

# Çocukluk Çağı Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarına Eşlik Edebilen Hastalıklar

## Coexistent Diseases with Familial Mediterranean Fever in Childhood

Deniz GEZGİN YILDIRIM<sup>a</sup>, Oğuz SÖYLEMEZOĞLU<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatolojisi BD, Ankara, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi BD, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET Amaç:** Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) hastalığı, tekrarlayan ateş ve serözit atakları ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. Artmış inflamasyon atakları, ek hastalıkların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Çalışmamızın amacı, pediatrik AAA hastalarına eşlik edebilen diğer hastalıkların görülme sıklığını araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Sekiz yüz elli sekiz AAA hastası içinde, eşlik eden ek hastalığı olan 90 hastanın tıbbi bilgileri, geriye dönük olarak medikal dosyalarından incelendi. Hastaların güncel yaşı, AAA tanı yaşı, cinsiyeti, klinik özellikleri, tedavileri, aile öyküsü, Mediterranean fever gen analizi, Pras aktivite skoru, eşlik eden hastalıkları ve laboratuvar tetkikleri kayıt edildi. **Bulgular:** Sekiz yüz elli sekiz AAA hastasının arasından 90 (%10,5) hastada eşlik eden ek hastalık tespit edildi. Yirmi yedi (%30) hastada immünglobulin A vaskülit (Henoch-Schönlein purpurası), 15 (%17) hastada periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve lenfadenit hastalığı, 12 (%13) hastada juvenil idiyopatik artrit, 12 (%13) hastada inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), 7 (%8) hastada AAA hastalığına ikincil sakroileit, 4 (%5) hastada Behçet hastalığı, 3 (%3) hastada astım, 3 (%3) hastada poliarteritis nodoza, 2 (%2,5) hastada Kawasaki hastalığı, 2 (%2,5) hastada kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, 1 (%1) hastada üveit, 1 (%1) hastada ürtikeryal vaskülit ve 1 (%1) hastada multipl skleroz hastalığı vardı. Yirmi sekiz (%31) hastada M694V homozigot mutasyon var iken, 30 (%33) hastada M694V heterozigot mutasyon tespit edildi. **Sonuç:** Otoinflamatuvar bir hastalık olan AAA hastalığına vaskülitler, kronik artrit ve İBH gibi diğer otoinflamatuvar ve otoimmün hastalıklar sık eşlik etmektedir. AAA hastalarının takibinde gelişebilecek ek hastalıklar açısından klinisyenler, ayrırcı tanıda bu hastalıklar açısından da dikkatli olmalıdırlar.

**ABSTRACT Objective:** Familial Mediterranean fever (FMF) is an autoinflammatory disorder characterized by recurrent fever and serositis. Increased inflammation could contribute to occur concomitant diseases. The aims of this study are to investigate the incidence of concomitant diseases with FMF. **Material and Methods:** The medical records of 90 patients with coexistence diseases among 858 FMF patients were investigated retrospectively from their medical files. The age of onset, gender, clinical features, treatments, family history, Mediterranean fever gene analysis, Pras activity score, concomitant diseases and laboratory studies of patients were recorded. **Results:** Among 858 FMF patients, additional coexistence disease was identified in 90 (10.5%) patients. Immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) was occurred in twenty seven (30%) patients, periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and lymphadenitis disease in 15 (17%), juvenile idiopathic arthritis in 12 (13%), inflammatory bowel disease (IBD) in 12 (13%), sacroiliitis associated with FMF in 7 (8%), Behçet's disease in 4 (5%), asthma in 3 (3%), polyarteritis nodosa in 3 (3%), Kawasaki disease in 2 (2.5%), chronic recurrent multifocal osteomyelitis in 2 (2.5%), uveitis in 1 (1%), urticarial vasculitis in 1 (1%) and multiple sclerosis in 1 (1%) patient. Twenty-eight (31%) patients had M694V homozygous mutation, while 30 (33%) patients had M694V heterozygous mutation. **Conclusion:** FMF which is an autoinflammatory disease is often accompanied with other autoinflammatory and autoimmune diseases such as vasculitis, chronic arthritis and IBD. Clinicians should be aware of in differential diagnosis of additional diseases that may develop in follow-up of FMF patients.

**Anahtar Kelimeler:** Ailevi akdeniz ateşi; inflamasyon; komorbidite

**Keywords:** Familial mediterranean fever; inflammation; comorbidity

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) hastalığı, tekrarlayan ateş ve serözit atakları ile karakterize, otozomal resesif geçişli, en sık izlenen otoinflamatuvar bir hastalıktır. Ataklar tipik olarak 1-3 gün arasında gerile-

mektedir. Türk, Arap, Yahudi ve Ermeni toplumlarında daha sık görülmektedir.<sup>1</sup> Hastalığın Türkiye'deki prevalansı, yaklaşık olarak 1/1.000 olarak bildirilmiştir.<sup>2,3</sup> Pysin isimli proteini kodlamakta olan

**Correspondence:** Deniz GEZGİN YILDIRIM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatolojisi BD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: gezgindeniz@gmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 10 Aug 2020

Received in revised form: 5 Oct 2020

Accepted: 5 Oct 2020

Available online: 31 Dec 2020

2146-8990 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



“Mediterranean fever (*MEFV*)” geni, 16. kromozomun kısa kolunda bulunmakta ve 10 ekzon içermektedir. *MEFV* gen mutasyonu ile inflamazom aktivasyonu olmakta, aşırı interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) üretilmekte ve bunun sonucunda inflamasyon atakları ortaya çıkmaktadır.<sup>4</sup> Hastalıkta en sık görülen mutasyonlar *M694V*, *M680I*, *V726A*, *M680I* ve *E148Q* mutasyonlarıdır. *M694V* mutasyonu, en ağır klinik fenotipe neden olmaktadır.<sup>2,5</sup>

Akut AAA ataklarında yüksek ateşe eşlik eden periton, plevra, sinoviyum ya da perikardiyumda inflamatuvar serözit meydana gelmektedir. Tekrarlayıcı ataklar, her ay olabileceği gibi yılda birkaç kez de izlenebilir.<sup>1</sup> AAA atakları sırasında laboratuvar tetkiklerinden beyaz küre düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı [erythrocyte sedimentation rate (ESR)], C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve serum amiloid A (SAA) gibi akut faz belirteçlerinde yükseklik meydana gelmektedir.<sup>6,7</sup> Ataklar arası dönemde, bu değerler normale dönmektedir. Ancak hastaların %30’unda, kolşisin tedavisi altında olmalarına rağmen ataklar arası sakin dönemde de ESR, CRP ve SAA gibi akut faz belirteçleri akut faz belirteçleri yüksek seyredebilmektedir.<sup>8</sup> Subklinik inflamasyonu olan asemptomatik hastalar ve tedavi edilmeyen olgularda gelişen en önemli komplikasyon amiloidozdur. AAA hastalığına ikincil gelişen amiloidoz, en sık böbrekleri etkilemektedir.<sup>1</sup> AAA hastalarının, yılda en az 2 kez yapılan rutin poliklinik kontrolleri sırasında hemogram, biyokimya, akut faz belirteçleri ve proteinüri açısından tam idrar tetkiki değerlendirilmektedir. Kolşisin, ucuz ve tolerasyonu iyi olan bir ilaç olup, AAA hastalarında inflamatuvar atakları ve amiloidoz gelişimini önlemektedir.<sup>9</sup> Son yıllarda hastaların tolere ettiği maksimum dozda kolşisin tedavisini en az 6 ay düzenli kullanmasına rağmen laboratuvar tetkiklerinde akut faz belirteçleri yüksek seyrediyor ya da ayda en az 1 kez ateşli inflamatuvar atakları devam ediyor ise kolşisin tedavisine ek olarak hastalara, subkütan anti-IL-1 tedavileri (anakinra, kanakinumab) uygulanmaktadır.<sup>10</sup>

Otoinflamatuvar bir hastalık olan AAA hastalarına ya da *MEFV* mutasyon taşıyıcılarına, birçok otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklar eşlik edebilmektedir.<sup>11</sup> AAA hastalarına immünglobulin A (IgA) vaskülit (Henoch-Schönlein purpurası), poliarteritis

nodoza (PAN) ve Behçet hastalığı (BH) gibi ek hastalıkların eşlik ettiği daha önce bildirilmiştir.<sup>2,12-16</sup> Bu çalışmadaki amacımız, geniş bir pediatrik AAA hasta kohortunda eşlik eden diğer hastalıkların görülme sıklığını değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### HASTALAR VE ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışmaya, 2007-2017 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Kliniğinde en az 6 aydır takip edilen 858 pediatrik AAA hastası dâhil edildi. Tüm hastalar, Türk AAA hastalığı tanı kriterlerini karşılamakta idi. Türk AAA tanı kriterlerini karşılamayan hastalar, çalışmaya dâhil edilmedi. Türk AAA tanı kriterleri, sıraladığımız 5 kriterden en az 2’sini içermelidir; ateş (en az 3 kez tekrarlayan ve 6-72 saat devam eden), karın ağrısı (en az 3 kez tekrarlayan ve 6-72 saat devam eden), göğüs ağrısı (en az 3 kez tekrarlayan ve 6-72 saat devam eden), oligoartrit (en az 3 kez tekrarlayan ve 6-72 saat devam eden) ve aile öyküsüdür.<sup>17</sup> Hastaların tıbbi bilgileri, geriye dönük olarak medikal dosyalarından incelendi. Hastaların güncel yaşı, AAA tanı yaşı, cinsiyeti, AAA klinik özellikleri, tedavileri, aile öyküsü, *MEFV* gen analizi, Pras aktivite skoru, eşlik eden hastalıkları, eşlik eden ek hastalık başlangıç yaşı, klinik bulguları ve laboratuvar özellikleri kaydedildi.<sup>18</sup> Pras aktivite skoru, AAA hastalığının ciddiyetini değerlendiren bir skorlama sistemi olup, hafif (2-5 arası skor), orta (6-10 arası skor) ve ağır (>10 skor) klinik gidişatı temsil etmekteydi.<sup>18</sup> Eşlik eden hastalıkların tanıları [juvenil idiyopatik artrit (JİA), IgA vaskülit, PAN, BH, Kawasaki hastalığı, kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit (KTMO), periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve lenfadenit (PFAPA) sendromu, multipl skleroz (MS) ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)], tanı kriterlerine göre uzman hekimler tarafından teşhis edildi.

*MEFV* gen analizi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Doku Laboratuvarında PCR çalışması ile elde edildi ve 2-3-5-10 ekzonlarındaki *A744S*, *E148Q*, *F479L*, *I640M*, *K695R*, *M680I*, *M694I*, *M694V*, *P369S*, *R761H*, *V726A* mutasyonları değerlendirildi. Kolşisin tedavisine yanıtızsızlık, hastanın en az 6 ay süre ile tolere ettiği maksimum dozda kolşisin tedavisini düzenli kullanmasına rağmen yılda

>4 atak geçirmesi olarak kabul edildi.<sup>19</sup> Kolşisin tedavisine yanıtız hastalara ek olarak anti-IL-1 (ana-kinra ya da kanakinumab) tedavisi uygulandı.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

SPSS 22 programı kullanılarak çalışmanın, istatistiksel analizleri yapıldı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD). Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) değerlendirildi. Tanımlayıcı analizlerde, normal dağılıma uymayan ve ordinal değişkenler için medyan (minimum-maksimum) değer kullanıldı. Kategorik verilerin sayı ve yüzdeleri verildi.

Çalışmanın yerel etik kurul kararı, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 13.2.2017 tarihli 12 no.lu etik kurul onayı ile alındı. Çalışmamız, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

## BULGULAR

Sekiz yüz elli sekiz pediatrik AAA hastasından 90 (%10,5)'ında ek hastalık tespit edildi. Ek hastalığı bulunan AAA hastalarının demografik özellikleri, **Tablo 1**'de özetlendi. Hastaların, AAA hastalığı medyan semptom başlangıç yaşı 6 (0,1-16) iken, AAA dışında ek hastalıklarının medyan başlangıç yaşı 5 (1-15) yılı idi. AAA hastalığı için pozitif aile öyküsü oranı %47 idi. AAA hastalığı semptomları incelendiğinde, en sık izlenen semptom ateş 80 (%89), ardından sırasıyla karın ağrısı 76 (%84), artralji 67 (%74), artrit 22 (%24), erizipel benzeri eritem 18 (%20), göğüs ağrısı 16 (%18) hastada idi. Üç (%3) hasta kolşisin tedavisine ek olarak anti-IL-1 tedavisi almaktaydı. Son vizitteki medyan kolşisin dozu, 1 (0,25-2) mg/gün idi. Hastalar, AAA hastalık şiddetine göre değerlendirildiğinde 49 (%51) hasta hafif, 36 (%38) hasta orta, 11 (%11) hasta ağır Pras aktivite skoruna sahipti.

AAA hastalarına eşlik eden ek hastalıklar, **Tablo 2**'de özetlendi. Yirmi yedi (%30) hastada IgA vaskülit, 15 (%17) hastada PFAPA, 12 (%13) hastada JİA, 12 (%13) hastada İBH, 7 (%8) hastada AAA hastalığına ikincil sakroileit, 4 (%5) hastada BH, 3 (%3) hastada astım, 3 (%3) hastada PAN, 2 (%2,5) hastada Kawasaki hastalığı, 2 (%2,5) hastada KTMO, 1 (%1)

**TABLO 1:** Ek hastalığı bulunan ailevi Akdeniz ateşi hastalarının demografik verileri.

| Değişken                                    | n (%)/medyan (minimum-maksimum)* |
|---|----------------------------------|
| <b>Cinsiyet</b>                             |                                  |
| Erkek                                       | 43 (%48)                         |
| Kız   | 47 (%52)                         |
| AAA için aile öyküsü                        | 42 (%47)                         |
| AAA semptom başlangıç yaşı                  | 6 (0,1-16)*                      |
| Ek hastalık semptom başlangıç yaşı          | 5 (1-15)*                        |
| AAA tanı yaşı                               | 8 (0,6-16)*                      |
| <b>AAA semptomları</b>                      |                                  |
| Karın ağrısı                                | 76 (%84)                         |
| Ateş  | 80 (%89)                         |
| Artralji                                    | 67 (%74)                         |
| Artrit                                      | 22 (%24)                         |
| Göğüs ağrısı                                | 16 (%18)                         |
| Erizipel benzeri eritem                     | 18 (%20)                         |
| Son vizitteki medyan kolşisin dozu (mg/gün) | 1 (0,25-2)*                      |
| Anti-IL-1 kullanan hastalar                 | 3 (%3)                           |
| Pras aktivite skoru                         | 6 (4-12)*                        |
| Hafif                                       | 49 (%51)                         |
| Orta  | 36 (%38)                         |
| Ağır  | 11 (%11)                         |

AAA: Ailevi Akdeniz ateşi; IL: İnterlökin.

Veriler, tabloda n (%) ya da medyan (minimum-maksimum)\* olarak verildi.

**TABLO 2:** Ailevi Akdeniz ateşi hastalarının ek hastalıklarının dağılımı.

| Ek hastalık                        | n=90 (%100) |
|------------------------------------|-------------|
| IgA vaskülit                       | 27 (%30)    |
| PFAPA sendromu                     | 15 (%17)    |
| JİA                                | 12 (%13)    |
| Sistemik JİA                       | 3 (%3)      |
| Oligoartiküler JİA                 | 6 (%7)      |
| Poliartiküler JİA                  | 3 (%3)      |
| İnflamatuvar bağırsak hastalığı    | 12 (%13)    |
| AAA hastalığına ikincil sakroileit | 7 (%8)      |
| Behçet hastalığı                   | 4 (%5)      |
| Kawasaki hastalığı                 | 2 (%2,5)    |
| Multipl skleroz                    | 1 (%1)      |
| Üveit                              | 1 (%1)      |
| PAN                                | 3 (%3)      |
| Astım                              | 3 (%3)      |
| Ürtikeryal vaskülit                | 1 (%1)      |
| KTMO                               | 2 (%2,5)    |

IgA: İmmünglobulin A; PFAPA: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve lenfadenit; JİA: Juvenil idiyopatik artrit; AAA: Ailevi Akdeniz ateşi; PAN: Poliarteritis nodoza; KTMO: Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit.

hastada üveit, 1 (%1) hastada ürtikeryal vaskülit ve 1 (%1) hastada MS hastalığı vardı.

Ek hastalığı olan AAA hastalarının *MEFV* mutasyon durumları Tablo 3'te özetlendi. Yirmi sekiz (%31) hastada, *M694V* homozigot mutasyon var iken, 30 (%33) hastada *M694V* heterozigot mutasyon vardı. Herhangi bir allelde *M694V* mutasyonu taşıyan hasta oranı %77,7 idi. Bir (%1) hastada, herhangi bir mutasyon saptanmadı.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, önemli sayıda pediatrik AAA hastasına eşlik eden diğer otoinflamatuar ve otoimmün hastalıklar saptandı. IgA vaskülit, PFAPA sendromu, İBH ve JİA'nın, bu hastalıklar arasında en sık olarak AAA hastalığına eşlik ettiği görüldü.

Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak AAA hastalarına eşlik eden hastalık oranını %10,5 olarak saptadık. Hem pediatrik hem de erişkin AAA hastalarını içeren geniş bir kohort çalışmasında, Tunca ve ark., bu oranı %13,8 olarak bildirmişlerdir.<sup>2</sup> Özçakar ve ark., pediatrik AAA hastalarında eşlik eden hastalık oranını %12,8 olarak saptarken; Yıldız ve ark., bu oranı %27,9; Paç Kısaarslan ve ark., %18,2; Kışla Ekinci ve ark., %17,2 olarak saptayarak, çalışmamızdan daha yüksek olarak bildirmişlerdir.<sup>13-16</sup>

AAA hastalığında *M694V* homozigot mutasyonunun, ağır klinik hastalığa neden olduğu ve kolşisin tedavisinde daha az yanıtı yol açtığı bilinmektedir.<sup>2,5</sup> Özçakar ve ark., AAA hastalığına ikincil hastalığı olan çocuk hastalarda *M694V* homozigot mutasyon oranını %44, herhangi bir allelde *M694V* mutasyon olanların oranını %62,3 olarak bildirmişlerdir.<sup>14</sup> Kohortumuzda, *M694V* homozigot mutasyona sahip hasta oranını %31, herhangi bir allelde *M694V* mutasyonu taşıyan hasta oranını %77,7 olarak saptadık. Bu sonuçlar, *M694V* mutasyonunun, AAA hastalığı ile diğer eşlik eden hastalıklar arasındaki ilişki açısından önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber Kışla Ekinci ve ark., *M694V* mutasyon taşıyıcılığı ile AAA hastalığına ek hastalık birlikteliği arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır.<sup>16</sup>

AAA hastalığı, tekrarlayan ateş ve poliserözit atakları ile seyreden otoinflamatuar bir hastalıktır.<sup>1</sup> AAA hastalarına eşlik eden otoinflamatuar ve otoimmün hastalıkların insidansında, artışın mekanizması net değildir. IgA vaskülit, AAA hastalığına en sık eşlik

**TABLO 3:** Ek hastalığı bulunan ailevi Akdeniz ateşi hastalarının Mediterranean fever (MEFV) gen analizlerinin özellikleri.

| Mutasyon tipi | n (%)    |
|---------------|----------|
| M694V/M694V   | 28 (%31) |
| M694V/-       | 30 (%33) |
| M694V/E148Q   | 4 (%5)   |
| M694V/M680I   | 5 (%6)   |
| M694V/P369S   | 1 (%1)   |
| M694V/V726A   | 2 (%2)   |
| V726A/-       | 8 (%9)   |
| E148Q/-       | 7 (%8)   |
| M680I/-       | 3 (%3)   |

eden vaskülitir.<sup>2</sup> IgA vaskülitinin toplumda görülme sıklığı %0,05-0,8 arasında değişmekte iken, AAA hastalarında IgA vaskülit görülme sıklığı %2,6-7 arasında olup, belirgin olarak yüksektir.<sup>12,20,21</sup> Çalışmamızda, bu oranı %3,1 olarak saptadık. Bu nedenle IgA vaskülit tanısı konulan hastalarda, tekrarlayan ateş ve serözit atakları sorgulanmalı, eğer takiplerinde serum akut faz belirteçleri yüksek seyrediyor ve relapslar izleniyor ise AAA hastalığından şüphe edilmeli ve araştırılmalıdır. PAN vaskülit ve AAA hastalığı birlikteliği yaklaşık %0,43-1,5 olarak bildirilmiştir.<sup>12-14</sup> Çalışmamızda, bu oran %0,34 olarak literatürden daha düşük olarak saptandı. AAA hastalarında purpurik döküntü, hipertansiyon, mononöritis multipleks, sürekli karın ağrısı gibi semptomlar geliştiğinde, PAN tanısı akılda tutulmalıdır. AAA hastalığına eşlik eden PAN hastaları ile izole PAN hastaları karşılaştırıldığında; AAA ve PAN birlikteliği olan hastalarda, PAN vaskülitinin daha erken yaşlarda ortaya çıktığı, daha iyi prognoza sahip olduğu ve daha sık perirenal hematoma ile prezente olduğu bildirilmiştir.<sup>22</sup> Ayrıca önceki çalışmalarda, IgA vaskülit ve PAN hastalarında *MEFV* mutasyonu prevalansında artış bildirilmiştir.<sup>23,24</sup> AAA hastalarına sık eşlik eden bir diğer vaskülitik hastalık, ülkemizde sık izlenen BH'dir. BH ve AAA birlikteliği, %0,4 olarak bildirilmiştir.<sup>25</sup> Kohortumuzda, sadece 4 (%0,46) hastada eşlik eden BH vardı. Erişkin dönemi vaskülit olan çocukluk çağında izlenmeyen Takayasu hastalığının, AAA ile birlikteliği bilinmektedir.<sup>26</sup> Bununla beraber çocuk AAA hastalarında, Kawasaki hastalığı da izlenebilmektedir.<sup>13</sup> Çalışmamızda, 2 AAA hastasında eşlik eden Kawasaki hastalığı izlenmiştir.

PFAPA hastalığı, erken çocukluk döneminde tekrarlayan ateş, tonsilit, servikal lenfadenit, aftöz stomatit ile seyreden otoinflamatuvar bir hastalıktır. Tekrarlayan ateş ile başvuran hastalarda, AAA hastalığı ayırıcı tanısında PFAPA hastalığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalar, tonsillektomiden fayda görmektedirler.<sup>27</sup> Tonsillektomiden fayda görmeyen, tekrarlayan ateş, kriptom tonsilit, aftöz stomatit atakları devam eden hastalarda nadir otoinflamatuvar hastalıklardan biri olan *MVK* gen mutasyonu ile meydana gelen hiperimmünglobulin D sendromu araştırılmalıdır. AAA hastalığı ve PFAPA hastalığı birlikteliği sıktır. Yıldız ve ark., bu birlikteliği %1; Kışla Ekinci ve ark., %2,4 olarak bildirmiştir.<sup>13,16</sup> Paç Kısaarslan ve ark., AAA hastalığı ve PFAPA hastalığı birlikteliğini %0,86 olarak daha düşük olarak bildirmiştir.<sup>15</sup> Çalışmamızda, 15 (%1,7) hastada eşlik eden PFAPA hastalığı vardı. Ek olarak PFAPA hastalarında, AAA hastalığı kliniği olmaksızın, *MEFV* mutasyon taşıyıcılığının daha sık olduğu bildirilmiş olup, *MEFV* mutasyon taşıyıcısı olan PFAPA hastalarının, taşıyıcı olmayan PFAPA hastaları ile karşılaştırıldığında, *MEFV* mutasyon taşıyıcısı olan PFAPA hastalarının daha hafif şiddette PFAPA klinik fenotip seyri gösterdikleri bildirilmiştir.<sup>28</sup>

AAA hastalarında, genellikle kısa sürede gerileyen, özellikle alt ekstremitelerde monoartrit atakları izlense de bazı hastalarda artrit kronikleşebilir.<sup>1</sup> AAA hastalarında sık izlenen bir diğer hastalık, JİA'dır. Literatürde, AAA hastalarına eşlik eden JİA hastalığı %3,6-6,1 olarak bildirilmiştir.<sup>13,14</sup> Çalışmamızda, bu oranı %1,4 olarak literatürden daha düşük saptadık. En sık izlediğimiz JİA alt tipi oligoartiküler JİA idi. Bununla beraber Yener ve ark., geniş bir JİA kohortunda, AAA sıklığını değerlendirmiş ve %13,7 olarak bildirmişlerdir.<sup>29</sup> Erişkin AAA hastalarına spondiloartropati eşlik etme oranı %12,9 olduğu ve bu hastalarda, anlamlı düzeyde *M694V* homozigot mutasyon varlığı bildirilmiştir.<sup>26</sup> Aydın ve ark., 17 (%2,6) pediatrik hastada ve Yıldırım ve ark., 7 (%1,7) pediatrik hastada, AAA hastalığına eşlik eden sakroileit saptamış olup, *M694V* mutasyon oranını bu hasta grubunda yüksek oranda olduğunu bildirmişlerdir.<sup>30,31</sup> Bizim 7 (%0,8) hastamızda, AAA ilişkili sakroileit vardı ve bu hastalarda *M694V* homozigot mutasyon oranı yüksekti. Bu nedenle AAA hastalarının takibinde inflamatuvar kalça ağrısı varlığında sakroileit

olabileceği akılda tutulmalı ve bu hastalar, manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile sakroileit varlığı açısından araştırılmalıdır. Bununla beraber sakroileit tanısı alan hastalarda da eşlik edebilecek AAA hastalığı varlığı sorgulanmalıdır. Çünkü bu hasta grubunda, uzun dönemde gelişebilecek amiloidoz gibi komplikasyonları önlemede kolşisin tedavisinin başlanması kritiktir.

AAA hastalarında, İBH birlikteliği normal topluma göre daha sıktır.<sup>32</sup> Önceki çalışmalarda, İBH ve AAA hastalığı birlikteliği %0,2-1,45 olarak bildirilmiştir.<sup>13-16</sup> Bu nedenle standart tedavilere cevap vermeyen İBH hastalarında, AAA hastalığı araştırılmalıdır.<sup>13</sup> Çalışmamızda, 12 (%1,4) AAA hastasında eşlik eden İBH hastalığı vardı ve bu hastaların 9'u *M694V* homozigot mutasyona sahipti.

KTMO, tekrarlayan osteomyelit atakları ile karakterize otoinflamatuvar bir kemik hastalığıdır. Dünyada KTMO hastalığının farkındalığı arttıkça, literatürde bildirilen olgu sayısı da artmaktadır. KTMO hastalığına palmoplantar püstüloz, çölyak hastalığı, psöriyazis ve İBH gibi inflamatuvar hastalıklar sık eşlik etmektedir. KTMO ve AAA hastalığı birlikteliği, literatürde olgu sunumları şeklindedir.<sup>33</sup> Paç Kısaarslan ve ark., 7 AAA hastasında eş zamanlı KTMO birlikteliği ve bu hastaların tümünde *M694V* homozigot mutasyon varlığını bildirmişlerdir.<sup>15</sup> Çalışma grubumuzda, 2 hastada ek olarak KTMO hastalığı vardı. Literatürde, AAA hastalığında MS hastalığının birlikteliğinin sık olduğu ve anti-IL-1 tedavisinden fayda gördükleri bildirilmiştir.<sup>34</sup> Kohortumuzda da sadece 1 hastada MS hastalığı mevcuttu. Cilt patolojilerinden psöriyazis hastalığı insidansının AAA hastaları arasında daha yüksek olduğu bildirilmiş olup, kohortumuzda AAA hastalığına eşlik eden psöriyazis hastası yoktu.<sup>35,36</sup>

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcıları retrospektif karakterde oluşu, tek merkezli bir çalışma olması ve karşılaştırma yapılabilecek sağlıklı bir kontrol grubu bulunmayışıdır. Ancak geniş bir zaman dilimini kapsayan geniş bir hasta popülasyonunun değerlendirilmiş olması, çalışmamızı güçlü kılmaktadır. Bunun yanında çok-merkezli, farklı etnik kökende hastaları kapsayan, daha çok sayıda hasta içeren ileri dönemdeki yapılacak çalışmalar, AAA hastalığına eşlik eden hastalıklar açısından daha çok bilgi verebilecektir.

## SONUÇ

Sonuç olarak AAA hastalığında otoimmün ve otoinflamatuar birçok hastalık, normal popülasyona göre daha sık izlenmektedir. AAA hastalarının takibinde gelişebilecek ek hastalıklar açısından klinisyenler dikkatli olmalı, erken tanı ve tedavi uygulanmalıdır.

### Teşekkür

Çalışmaya katılan hastalarımız ve ailelerine teşekkür ediyoruz.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,

gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

## KAYNAKLAR

- Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet. 1998;351(9103):659-64.[Crossref] [PubMed]
- Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al; Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore). 2005;84(1):1-11.[Crossref] [PubMed]
- Soylemezoglu O, Kandur Y, Gonen S, Düzova A, Özçakar ZB, Fidan K, et al. Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies in a sample Turkish population. Clin Exp Rheumatol. 2016;34(6 Suppl 102):97-100.[PubMed]
- French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet. 1997;17(1):25-31.[Crossref] [PubMed]
- Toutou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet. 2001;9(7):473-83.[Crossref] [PubMed]
- Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. Neth J Med. 2007;65(9):318-24.[PubMed]
- Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. Rheumatology (Oxford). 2006;45(6):746-50.[Crossref] [PubMed]
- Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(2):105-12.[Crossref] [PubMed]
- Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. Semin Arthritis Rheum. 1998;28(1):48-59.[Crossref] [PubMed]
- El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):224.[Crossref] [PubMed] [PMC]
- Cattan D. MEFV mutation carriers and diseases other than familial Mediterranean fever: proved and non-proved associations; putative biological advantage. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2005;4(1):105-12.[Crossref] [PubMed]
- Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Calışkan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. J Rheumatol. 1997;24(2):323-7.[PubMed]
- Yildiz M, Adrovic A, Tasdemir E, Baba-Zada K, Aydın M, Koker O, et al. Evaluation of co-existing diseases in children with familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2020;40(1):57-64.[Crossref] [PubMed]
- Özçakar ZB, Çakar N, Uncu N, Çelikel BA, Yalcinkaya F. Familial Mediterranean fever-associated diseases in children. QJM. 2017;110(5):287-90.[PubMed]
- Paç Kisaarslan A, Özdemir Çiçek S, Şahin N, Taşkın SN, Poyrazoğlu H, Gündüz Z, et al. [Diseases accompanying familial Mediterranean fever: a single-centre experience]. Bozok Med J. 2020;10(2):105-10.[Link]
- Kişla Ekinci RM, Balci S, Ufuk Altıntaş D, Yılmaz M. The influence of concomitant disorders on disease severity of familial Mediterranean fever in children. Arch Rheumatol. 2017;33(3):282-7.[Crossref] [PubMed] [PMC]
- Yalcinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatology (Oxford). 2009;48(4):395-8.[Crossref] [PubMed]
- Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. Am J Med Genet. 1998;75(2):216-9.[Crossref] [PubMed]
- Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016;75(4):644-51.[Crossref] [PubMed]
- Michet CJ. Epidemiology of vasculitis. Rheum Dis Clin North Am. 1990;16(2):261-8.[PubMed]
- Tekin M, Yalcinkaya F, Tümer N, Cakar N, Koçak H, Ozkaya N, et al. Familial Mediterranean fever--renal involvement by diseases other than amyloid. Nephrol Dial Transplant. 1999;14(2):475-9.[Crossref] [PubMed]
- Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M, et al. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? Semin Arthritis Rheum. 2001;30(4):281-7.[Crossref] [PubMed]
- Yalcinkaya F, Ozçakar ZB, Kasapçapur O, Oztürk A, Akar N, Bakkaloğlu A, et al. Prevalence of the MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodosa. J Pediatr. 2007;151(6):675-8.[Crossref] [PubMed]
- Ozçakar ZB, Yalcinkaya F, Cakar N, Acar B, Kasapçapur O, Uğüten D, et al. MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schönlein purpura. J Rheumatol. 2008;35(12):2427-9.[Crossref] [PubMed]

25. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behçet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29(5):286-95. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Atas N, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Sari A, Bilge NSY, et al. Familial Mediterranean fever is associated with a wide spectrum of inflammatory disorders: results from a large cohort study. *Rheumatol Int.* 2020;40(1):41-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Gaggiano C, Rigante D, Sota J, Grosso S, Cantarini L. Treatment options for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children and adults: a narrative review. *Clin Rheumatol.* 2019;38(1):11-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, et al. The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40(5):467-72. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Yener GO, Tekin ZE, Girişgen İ, Çetin EN, Akdağ B, Yüksel S. Juvenile idiopathic arthritis in a center in the Western Anatolia region in Turkey. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(2):157-65. [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
30. Aydın F, Özçakar ZB, Çakar N, Çelikel E, Uncu N, Çelikel Acar B, et al. Sacroiliitis in children with familial Mediterranean fever. *J Clin Rheumatol.* 2019;25(2):69-73. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. Yıldırım DG, Fidan HK, Gönen S, Söylemezoğlu O. Sacroiliitis associated with familial Mediterranean fever in childhood: a case series and review of literature. *Turk J Pediatr.* 2020;62(2):175-81. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Cattan D, Notarnicola C, Molinari N, Toutou I. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet.* 2000;355(9201):378-9. Erratum in: *Lancet* 2000;355(9208):1020. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Lee JJY, Stimec J, Cameron B, Laxer RM. Concurrent chronic recurrent multifocal osteomyelitis and familial Mediterranean fever. A case report. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(6 Suppl 115):151. [\[PubMed\]](#)
34. Ozdogan H, Ugurlu S, Uygungölu U, Tutuncu M, Gul A, Akman G, et al. The efficacy of anti-IL-1 treatment in three patients with coexisting familial Mediterranean fever and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;45:102332. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Barut K, Guler M, Sezen M, Kasapçopur O. Increased frequency of psoriasis in the families of the children with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(6 Suppl 102):S137. [\[PubMed\]](#)
36. Erden A, Batu ED, Seyhoğlu E, Sari A, Sönmez HE, Armagan B, et al. Increased psoriasis frequency in patients with familial Mediterranean fever. *Ups J Med Sci.* 2018;123(1):57-61. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)