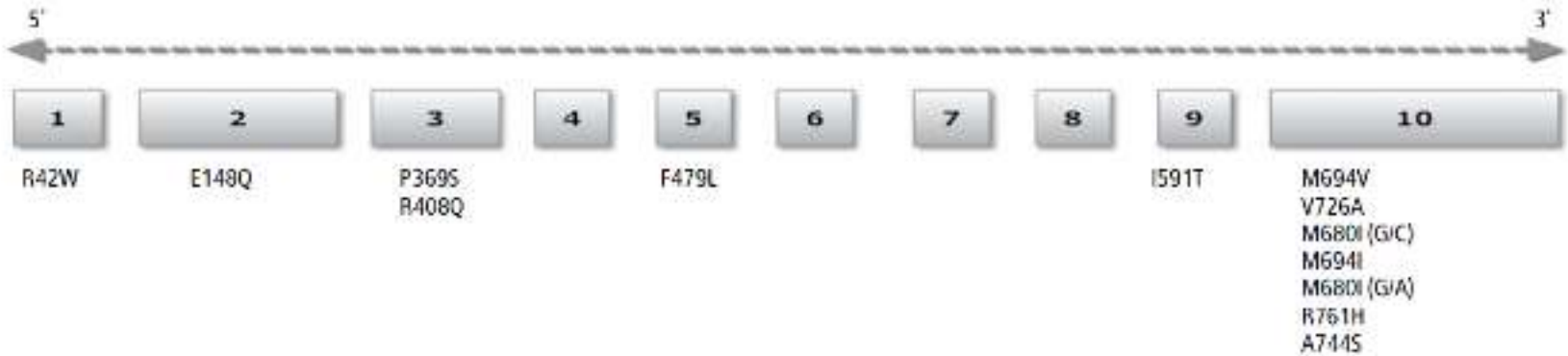
Sens: % 86.5

Spes: % 93.6

GENETİK

Eur J Rheum 2014; 1: 21-33

Sarı et al. An updated review of FMF



16. Kromozomun kısa kolundaki MEFV geni 10 ekzondan oluşuyor
Özellikle 10. ekzon mutasyonları önemliler
MEFV geni Pyrin proteinini kodluyor

Genetik test neler kazandırdı

- MEFV sonrası farkındalık arttı
- Hafif, atipik vakalar tanı alabilmeye başladı
- Genotip-Fenotip ilişkisi, riskli vakalar tanımlandı
- Patogenez anlaşıldı
- IL-1 ve inflamazomun önemi ortaya çıktı
- Yeni tedavi hedefi, IL-1 blokör tedaviler

Genetik testler sonrası...

- Taşıyıcılık oranları çok yüksek (1/5)
- MEVF mutasyon analizleri %60-84 homozigot yada birleşik heterozigot
- %12-24 tek mutasyon saptanıyor
- Bazı kaynaklara göre tüm MEFV ekzonu taransa da %20-30 vakada tek patolojik mutasyon saptanabiliyor
- %4-16 vakada ise mutasyon saptanamıyor

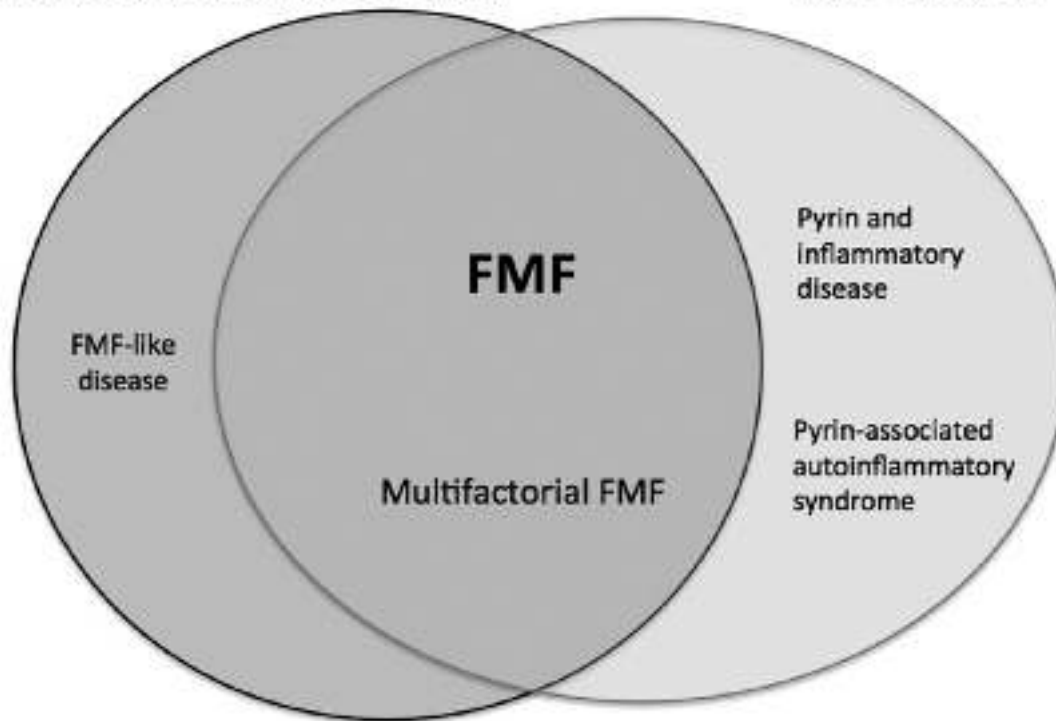
Farklı bir spektrum var

- Tipik mutasyonları taşıyan tipik atakları olanlar
- Bilindik mutasyonu olmayan ama tipik atakları olanlar
- Tipik mutasyonları taşıyan ama asemptomatik olanlar
- Bilindik mutasyonlar için taşıyıcı olan başka inflamatuvar hastalıkları olanlar

Letter to Editor Rheumatology

Familial Mediterranean Fever (FMF)

MEFV Variations

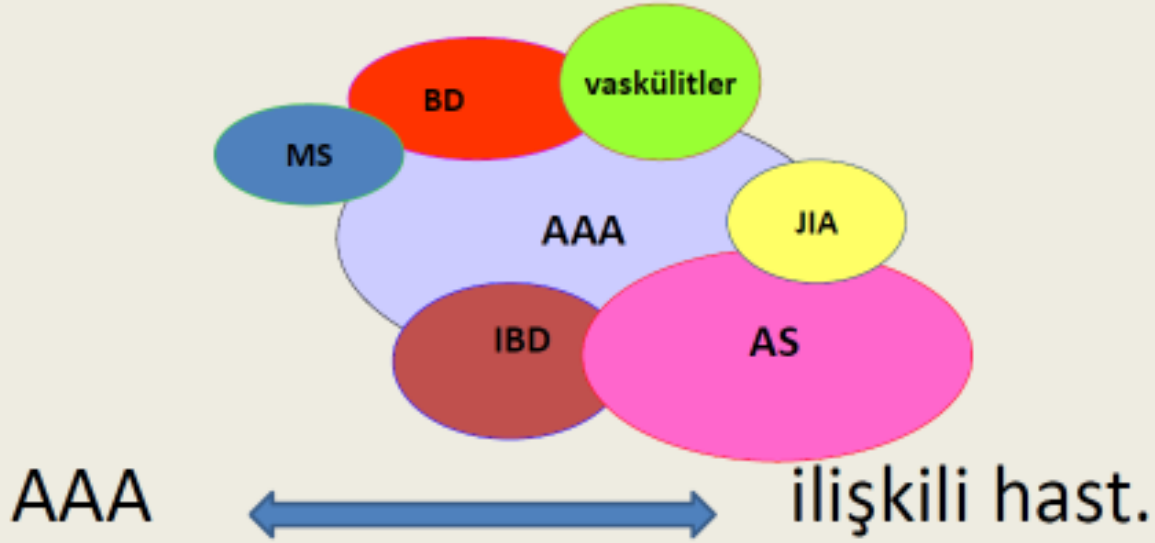


Familial Mediterranean fever phenotype and *MEFV* variations

Fig. 1. Relationship between familial Mediterranean fever (FMF) and MEFV variations.

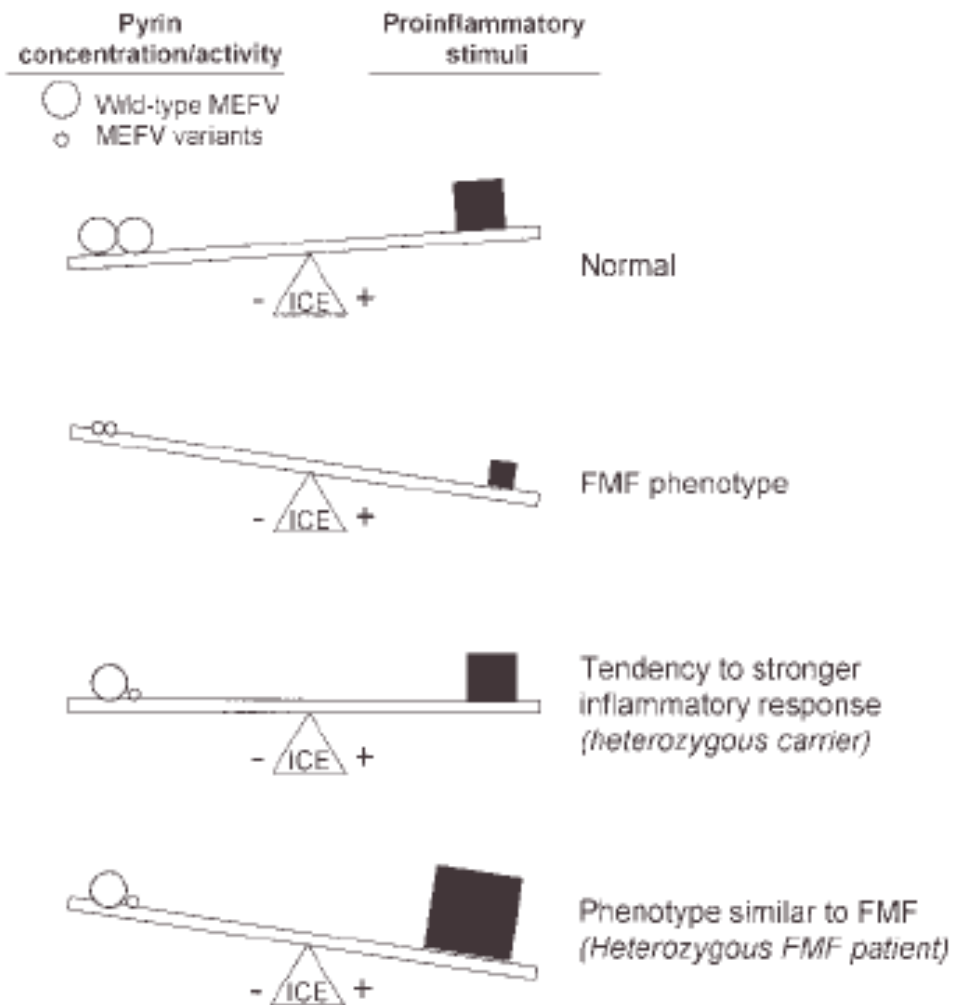
AAA ile başka bazı hastalıkların
birliktelikleri uzun zamandır bilinmekte

AAA. İlişkili hastalıklar



Pyrin neden önemli

- MEFV geni 781 aminoasit uzunluğundaki pyrin proteinini kodlar
- Pyrinin N terminalinde pyrin domaini var
- Bu domain sitokin aktivasyonunun ve apoptozun regülasyonunda önemli
- Pyrin özellikle nötrofil, eozinofil, monosit ve fibroblastlarda eksprese ediliyor
- Fibroblastlar nerede? Deri, seröz zarlar, sinovia (erizipel benzeri eritem, peritonit-plevrit, artrit)



Gul A. Clin Exp Rheum 2006; 24(2):213

- Pypin yetersiz ise küçük bir inflamatuvar uyarana bile ciddi inflamasyona neden olabilir
- Pypin inflamatuvar cevabı kontrol altında tutmamızı sağlar

TEDAVI

- **AAA'da tedavinin hedefleri**

- Atakların önlenmesi
- Akut atağın tedavisi
- Ataklar arası dönemdeki subklinik inflamasyon baskılanması
- Amiloidozun önlenmesi, gelişenlerde progresyonun önlenmesi
- AAA'ya eşlik eden diğer klinik bulguların tedavisi
- **Kolşisin tüm basamaklarda işe yarıyor!**

- **AAA tedavisine genel yaklaşım**

- Günümüzde tedavideki en etkin ajanımız kolşisin
- Tanı konulur konulmaz kolşisin başlanmalı
- Kolşisin yanıtı yok ise diğer seçenekler

Fakat...

- Henüz tam netleşmemiş olan konular var:
 - Kolşisin dozu
 - Süresi
 - Toksikite gelişince yapılacaklar
 - Özel hasta grupları (çocuklar, gebelik, laktasyon)
 - Süregelen subklinik inflamasyonda yaklaşım
 - Kolşisine yanıtızsızlık tanımı
 - Yanıtızsızlıkta ne yapılacağı...

- **Tedavinin tarihçesi**

- Geçmişte bir çok ilaç AAA tedavisinde denenmiş
- 1970 lere kadar AAA, hastaların yaklaşık yarısında amiloidozun geliştiği, amilodoz gelişenlerin %90' ının 40 yaş altında, %6' sının 6 yaş altında kaybedildiği ölümcül bir hastalıktı
- 1972' de Dr. Emir Özkan ve Dr. Goldfinger ayrı ayrı kolşisinin etkinliğini göstermeleri tedavide dönüm noktası

- Kolşisin kullanımı ile;
 - %72 iyi yanıt (<1 atak/6 ayda)
 - %15 kısmi yanıt (<1 atak/ 3 ayda)
 - %13 yanıtsızlık

- Günümüzde etkin dozda ve düzenli kolşisin ile amiloidoz gelişmediğini, ancak düzensiz kullanımda %30 hastada amiloidoz riski devam ettiğini biliyoruz

- **Kolşisin;**

- atakları önlemede
- devam eden subklinik inflamasyonu kontrolde
- Amiloidozu önlemede etkili
- Nefrotik sınırdan olmayan proteinürili hastalarda proteinüriyi azaltabilir
- Nefrotik sınırlarda proteinüri (3.5 gr/gün/1.73 metrekare) hastalarında da ilerlemeyi yavaşlatabilir, protein atılımını azaltabilir (2 mg/gün dozla).



- Kolşisin:

- Colchium autumnale'den (acı çiğdem) elde ediliyor
- Antiinflamatuvar, antimitotik, antifibrotik etkili
 - PML'lerde sitokin yapımını, nötrofillerde alfa selektin, damar endotelinde e-selektin salınımını düzenlediği,
 - Mikrotübül elongasyonunu engellediği,
 - Böylece nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücrelerin migrasyonunu, sinyal iletimini, fagositik yeteneklerini ve sekretuar özelliklerini baskıladığı düşünülüyor



Kolsin ve Colchicum Dispert ülkemizde var
0.5 mg tabletler
Colchicum Dispert biraz daha pahalı



Colchicine Opocalcium 'Fransız Kolşisini'
Eczacılar Odası aracılığıyla (3 imzalı rapor ve reçete)
Tabletleri 1mg!



- **VAKA 1:**

- 18 yaşında kadın hasta yıllardır ara ara ateş ve karın ağrısı atakları olduğunu, son yıllarda atakların sıklaştığını, amcasının oğluna ‘Akdeniz Ateşi’ tanısı konulduğunu söylüyor

- Ne yapılmalı?

- Tanı AAA → tedavi kolşisin

- Dozu?, Tedavi süresi? Kontrol aralıkları?
Takipte nelere dikkat edilmeli?

- **Kolşisin dozu**

- Oral alımda maximum konsantrasyona 30-120 dk. da ulaşır
- Yarı ömrü 10-20 saat
- Tek seferde de alınabilir ama yan etki riski artar
- Günlük doz 2-3 sefere bölünmeli
- Doz konusunda fikir birliği yok
- Erişkin maksimum 3mg/gün çocukta 2 mg/gün
- Tolerans ve hasta uyumu için 2x1 başlayıp ilk kontrolde dozu arttırmak

- **Kolşisin kullanım süresi:**

- **Genel kabul tedavinin ömür boyu olması yönünde ama...**

- Genel görüş atak dışı dönemlerde de devam eden subklinik inflamasyonun amiloidoza katkıda bulunması nedeniyle ömür boyu kullanım
 - «Atağı hissedebilen» hastalarda sadece atak öncesi kullanımdan bahseden oldukça kısıtlı çalışmalar var, ancak şu an için sürekli kullanım tartışmasız durumda.

- **Düzenli kullanım sağlanmalı**

- **Kolşisin atakları istenen düzeyde baskılamasa bile amilodozdan koruyucu etkisi nedeniyle tedaviye devam edilmelidir.**

• Kolşisin için istenmeyen etkiler:

- Bulantı, kusma, ishal (sık, doz bağımlı, düşük doz başlama, laktozsuz diyet önerilebilir)
- Lökopeni, trombositopeni
- Nadiren malabsorbsiyon (B12), alopesi, nöropati
- KC enzim ↑
- Miyopati: KC enzim ↑, CK, LDH ↑, kas güçsüzlüğü geç gelişir. EMG; miyopati, biyopsi; noninflamatuvar vakuolar dejenerasyon
- Rabdomiyoliz: kalp, KC ve böbrek yetmezliği olan hastalarda
- Kreatinin 1,5 mg/dl ↓; amilodozlu hastalarda güvenli.
- Ciddi böbrek yetmezliği (GFR<10 mL/dk); kolşisin dozu %50 ↓.
- Azospermi: yeni veriler tedavi dozlarının çok üstünde gelişebilir.

- **ilaç etkileşimleri;**

- Kolşisin yaşam boyu kullanılacağından bilgilendirme ilaç etkileşimlerinde bilgilendirme gerekir.
- Makrolidler ciddi kolşisin toksisitesine neden olabilir (sitokrom p450)
- Siprofloksasin, flukanazol, doksisisiklin, izoniazid, verapamil, diklofenak ile de nadiren benzer etki gelişebilir.
- Böbrek transplantlı hastalarda kolşisin, siklosporin toksisitesini artırabileceğinden mümkünse siklosporinsiz rejimler seçilmelidir.
- Statin ile birlikte kullanımında myopati riski artar

• Çocuklukta:

- AAA %50 10 yaşından önce başlar.
- Kolşisin çocuklukta da güvenli, büyümede (-) etki yok
- Almanya, Avusturya ve Türkiye ortak çalışması ile oluşan konsensus;
 - Tanı alır almaz kolşisin başlanmalı ve yaşam boyu devam edilmeli
 - Önerilen doz;
 - < 5 yaş 0.5 mg/gün, 5-10 yaş arası 1 mg/gün, 10 yaş üzeri 1,5 mg/gün (0,6 mg lık kullanım olan ülkelerde 0,5; 0,6 alınabilir)
 - Yüksek riskli hastalarda (renal transplantlı veya amiloidozlu) klinik gereksinimden bağımsız olarak doz yüksek tutulmalı (2 mg/güne kadar)
 - Şiddetli renal yetmezliği (GRF<10 mL/dk) doz %50 azaltılmalı (≤1mg/g) KC/renal fonksiyon bozukluğunda SAA takip edilerek doz ayarlama önerilebilir.

- **VAKA 2:**
- 24 yaşında kadın hasta
- AAA tanılı, kolşisin kullanıyor, atakları yatışmış durumda
- Hasta çocuk sahibi olmayı planlıyor
- Öneriniz?
 - Kolşisini kes
 - İlk 3 ayda kolşisini kes, sonra devam
 - Kolşisine devam
 - Kolşisin dozunu arttır

- Gebelik- laktasyonda:

- AAA' de ataklar gebelikte erken doğum riskini arttırabilir
- Kolşisin devam edenlerde bu risk artmamakta
- Kolşisinin fetal anomali geliştirdiğine dair veri yok (lenfosit kültürlerinde kromozom anomalilerine rastlanmış olsada)
- Gebelik kategorisi D; araştırmalarda insan fetüsünde risk oluşturduğuna dair kanıtlar var, ama olası yararlar ilacın kullanımını haklı kılabilir.
- Genel olarak gebede güvenli kabul edilebilir ve günümüzde **gebelikte atakları önleyen uygun dozda kullanım önerilir**
- Emzirme döneminde de devam edilmeli

- **VAKA 3:**
- AAA tanısı ile izlenen 26 yaşında erkek hasta
- Uzun zamandır atağı olmamış ama sürekli CRP yüksekliği tespit ediliyor
- CRP yüksekliği için enfeksiyon gibi diğer olası nedenler dışlanıyor
- Bir anlamı var mı? Ne yapmalı?

- **AAA'da subklinik inflamasyon:**

- AAA'da belirgin akut faz yanıtının eşlik ettiği ataklar sıklıkla kendini sınırlar
- Bazı hastalarda atak dışı dönemlerde de akut faz reaktanları ve bazı sitokinlerin yüksekliği şeklinde subklinik inflamasyonun devam ettiği gösterilmiştir
- **Bunun önemi amiloidoz gelişimine olan katkısıdır.**
- Subklinik inflamasyon anemi, splenomegali, azalmış BMD ve kalp tutulumu gibi durumlarla da ilişkilendirilmektedir
- Süregelen inflamasyon ateroskleroz için de risk faktörüdür

- **Subklinik inflamasyon için risk faktörleri**
 - MEFV mutasyonları; M694V homozigotlar
 - Serum amiloid A1 (SAA1) geninde SAA1 α/α genotipine sahip hastalar
 - Düzensiz kolşisin kullanımı (Kolşisinin subklinik inflamasyonu azaltığı gösterilmiştir)

- Ataksız dönemlerde devam eden subklinik inflamasyonu nasıl takip edebiliriz?
 - Hastalar ataksız olsa da düzenli aralıklarla akut faz proteinleri bakılmalı (özellikle crp ve serum amiloid A)
 - Bu kontrollerde proteinüri açısından da değerlendirilmeliler

- **VAKA 4:**
- 30 yaşında erkek hasta
- AAA tanılı, düzenli kolşisin kullanımına rağmen şiddetli atakları var.
- Tedavi değişikliği düşünülüyor. Öneriniz?
 - Kolşisini kes, Anti TNF başla
 - Kolşisini kes, IL-1'i hedefleyen tedavilerden başla
 - Kolşisine devam et, diğer seçeneklerden hastaya uygun olanı yanına ekle

• Kolşisine Yanıtsızlık:

- Kolşisin ile hastaların %15- 30' unda kısmi yanıt alınmakta, %5-13' ünde ise yanıt alınamamaktadır.
- Yanıtsızlığın tanımı da net değil;
 - bir yılda altıdan fazla veya 4-6 ayda üçten fazla tipik AAA atağı geçirmek, veya inkomplet ataklar varlığında ataklar arasında ESR, CRP ve SAA' dan en az ikisinin yüksek seviyede seyretmesi
 - Başka bir tanım; 2 g/gün dozda düzenli kolşisin kullanımına karşın 3 ayda birden daha sık görülen atak

- Yanıtsızlığın nedeni açık değil; genetik nedenler, emilim bozukluğu, kronik enfeksiyonlar, stres, diyet alışkanlıkları, eşlik eden spondiloartrit veya vaskülit gibi durumlar olabileceği bildirilmektedir.
- Kolşisine yeterli yanıt alınamayan hastalarda diğer ajanlar tedaviye eklenmelidir

- Kolşisin yanıtızsızlığı düşünöldüğönde;
 - ilk önce tanı gözden geçirilmeli
 - ilaç uyumu değeriendirilmeli
- Kolşisine yanıtızsız olduğu düşünölen birçok hasta aslında ilacı düzenli ve istenen dozda kullanmıyor

- **Kolşisine yanıtızsızlık durumunda;**

- Halen, kolşisine dirençli ya da tolere edemeyen hastalarda kesin alternatif tedavi bulunmamaktadır

- Bu anlamda bir çok ilaç denenmektedir.

- En umut verici grup olarak, anti-IL-1 tedaviler (Anakinra, Canakinumab, Rilanoccept)
- Anti TNF ler
- Talidomid

- **Bu yeni tedavilerden biri başlansa da hasta kolşisine devam etmeli**

IL-1'i hedefleyen tedaviler



Anakinra (Kineret) günde 1 kez subkutan uygulanır
100 mg/gün , çocuklarda 1-2 mg/kg/gün
Enjeksiyon yeri reaksiyonu en sık yan etkisi
Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu ile (Ek-1 ve Ek-2)



Canakinumab (İlaris) 2 ayda bir subkutan uygulanıyor
150 mg/8 hafta, çocuklarda 1-2 mg/kg/8 hafta
Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu yapılmalı
Öncesinde Anakinra kullanmış olması aranıyor
Hasta uyumu daha iyi ama fiyat farkı çok

- **VAKA 5:**
- 24 yaşında kadın hasta
- Akut AAA atağı ile acile başvurdu. Ertesi gün TUS' a girmesi gerekiyor
- Ne yapılabilir?

AAA atağının tedavisi:

- Atak başladıktan sonra yapılabilecekler sınırlı
- Atak başladıktan sonra analjeziklerin etkisi sınırlı
- **Yatak istirahati, analjezikler, NSAİİ verilebilir**
- **IV hidrasyon yapılabilir**
- Atak sırasında kolşisin dozunu artırmanın diyare gibi komplikasyonları artırması dışında pek bir etkisi olmaz
- **Atağın erken döneminde tek doz 40 mg metilprednizolonun plaseboya üstünlüğü bildirilmiştir**
- Sınırlı sayıda hastada IL-1 blokajının ve interferonun etkisi öne sürülmüştür

Biz ne yapıyoruz

- Öncelikle mevcut kliniğin nedeninin AAA atağı olduğu netleştirilmeli
- AAA hastaları da appandisit ve renal kolik ile başvurabilirler!
- Hastayı sakın bir ortamda istirahate almak ve yakında atağının yatışacağını söylemek
- SF ile IV hidrasyon başlamak
- Analjezik
- Atağın erken evrelerinde başvurdu ise hasta ile görüşüp 40 mg Prednol

- **VAKA 6:**
- 40 yaşında AAA tanılı erkek hasta
- Proteinüri saptanıyor
- Biyopsi ile renal amiloidoz tanısı alıyor
- Ne yapmalı?
 - Kolşisini kes, Anakinra başla
 - Steroid başla
 - Kolşisin dozunu artır
 - Kolşisin dozunu azalt

Amiloidoz geliřtiğinde:

- Amilodoz gelişen **ancak son dönem KBY' ne ilerlemeyen hastalarda (Kreatinin<1,5 mg/dl) kolşisin güvenli**. Bu hastalarda 1,5 -2 mg/gün kolşisin kullanımı ile amiloidoz progresyonu ve proteinüride azalma sağlandığı gösterilmiş. Yani kolşisini kesmeyelim.
- AAA ilişkili amiloidoz nedeniyle **ciddi böbrek yetmezliği gelişen hastalarda (GFR<10 mL/dk) kolşisin dozu azaltılmalı**
- **KBY nedeniyle transplantasyon yapılmış olan hastalarda klinik bulgular göz önüne alınmaksızın 2 mg/gün dozunda kolşisin kullanılması önerilmektedir**

- **Vaka 7:**
- 20 yaşında AAA tanılı kadın hasta
- Sağ dizde AAA' ya bağlı artrit ile başvuruyor

- Öneriniz?
 - Kolşisini arttır
 - Analjezikler, NSAİİ ekle
 - Sulfasalazin
 - MTX
 - Anti TNF

Eklem tutulumu:

- AAA' nde eklem tutulumu sıktır ve kolşisine yanıt vermeyebilir, bu durumda kolşisin dozunu artırmanın da katkısı olmayacaktır
- Eklem tutulumunda analjezik veya NSAİİ eklenmeli
- Bazen unilateral veya bilateral sakroiliit, tekrarlayan entezit, sırt ve boyun ağrısı şeklinde SpA benzeri tutulum izlenebilir. Bu durumda da NSAİİ tercih edilmeli
- Dirençli vakalarda anti TNF tedaviler de etkilidir

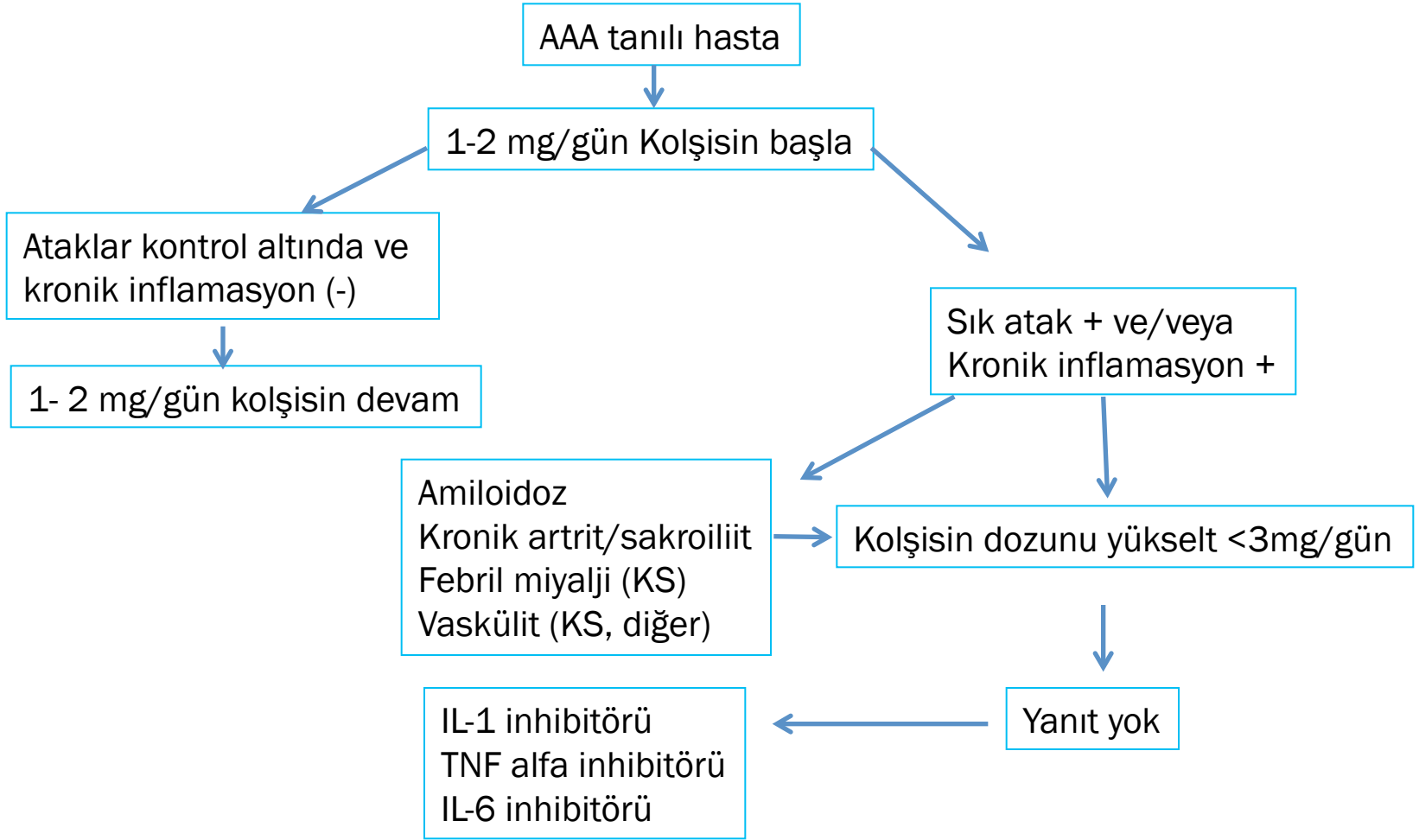
- **VAKA 8**
- 12 yaşına erkek çocuk, AAA tanılı
- 3 gündür süren ateş ve yürümeyi engelleyen oldukça şiddetli kas ağrıları ile başvuruyor.
- Tanımız;
 - Uzamış febril miyalji
 - Tedavide öneriniz?

Miyalji/ Uzamış febril miyalji:

- Miyalji; atak esnasında veya atak sonrası kısa süreli devam edebilen ve AAA' da sık karşılaşılan bir durum
- Uzamış febril miyalji; miyaljiden oldukça farklı, 6 haftaya kadar uzayabilen çok şiddetli kas ağrıları, güçsüzlük, yüksek ateş, yüksek ESR, normal CK, nonspesifik EMG bulguları ile karakterize bir tablo.
- Hipergamaglobulinemi, HSP benzeri purpurik lezyonlar izlenebilir. Bazen tablo çok şiddetli olabilir.
- Kolşisin bu tabloyu kontrol edemediğinden tedaviye **yüksek doz KS eklenmesi gerekmektedir (0,5-1 mg/kg/g).**

- **5. AAA'da HSP ve PAN:**

- AAA ile Henoch-Schonlein purpurası ve PAN sıklığı artmıştır.
- AAA ilişkili HSP'de kolşisine steroid eklenebilir
- PAN'da ise yüksek doz steroid ve siklofosfamid gerekebilir



IL-1 inhibitörleri ilk seçenek (daha çok deneyim var), eklem tutulumlarında anti TNFler ön planda tutulabilir, IL-6 inhibitörleri ile deneyim az (yanıtsızlıkta önerilebilir)

EULAR AAA TEDAVİ ÖNERİLERİ

Downloaded from <http://ard.bmj.com/> on March 22, 2016 - 1 published by group.bmj.com
ARD Online First, published on January 22, 2016 as 10.1136/annrheumdis-2015-208690

Recommendation

EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever

Seza Ozen,¹ Erkan Demirkaya,² Burak Erer,³ Avi Livneh,⁴ Eldad Ben-Chetrit,⁵ Gabriella Giancane,⁶ Huri Ozdogan,⁷ Illana Abu,⁸ Marco Gattorno,⁹ Philip N Hawkins,¹⁰ Sezin Yuce,¹¹ Tilmann Kallinich,¹² Yelda Bilginer,¹³ Daniel Kastner,¹⁴ Loreto Carmona¹⁵

Annals of Rheumatic Disease Ocak 2016

- AAA tanısı bu konuda deneyimli bir hekim tarafından konulmalı ve tedavi düzenlenmeli
- Takipler aile hekimi ve pediatrist tarafından yapılabilir
- Hasta gerekli durumlarda veya mümkünse yılda bir kez AAA açısından deneyimli hekim tarafından da değerlendirilmeli

- Tedavide amaç atakların kontrol altına alınması ve subklinik inflamasyonun baskılanması
- Kolşisin başlanmalı
- Çoğu hekim dozu düşük başlayıp hastanın toleransına göre arttırma taraftarı
- Günlük dozu tek seferde almak hasta uyumunu arttırabilir fakat diyare gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalı
- Eşlik edebilecek laktoz intoleransı durumunda süt ürünleri azaltılabilir

- 3 ayda bir crp ve SAA izlenip eşlik eden subklinik inflamasyon durumunda kolşisin dozu çocuklarda 2 mg/gün, yetişkinlerde 3 mg/güne kadar yada hastanın tolere edebildiği maksimum doza kadar arttırılmalı
- 6 ay boyunca düzenli olarak maksimum tolere edebildiği dozu aldığı halde ayda bir yada daha sık atak geçirenler dirençli kabul edilip IL-1' i hedefleyen tedavilere geçilebilir
- Eklem bulguları ön planda olanlarda Anti-TNF ler de tercih edilebilir
- Bu tedaviler sırasında da kolşisin tedavisi sürdürülmeli

- Amiloidoz AAA' nin en ciddi komplikasyonu
- Kolşisin kullanan hastaların %1.7' sinde kullanmayanlarınsa %48' inde proteinüri saptanıyor
- Aşık proteinüri saptanan hastaların %50' sinde diyaliz tedavisi gerektirecek KBY gelişiyor
- Proteinuri saptanan hastalarda kan basıncı kontrolüne dikkat edilmeli
- Amiloidoz gelişmiş olan böbrekler hipertansiyon, hipovolemi ve nefrotoksik ilaçlara karşı daha hassas

- SAA 10 mg/L nin altında tutulmaya çalışılmalı
- Kolşisin tedavisine uygun dozda devam edilmeli
- Böbrek transplantasyonu sonrası veriler iyi bu nedenle artık AAA' ne sekonder gelişen KBY' de de canlı vericiden yapılan renal transplantasyon sayısı artmakta

- Fiziksel ve emosyonel stres atakları artırabileceği için bu dönemlerde kolşisin dozu geçici olarak arttırılabilir
- Kolşisin toksisitesi ve hasta uyumu 6 ayda bir değerlendirilmeli
- Bu kontrollerde karaciğer enzimleri, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, CK ve proteinuri açısından idrar analizi bakılmalı
- Akut faz göstergeleri için ise özellikle crp ve SAA öneriliyor
- Karaciđer enzimleri üst sınırın 2 katını geçmiş ise kolşisin dozu azaltılmalı

- AAA hastalarında muhtemelen kontrolsüz inflamasyona bağlı olarak non-alkolik siroz daha sık görölüyor
- Karaciđer enzimlerindeki artışın başka nedenleri de olabileceği akılda tutulmalı
- Kolşisin terapötik aralığı dar olan bir ilaç
- Yüksek konsantrasyonlarda ciddi toksisiteye neden olabilmekte

- Yüksek doz kolşisin alındığında en sık görülen yan etkiler karın ağrısı, kusma ve diyare
- Beraberinde makrolid, statin, ketakanazol, verapamil ve siklosporin alanlara özellikle dikkat edilmeli
- Kolşisin rutin diyaliz ile yeterince uzaklaştırılmıyor
- Toksikite durumunda diyaliz için high-flux polysulfone filtreler tercih edilmeli
- Bunun dışında kolşisin toksisitesi durumunda destek tedavisi dışında pek fazla seçenek yok
- Bir vakada anti-kolşisin antikorların Fab kısımları ile iyi sonuç alınmış

- Atak sırasında düzenli aldığı kolşisin dozuna devam etmek ve NSAİİ eklemek öneriliyor
- Atak ile başvuran hasta değerlendirilirken diğer akut karın nedenleri de her zaman akılda tutulmalı
- Atak sırasında uygulanacak steroid tedavisi atak süresini kısaltabilir fakat sıklığını arttırabilir
- Yeterli veri olmasa da IL-1 tedavilerin kısa süre kullanımı da etkili olabilir

- Konsepsiyon , gebelik ve emzirme dönemlerinde kolşisin kesilmemeli
- Mevcut veriler amniosentez gerekliliğini doğrulamıyor
- Kolşisin anne sütüne geçse de bu çok az bir oranda ve bebek için bir problem oluşturmuyor
- Kolşisin erkek fertilitesi açısından da bir problem oluşturmuyor
- Azospermi, oligospermi durumunda testis amiloidozu da akılda tutulmalı

- AAA artritinde kolşisin her zaman etkili olmayabilir
- İntraartiküler tedaviler, DMARDlar ve biyolojikler gerekebilir
- Uzamış febril myaljide CK normal olabilir, EMG de spesifik bir bulgu saptanamaz
- Steroid ve NSAİİ lar kullanılır. 2 vakada IL-1' i hedefleyen tedaviler ile iyi sonuç alınmış

- 5 yıldır ataksız izlenen subklinik inflamasyon markerları negatif olan hastalarda kolşisin dozu aşamalı şekilde azaltılabilir
- Sessiz amiloidoz açısından dikkatli olunmalı
- Doz azaltılması 6 ayda bir 0.5 mg şeklinde yapılmalı ve hasta akut faz göstergeleri açısından 3 ayda bir izlenmelidir
- ‘Colchicine free remission’ ancak az sayıda hastada mümkün

- Teşekkürler...



2. SIVAS ROMATOLOJİ GÜNLERİ

27 - 29 Mayıs 2016

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

