

# Etanercept ile Tedavi Edilen Ailesel Akdeniz Ateşi ile İlişkili Spondilartropati

## Etanercept Treatment in Familial Mediterranean Fever Accompanied by Ankylosing Spondylitis: Case Report

Ömür Damla YİNİLMEZ SANMAK,<sup>a</sup>  
Nilgün MESÇİ,<sup>a</sup>  
Duygu GELER KÜLCÜ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,  
Haydarpaşa Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 13.07.2015  
Kabul Tarihi/Accepted: 06.06.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Ömür Damla YİNİLMEZ SANMAK  
Haydarpaşa Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,  
İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
omur.damla@hotmail.com,

**ÖZET** Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, peritonit, artrit ve plörit atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli polisistemik bir hastalıktır. Hastalarda periferik eklemlerin etkilendiği artrit dışında %7 oranında seronegatif spondilartropati (Spa) görülebilir. Kolşisin tedavisi AAA atak tedavisinde ve profilaksisinde iyi bir tedavi seçeneğidir. Ancak hastaların %10-15'inde kolşisine yanıt yetersiz kalmaktadır. Diğer yandan, eşlik eden Spa durumunda başka tedavi rejimlerinin de tedaviye eklenmesi gerekebilmektedir. Son yıllarda kolşisin tedavisine dirençli AAA hastalarında biyolojik ajan (antitümör nekrozis faktör alfa (anti-TNF- $\alpha$ )) tedavisinin etkililiği ile ilgili yayınlar çıkmaya başlamıştır. Bu çalışmada, anti-TNF- $\alpha$  (etanercept) ile tedavi ettiğimiz kolşisine dirençli AAA ile ilişkili Spa olgusunu sunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Ailesel Akdeniz ateşi; spondilartropatiler; tümör nekroze edici faktör-alfa

**ABSTRACT** Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive poly-systemic disease that is recurrent, self-limiting and characterized with fever, peritonitis, arthritis and pleuritic episodes. Seronegative spondyloarthropathy (Spa) might accompany to FMF in 7% of patients. Colchicine treatment is a good therapy option in FMF management. However, 10-15% of patients may have insufficient response to colchicine. In recent years, there are reports suggesting effectiveness of biological agent treatment in FMF cases resistant to colchicines. On the other hand, addition of different therapy regiments into management of the disease might be required in case of accompanying Spa. In this case report, we aimed to present a FMF case that is accompanied by, Spa resistant to colchicine and treated with etanercept.

**Key Words:** Familial Mediterranean fever; spondylarthropathies; tumor necrosis factor-alpha

**Türkiye Klinikleri J Case Rep 2016;24(3):248-52**

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), herediter periyodik ateş sendromları içinde yer alan otozomal geçişli otoinflamatuar bir hastalıktır. Hastalık sıklıkla Ashkenazi olmayan Yahudi, Ermeni, Arap ve Türkler'de görülmektedir. Tekrarlayan ve kendini sınırlayan, ateş ile birlikte peritonit, artrit ve plörit atakları ile karakterizedir. Artrit atakları zaman zaman bir hafta kadar devam etmekle birlikte sıklıkla 24-72 saat sürmektedir. AAA'da artrit insidansı etnik gruplar arasında oldukça değişkendir. M694V mutasyonunun iki kopyasını taşıyanlarda artrit riski artmaktadır. Ayrıca bu mutasyonun popülasyon sıklığına paralel artrit oluşumu gösterilmiştir. AAA artriti ilk olarak çocuklukta ortaya çıkmaktadır. Akut artrit sık-

doi: 10.5336/caserep.2015-47096

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

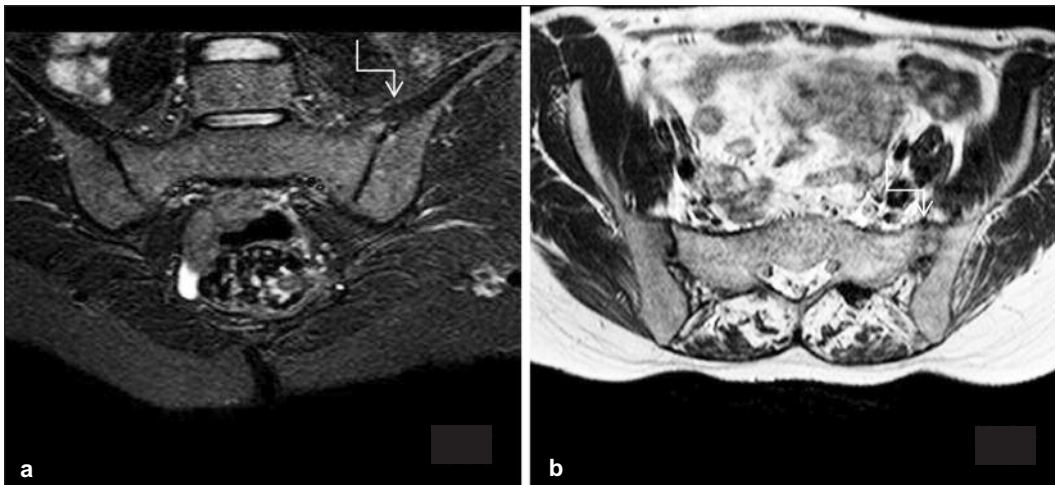
lıkla monoartiküler tarzdadır, en sık kalça, diz ve ayak bileği gibi alt ekstremitenin büyük eklemlerini etkilemektedir. Poliartiküler simetrik form ya da oligoartiküler asimetrik form daha az sıklıkta görülmektedir.<sup>1</sup> Hastalarda eklem destrüksiyonu olmamakla birlikte eklem tutulumu uzun sürebilmektedir. AAA'daki uzun süren periferik eklem veya spinal tutulumlar ankilozan spondilit de dâhil spondilartropati (Spa)'lerin kliniğine benzeyebilmektedir.<sup>2</sup> Langevitz ve ark., Sefarik Yahudilerden 3000 AAA hastasında seronegatif Spa'yı araştırmışlardır.<sup>3</sup> On bir hastada sakroiliit saptanmış ve sıklığı da %0,4 olarak bildirilmiştir. AAA hastalarında kolşisin profilaksisinden veya HLA B27 pozitifliğinden bağımsız sakroiliit riski artmaktadır.<sup>4</sup> AAA'nın başlıca tedavisi kolşisindir, ancak hastaların bir kısmında kolşisin tedavisine yeterli yanıt alınamamaktadır.<sup>5</sup> Bu durumlarda çok fazla seçenek olmamakla birlikte, AAA'da sitokin paternleri de göz önünde bulundurularak, hem profilaksi hem de akut ataklar açısından tümör nekrozis faktör (TNF) blokerleri denenmektedir. Bu çalışmada, TNF-alfa (TNF- $\alpha$ ) blokeri (etanercept) ile başarılı bir şekilde tedavi edilen, sakroiliit ile birliktelik gösteren HLA B27 negatifliği bulunan AAA tanılı olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Otuz altı yaşındaki kadın olgu, her iki ayak bileğinde ağrı, şişlik, bel ağrısı ve sağ kalçada ağrı, karın

ağrısı ve ateş atakları şikâyetleri ile polikliniğimize başvurdu. Olgunun şikâyetleri uzun süredir devam etmekte idi. Öz geçmişinde altı yaşında iken her iki ayak bileğinde ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı şikâyetleri olan olguya juvenil romatoid artrit tanısıyla nonsteroidal antiinflatuar ilaç başlanmış, bir yıl sonra eklem ağrıları ve şişlikleri, karın ağrısı ve ateş atakları olması üzerine AAA tanısı konulup kolşisin başlanmış. Olgunun fizik muayenesinde bel hareketleri öne ve lateral fleksiyonda ağrılı ve kısıtlı, Schöber testi 3 cm, sağ kalçada fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyon [flexion, abduction, external rotation (FABER)] testi ve fleksiyon, addüksiyon, internal rotasyon (FADIR) testi pozitif idi, sağ ayak bileğinde 10 derece dorsifleksiyon kısıtlılığı bulundu. Her iki taraf sakroiliak eklemde derin palpasyonla ağrı ve hassasiyet mevcuttu. Mennel testi negatif idi. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] skoru 5,7 olarak hesaplandı. Çekilen sakroiliak eklem bilgisayarlı tomografi (BT) ve kontrastlı sakroiliak eklem manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de bilateral sakroiliak eklemde daralma, subkondral skleroz artımı ve bilateral sakroiliit olarak yorumlandı (Resim 1a, b).

Laboratuvar tetkiklerinde HLA B27 (-), M694V/M694V homozigot (+). Sedimentasyon hızı 10 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 0,85 mg/dL



**RESİM 1: a)** STIR sekansı: Sol sakroiliak eklem aralığında daralma, sakral ve iliak kemiklerin yüzeylerinde ödem ile uyumlu sinyal değişiklikleri, **b)** T2W ağırlıklı sekans: Sol sakroiliak eklem süperiorda eklem aralığında daralma, inflamatuvar süreçle uyumlu görünüm, eşlik eden skleroz, iliak kemik ekleme bakan yüzde hafif düzensizlik.

idi. Rektal biyopside amiloid saptanmadı. Kolonoskopi raporu sigmoid kolonda aftöz lezyonlar olarak belirtildi. Olgu inflamatuvar barsak hastalığı açısından sorgulandığında kronik ishal, tenesme, melena saptanmadı. Gaitada gizli kan (-) idi. 2013 yılında verilen kontrol kolonoskopi raporunda terminal ileumda ödem saptandı. Gastroenteroloji ile yapılan konsültasyon sonucunda inflamatuvar barsak hastalığı dışlandı. Düzenli 1,5 mg/gün kolşisin alan olguya sülfasalazin 2 g/gün, prednizolon 10 mg/gün eklendi. Bu tedaviler sırasında olgunun laboratuvar değerleri CRP: 2,32 mg/dL (0-0,8 mg/dL), sedimentasyon hızı 16 mm/saat (0-15 mm/saat), lökosit sayısı (WBC): 11,3 K/uL (4-10,2 K/uL), nötrofil sayısı (NEU): 7,68 K/uL (2-7 K/uL) olarak değerlendirildi. Üç ay sonunda olgunun karın ağrısı ataklarında ve şiddetinde azalma gözlenirken (üç atak/yıl), bel ağrısı ve eklem şikâyetlerinde gerileme gözlenmedi. BASDAI skoru 5,2 olarak hesaplandı. Üç ay sonunda tedaviye TNF- $\alpha$  blokeri (etanercept) 50 mg/hafta subkütan eklendi. Etanercept tedavisi sonrası üçüncü ayda olgunun atak sıklığında ve atak şiddetinde azalma gözlemlendi. Üç ay sonunda laboratuvar değerleri CRP: 0,82 mg/dL, sedimentasyon hızı: 11 mm/saat, WBC: 7,49 (K/uL), NEU: 2,7(K/uL) olarak değerlendirildi. Olgunun bel ağrısı ve eklem şikâyetleri gerilerken, BASDAI skoru da 3,2 birimlik bir düşüş saptandı.

## TARTIŞMA

Anti-TNF- $\alpha$  ajan (etanercept) ile tedavi ettiğimiz Spa ile birliktelik gösteren AAA hastası olan olgumuzda, anti-TNF- $\alpha$  ajanı olgu tarafından iyi tolere edilebildi ve yeterli yanıt alındı.

AAA'da yaklaşık olarak %70-75 hastada eklem tutulumu görülmektedir. Artrit atağı yedi güne kadar uzayabilmekle birlikte, sıklıkla 24-72 saat içinde eklem hasarına neden olmadan sonlanmaktadır. Hastaların %5'inde ise özellikle kalça ve dizde olmak üzere daha uzun süren eklem tutulumu gözlenebilmektedir.<sup>6</sup>

AAA hastalarında bilinen tek etkin ilaç kolşisindir.<sup>5</sup> 1972'de Goldfinger 5 hastada ve Özkan ve ark. 14 hastada kolşisin tedavisi ile elde ettikleri

olumlu sonuçları yayınlamışlardır.<sup>6,7</sup> Bu tarihten sonra kolşisin, AAA tedavisinde temel ilaç olmuştur. Hastaların %10-15'i ise kolşisine yanıtız olarak değerlendirilmiştir.<sup>5</sup> Kolşisine yanıtızlıkta birçok mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlar arasında kolşisinin gastrointestinal emiliminin hastalar arasında farklı olması, aşırı yan etki profili, hücre içi transport defekti (*ABCBI* gen polimorfizmi), kolşisinin diğer ilaçlarla etkileşerek hızlı elimine olması, M694V homozigotizite sayılabilir. AAA patogenezinde TNF- $\alpha$ 'nın rolünün aydınlatılması ile birlikte kolşisine yanıtız hastalarda TNF- $\alpha$  blokerleri denenebilir.<sup>8</sup> Oral kolşisine yanıt vermeyen hastalarda anti TNF- $\alpha$  ajanların kullanımı konusunda sınırlı sayıda vaka bildirilmiştir.

*MEFV* (Mediterranean fever) geni pirin proteinini kodlamaktadır. Pirin, AAA hastalarında inflamasyondan sorumlu ana mediyatördür. Pirin proteininin görevi nötrofil aktivasyonunu baskılayarak inflamasyonu inhibe etmektir. *MEFV* genindeki herhangi bir mutasyon, pirin proteininin antiinflamatuvar etkisini engellemektedir.<sup>9</sup>

Sitokin düzeyleri ile yapılan çalışmalarda AAA'nın akut atakları boyunca veya ataklardan sonra interlökin-6 (IL-6), IL-10, serum soluble IL-2 reseptör ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde artış saptanmıştır. Bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- $\alpha$  hem hipotalamustaki ateş merkezini uyararak hem de IL-1 yapımını artırarak pirojen etki, polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisi, vasküler permeabilite artışı, direkt ya da indirekt olarak başta IL-6 olmak üzere diğer sitokinlerin ekspresyonunu uyarmaktadır. Nötrofillerde bulunan marenosttrin/pirin proteini kaspaz 1 aktivitesini, proinflamatuvar sitokinlerden TNF- $\alpha$ 'ya benzer şekilde IL-1 beta ( $\beta$ )'nın sentezini artırmaktadır. TNF- $\alpha$ 'nın AAA ataklarında kritik bir role sahip olduğu düşünülmektedir.<sup>10</sup>

AAA tanılı Türk hastalarında sakroiliit sıklığı %7 olarak saptanmıştır. *MEFV* mutasyonu ve HLA B27 pozitifliği sakroiliit ile ilişkili değerlendirilmiştir. Hastaların %47'sinde HLA B27 pozitifliği saptanmıştır.<sup>11</sup> Langevitz ve ark. yaptıkları

geniş çalışmada, 3.000 AAA hastasının 11'inde Spa saptanmışlardır.<sup>3</sup> Bu 11 hastanın hepsinde de HLA B27 negatif saptanmıştır. Sakroiliit ile birliktelik gösteren AAA hastalarında *MEFV* gen mutasyon sıklığı da %93,7'dir. *MEFV* gen mutasyonu artrit, amiloidoz, intraabdominal operasyon oranı gibi karakteristik fenotipik özelliklerini belirlemektedir. *MEFV* gen mutasyonu HLA B27 ile birlikte olsun ya da olmasın, sakroiliitin sıklığını ve Spa'nın şiddetini artırmaktadır. HLA B27 pozitifliğinin ve/veya *MEFV* gen mutasyonunun sakroiliit ve diğer Spa'larda rol aldığı düşünülmektedir.<sup>11</sup>

Öz göçmen ve ark. tarafından sunulan üç hastada, spondilit ile birliktelik gösteren HLA B27 pozitif AAA hastalarında kolşisin yanıtızsızlığı nedeni ile anti TNF- $\alpha$  tedavisi başlanmıştır.<sup>12</sup> Crohn hastalığı ve amiloidozla birliktelik gösteren AAA tanılı bir hastada kolşisin tedavisine yanıtızsızlık nedeni ile infliksimab başlanmış, üç yıl sonunda yanıt azalması nedeni ile adalimumab tedavisine geçilmiştir. AAA tanılı diğer hastalarda kolşisin tedavisine yanıtızsızlık nedeni ile etanercept başlanmış, altı ay sonunda yanıtızsızlık nedeni ile infliksimab tedavisine geçilmiştir. Hastalar tedaviye yanıt açısından akut faz reaktanları, atak sıklığı, bel ağrısı ve BASDAI skoru ile değerlendirilmişlerdir.<sup>12</sup> Özgöçmen ve ark.nın hastalarından farklı olarak, bizim olgumuzda etanercept tedavisinin başlangıcından iki yıl sonra tedaviye yanıtızsızlık gelişmemiş olup, BASDAI skoru, atak sayısı, bel ve eklem ağrısı ve akut faz reaktanları açısından olgu remisyonadadır. Bilgen ve ark., kronik artrit

veya sakroiliit ile birliktelik gösteren, kolşisine dirençli 10 AAA hastasına farklı TNF- $\alpha$  blokeri tedavisi uygulamışlardır.<sup>13</sup> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası şiş/hassas eklem sayısı, BASDAI skoru, akut faz reaktanları ile tedaviye yanıtını değerlendirmişlerdir. TNF- $\alpha$  blokeri tedavisi sonrası üç hastada atak sıklığı azalmış, yedi hastada atak tekrarı görülmemiş, hastaların tümünün akut faz reaktanlarında ve BASDAI skorunda düşüş saptanmıştır.<sup>13</sup> Nakamura ve ark., kolşisin tedavisine dirençli bir AAA hastasına metotreksat ile kombine infliksimab tedavisi vermiş, bir yıl sonunda hastanın atak sıklığında azalma gözlemişlerdir.<sup>14</sup> Bizim olgumuzda etanercept tedavisinin üçüncü ayında atak sıklığı ve şiddetinde azalma, BASDAI skoru ve akut faz reaktanlarında remisyon sağlanmıştır. Akgül ve ark., kolşisin tedavisine yanıtızsız ya da kolşisini tolere edemeyen AAA hastalarında TNF- $\alpha$  blokeri tedavisinin etkililiği ve güvenilirliğini göstermiş, iyi bir alternatif tedavi olduğunu belirtmişlerdir.<sup>15</sup>

Özetle, AAA hastalarında sakroiliit varlığı veya Spa birlikteliği görülebilmektedir. Bu hastalarda etnik gruplara göre de farklı olmakla birlikte HLA B27 pozitifliği saptanabilmektedir. AAA hastalarında zaman zaman atak şiddetinde, sıklığında ve bel ağrısında kolşisine yetersiz yanıt veya direnç gözlenebilmektedir. Bu durumlarda TNF- $\alpha$ 'nın inflamasyondaki rolü düşünülerek anti TNF- $\alpha$  ajanlar denenebilir. Bu çalışmada, kolşisine yanıtızsız sakroiliit ile birliktelik gösteren HLA B27 negatif AAA olgusu etanercept ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351(9103):659-64.
2. Incel NA, Saracoglu M, Erdem HR. Seronegative spondyloarthropathy of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2003;23(1):41-3.
3. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27(2):67-72.
4. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med* 1974;291(18):934-7.
5. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum* 2001;44(6):1416-9.
6. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287(25):1302.
7. Özkan E, Okur O, Ekmekçi A, Özcan R, Tağ T. [A new approach to the treatment of periodic fever]. *Med Bull Istanbul* 1972;5(1):44-9.
8. Söylemezoglu O, Arga M, Fidan K, Gonen S, Emeksiz HC, Hasanoglu E, et al. Unresponsiveness to colchicine therapy in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V mutation. *J Rheumatol* 2010;37(1):182-9.
9. Kastner DL. FMF: The genetics of inflammation. *Hosp Prac* 1998;33(1):131-46.
10. Celebi Kobak A, Kobak S, Kabasakal Y, Akarca US. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2007;26(6):908-10.
11. Kaşifoğlu T, Calişir C, Cansu DU, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2009;28(1):41-6.
12. Ozgocmen S, Akgul O. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2011;21(6):684-90.
13. Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, Kiraz S, Kalyoncu U, Karadag O, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. *J Clin Rheumatol* 2011;17(7):358-62.
14. Nakamura A, Matsuda M, Tazawa K, Shimajima Y, Ikeda S. Successful treatment with infliximab and low-dose methotrexate in a Japanese patient with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 2007;46(15):1247-9.
15. Akgul O, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. Efficacy and safety of biologic treatments in Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Sci* 2013;346(2):137-41.