

*AMILOİDOZ GELİŞEN BİR JUVENİL ARTRİT VE AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLGUSU: OLGU SUNUMU

Hüseyin ELİK¹ Cem ERÇALIK² Figen YILMAZ¹ Jülide ÖNCÜ¹ Gülgün DURLANIK¹
Beril DOĞU¹ Tülay ERÇALIK¹ Ahmet ÜŞEN¹ Banu KURAN¹

¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, TR-34371 İstanbul, TÜRKİYE
²İstanbul AREL Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksekokulu Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, TR-34537 İstanbul, TÜRKİYE

* Bu olgu 11. Türk Romatoloji Sempozyumunda poster olarak sunulmuştur.

ÖZET

AA amiloidoz, kronik inflamatuvar hastalıklardaki amiloidoz türüdür. Günümüzde en sık nedeni romatizmal hastalıklardır. Amiloidoz, Romatoid artrit (RA) % 3-6, Ailevi Akdeniz Ateşinde (AAA) % 11-13, İnflamatuar Barsak Hastalığında %1-3 oranında saptanmıştır. Burada AAA ve Juvenil İdiopatik Artrit (JİA) olan amiloidozlu bir olgunun tedavisi güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Amiloidoz, ailevi akdeniz ateşi, juvenil idiyopatik artrit

JUVENILE ARTHRITIS AND FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER CONCOMITANT WITH AMYLOIDOSIS: A CASE REPORT

ABSTRACT

AA amyloidosis is a form of amyloidosis encountered in chronic inflammatory diseases. At the present time, its most common cause is rheumatic diseases. The incidence of amyloidosis is % 3- 6 in Rheumatoid arthritis, 11%-13% in the Familial Mediterranean fever and % 1- 3 in inflammatory bowel disease. In this report, the treatment of FMF and juvenile idiopathic arthritis concomitant with amyloidosis was discussed with current literature.

Keywords: *Amyloidosis, familial mediterranean fever, juvenile idiopathic arthritis.*

GİRİŞ

AA amiloidozu kronik inflamasyonu olan durumların yada tüberküloz veya subakut bakteriyel endokardit gibi kronik enfeksiyonların hemen hepsiyle ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da AA amiloidozu muhtemelen antiinflamatuvar ve antimikrobiyal tedavilerdeki gelişmeler nedeniyle bu hastalığa sahip hastaların %1'inden azında ortaya çıkacak şekilde nadir hale gelmiştir. Yine de Finlandiya'da AA amiloidozu RA'li hastalarda görülen nefrotik sendromun en sık görülen sebebi olarak bildirilmiştir. AA amiloidozu Türkiye ve Orta Doğu'da AAA ile ilişkili olarak daha yaygın görülür (10).

OLGU

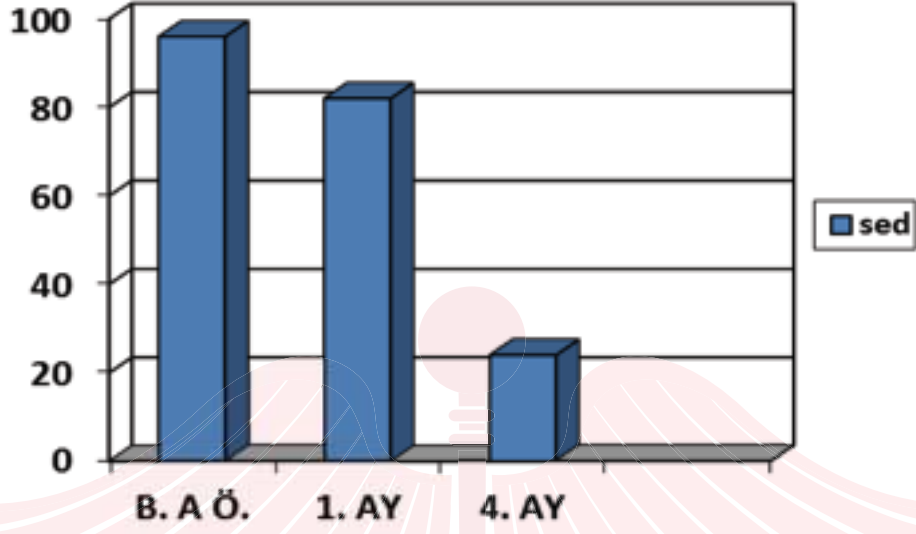
Yirmidört yaşında erkek hasta 8 yıl önce Romatoloji polikliniğimize başvurdu. Onbir yıl önce JİA, 9 yıl önce AAA tanıları almıştı. Hasta Metotreksat SC 20mg/hafta, prednizolon 7.5mg/ gün, Sulfasalazin 2g/gün ve Kolşisin 3x 0.5mg/gün kullanıyordu. Fizik muayenede aktif artrit bulgusu saptanmadı. Her iki diz ve ayak bileklerinde ağrı ve şişlik tarifliyen hasta ayrıca iki yıldır ayda 1-2 gün devam eden karın ağrısı, zaman zaman ateş ve kas ağrısı tarifliyordu. AAA gen analizi sonucu M694V Heterozigot pozitif idi. Pelvis grafisinde bilateral sakroileit (RESİM-1) mevcuttu. Başvuru sırasında aktif artrit yoktu. Hasta 2008 yılına kadar belirgin hastalık aktivitesi olmadan takip edilmişti. Kolşisin tedavisi eklendikten sonra AAA atağı bildirmedi. Hastanın semptomları 2008 yılından itibaren Diklofenak sodyum 150 mg/gün kullanımı ile baskılanabilmişti. 2011 yılında Metotreksat ve Prednizon kullanımı sonlandırılan hastanın tedavisi Sulfasalazin, İndometazin ve Kolşisin ile devam edilmişti. 2012 yılında tam idrar tahlilinde ++ proteinüri saptanması üzerine istenen 24 saatlik idrar protein tetkikinde 2253 mg/gün proteinüri saptandı. Amiloidoz ön tanısıyla nefrolojiye konsulte edildi. Renal biyopsi yapılan hastada amiloidoz saptandı ve Ramipril 5mg 1x1/gün başlandı. Tarafımızdan Etanercept başlanmadan önce Sulfasalazin 500mg 2x2/gün, Kolşisin 0.5mg 3x1/gün ve İndometazin 25mg 3x1/gün ile takipteydi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 85mm/h, CRP: 72,6 mg/L, ALP: 110 U/L, SGOT: 20U/L, SGPT: 11 U/L, Albumin: 4,5 g/dl, WBC: 9,43x10³/mm³, PLT: 3,93x10⁵/mm³, Hgb: 13,4 g/dL, ANA: negatif, RF: 10,7 IU/ mL, anti-CCP: negatif, HLA B27: sınırdan pozitif idi. HLA B27 PCR: pozitif saptandı. Hastanın kullanmakta olduğu nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve sulfasalazin kesildi. PPD: 20 mm saptanan hastaya INH profilaksisi başlandı. Etanercept 25 mg 2x1 SC/ hafta başlandı. Etanercept 25 mg 2x1/ hafta SC 3 ay kullanımıyla akut faz reaktanları geriledi. ESH: 20 mm/h, CRP:6 mg/dl olarak bulundu; Hastanın NSAİİ kullanma ihtiyacı kalmadı. Ancak proteinüride gerileme olmadı. Son tetkiklerinde 4596mg/gün proteinüri, CRP: 3.5mg/L, ESH:33mm/h saptandı. Hastanın takibi devam etmekte olup proteinüride stabilizasyon veya gerileme olmaması durumunda etanercept tedavisi kesilerek infliksimab tedavisine geçiş planlandı.

TARTIŞMA

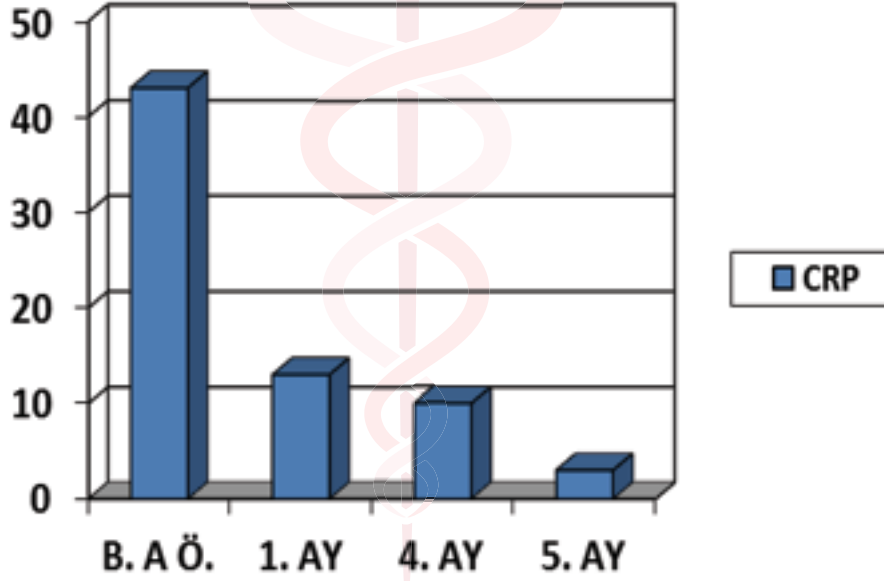
Ailevi Akdeniz Ateşi, bilinen herediter periyodik ateş sendromları arasında en iyi tanımlanmış ve en yaygın olanıdır. AAA tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş; göğüs, karın, eklem ağrısı atakları ile karakterize genetik geçişli multisistemik bir hastalıktır. Bu bulgular sinovyum ve seröz membranların inflamasyonuna bağlıdır. Bu hastalık literatürde benign paroksizmal peritonit, periyodik peritonit, tekrarlayıcı poliserozit, tekrarlayıcı herediter poliserozit ve periyodik hastalık gibi çok sayıda değişik adlarla tanımlanmıştır. Olgumuza AAA tanısı 15 yaşında iken dış merkezde konmuş olup kliniğimize kolşisin 1,5 mg/gün kullanıyorken başvurdu. Hastanın 2 yıldır nonspesifik karın ağrısı şikayeti ve nadiren olan ve karın ağrısına eşlik etmeyen subfebril ateşi mevcut idi. AAA'nin 2 farklı fenotipi vardır; sıklıkla çocukluk ve adolesan çağda başlayan peritonit, sinovit, plöritin kısa süreli febril epizodları fenotip I olarak, kendini başlıca nefropati ile gösteren AA tipi amiloid tablosu ise fenotip II olarak bilinmektedir (5). Olgumuz daha çok fenotip II'ye uymaktaydı. Eşlik eden JİA hastamızda AA amiloidoz gelişimine katkıda bulunan risk faktörü idi.



Resim 1. Bilateral sakroileit.



Grafik 1: Biyolojik ajan öncesi ve sonrası ESH değerleri.



Grafik 2: Biyolojik ajan öncesi ve sonrası CRP değerleri.

Juvenil İdiyopatik Artrit seyrinde amiloidoz gelişimi görülebilmektedir. Yapılan bir araştırmada JIA'li 20 çocuk renal açıdan 21 ay süre ile takip edilmiş ve bir hastada renal amiloidoz saptanmıştır (3). Juvenil İdiyopatik Artritte özellikle AAA' nin sık görüldüğü bölgelerde MEFV mutasyonunun allel frekansının %19.7 olabileceği bildirilmiştir ve ANA negatif erkek cinsiyette sıklığın daha fazla olduğu bildirilmiştir (1). Bizim olgumuzda ANA negatif olup AAA' nin sık görüldüğü coğrafyada yaşamaktadır.

Juvenil İdiyopatik Artrit ile AAA birlikteliği nadir görülmektedir. Literatürde sınırlı sayıda olgu bildirilmiş ve bu olgularda MEFV mutasyonu olup hepsinde prognoz kötüdür (9).

AA amiloidozunda birikimler AL amiloidozuna göre daha sınırlı olup çoğu zaman böbreklerde başlar. Serum Amiloid A (SAA) proteini karaciğerde sentezlenen bir akut faz apoproteindir. Fibril oluşumunu genellikle SAA'nın kronik olarak artışına yol açan, yıllardır süre gelen inflamatuvar bir hastalık başlatır. AA amiloidoz gelişimini önlemek için kronik hastalıkların etkin bir şekilde tedavi edilmesi en önemli basamaktır. Gelişen amiloidozun tedavisinde çok etkin bir ilaç yoktur. Olgumuz Metotreksat, sulfasalazin, prednizolon ve kolşisin kullanmasına rağmen amiloidoz gelişmiş ve Etanercept tedavisi başlanmıştır. Etanerceptin 6 aylık kullanımı ile hastamızda ESH ve CRP değerlerinde tama yakın düzelme sağlandı (grafik 1, 2). Ancak proteinüriyi geriletmede bu süreçte etkisi olmadı. Başlangıçta proteinüride artış saptandı ancak kontrollerde tedavi öncesi değerlere döndü.

Romatizmal hastalıklara bağlı gelişen AA amiloidoz tedavisinde anti-tümör nekroz faktör ajanları (anti-TNF), IL-1 ve IL-6 antagonistleri yer almaktadır. Anti-TNF ajanlardan infliksimab ve etanercept kullanımı JİA ve AAA hastalarında önerilmiştir. İnfliksimab ile yapılan çalışmalar etanercepte göre daha fazla olmakla beraber etkinlik açısından iki ilacın da renal amiloidoz üzerine olumlu etkileri bulunmuştur. Tocilizumabın AA amiloidozda özellikle gastrointestinal (GİS) tutulum üzerine etkileri belirgin olup proteinürinin azaltılması yönünde de olumlu etkileri vardır (8). Miguel ve arkadaşlarının bildirdiği sistemik JİA nedeniyle nefrotik sendrom gelişen bir hastada tocilizumab tedavisi ile SAA seviyesinde belirgin azalma ve amiloidoz tablosunda gerileme saptanmıştır (2). Bizim olgumuzda etanercept tedavisi ile romatizmal yakınmalarda ve akut faz reaktanlarında belirgin gerileme saptanmıştır ancak proteinüride gerileme olmaması nedeniyle infliksimab tedavisine geçiş planlanmıştır.

SONUÇ

AA amiloidozunun romatizmal hastalıklara sekonder olarak gelişebildiği ve hastaların tam idrar tetkikini de içeren rutin kontrollerinin düzenli aralıklarla yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır. Amiloidoz geliştikten sonra ise nefroloji uzmanı ile birlikte uygun anti sitokin tedavi düzenlenmelidir.

KAYNAKÇA

1. Comak E, Dogan CS, Akman S, Koyun M, Gokceoglu AU, Keser I. MEFV gene mutations in Turkish children with juvenile idiopathic arthritis. *European Journal of Pediatrics*. August 2013; 172(8): 1061-67.
2. De La Torre M, Arboleya L, Pozo S, Pinto J, Velasco J. Rapid and sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in a patient with nephrotic syndrome secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis-related amyloidosis. *NDT Plus* (2011) 4: 178-80.
3. Düşünel R, Dursun İ, Gündüz Z, Poyrazoğlu M. H, Gürgöze M.K, Koç. A, R. Anarat. Juvenil idiyomatik artritli çocuklarda böbrek fonksiyonları. *Erciyes Tıp Dergisi* 2007; 29(1): 25-30.
4. Faik RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med*. 1997; 337(13): 898-09.
5. Gilgil E, Arman Mİ. Ailesel Akdeniz Ateşi. In: Göksoy T. (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. Antalya: Yüce Yayım 2002: 59; 711-9.
6. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, Dikman SH, Meyers S, Heimann T, Gumaste V, Werther JL, Janowitz HD. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine* 1992; 71(5): 261-70.
7. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, M. Hakala. Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38(6): 499-03.
8. Nagihara K, Kagawa S, Kishida Y, Arimitsu j. Anti-Cytokine Therapy for AA Amyloidosis. In: Feng D. Editor. *Amyloidosis*. ISBN 978-953-51-1100-9, Published: June 12, 2013.
9. Rozenbaum M, Rosner I. Severe outcome of juvenile idiopathic arthritis associated with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; Jul-Aug; 22(4 Suppl 34): 75-8.
10. Seldin D.C, Skinner M. Amiloidoz. In: Fauci A.S, editor. *Harrison Romatoloji*. 2th ed. İstanbul, CN: Nobel Tıp Kitapevi Tic. Ltd. Şti; 2013.
11. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nation wide multi center study. *Medicine*. 2005; 84(1):1-11.