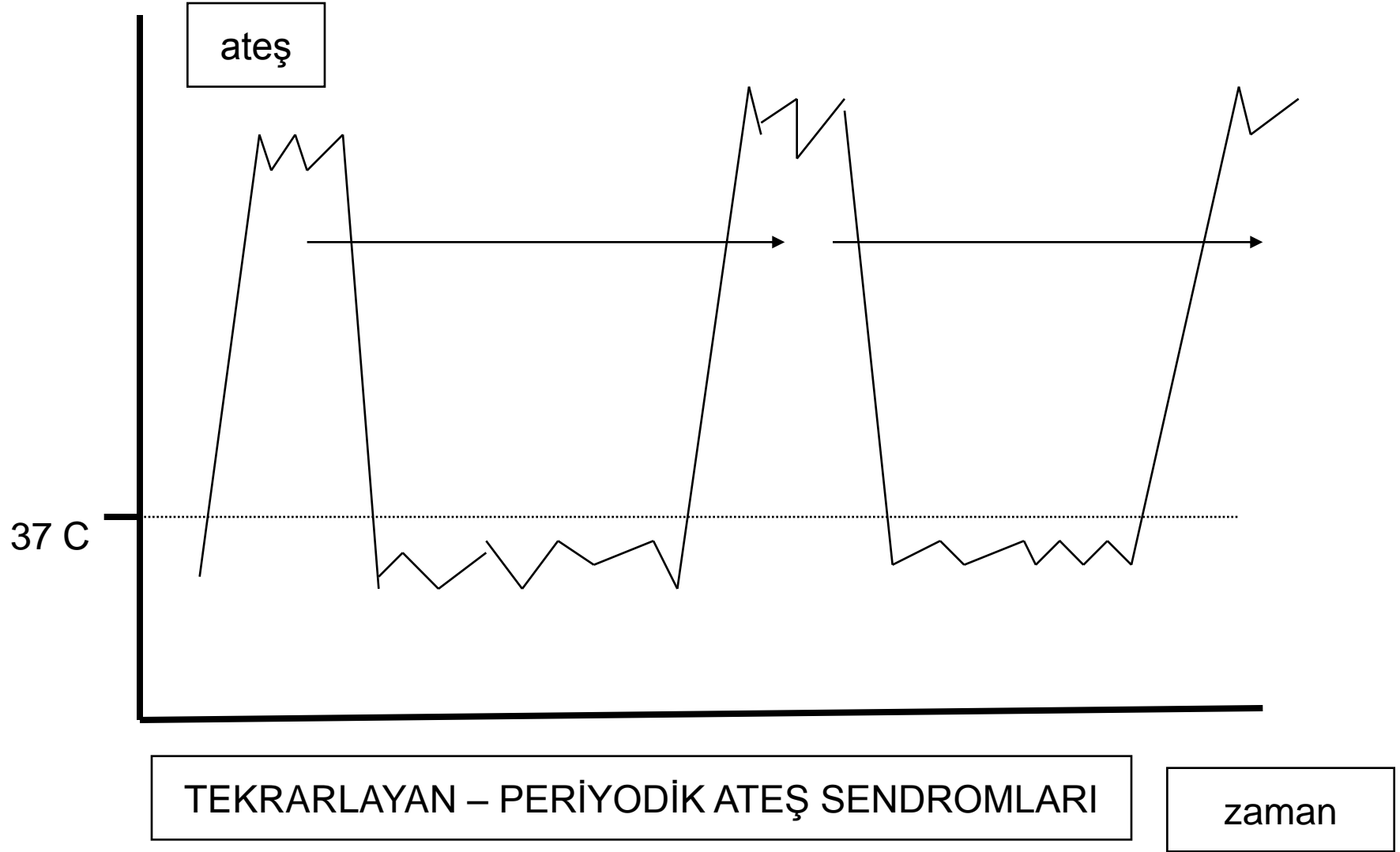


ÇOCUKLARDA PERİYODİK ATEŞ SENDROMLARI



Dr.Emin Ünüvar
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim
Dalı

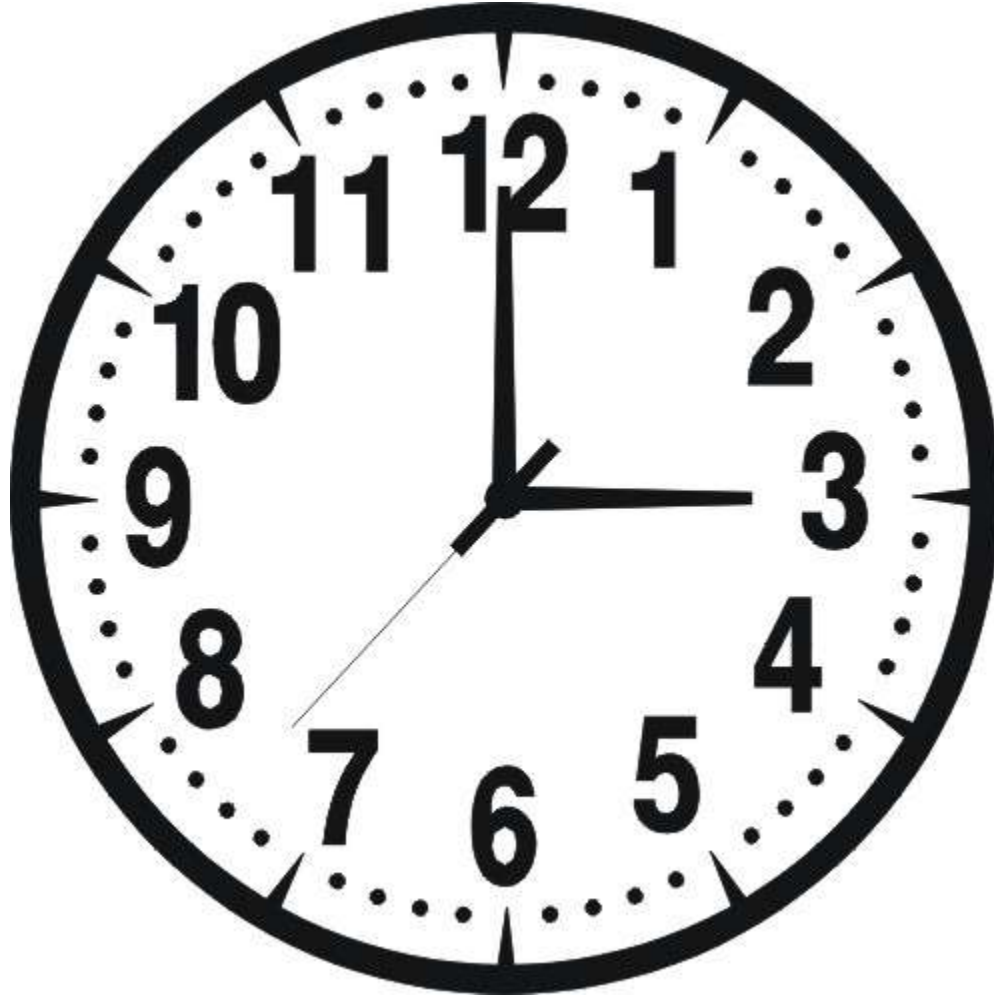
eminu@istanbul.edu.tr



Tekrarlayan ateşler

- Enfeksiyon hastalıkları
- Romatolojik hastalıklar
- Otoimmün hastalıklar
- İmmün yetersizlikler
- Maligniteler

- Sonra ...



TEKRARLAYAN
ATEŞ
(REKÜRREN)

PERİYODİK
ATEŞ

Periyodik Ateş

- Tanım Periyodik ? Rekürren ?
 - Son 6 ayda, en az 3 atak, en az 10 gün ara
- Hastalık tanımı nedir?
 - Tekrarlayan
 - Enfeksiyonların dışlanabildiği
 - Otoantikorların negatif olduğu
 - Herediter olan
- Hastalıklardır.

Hangileri ?

- FMF
- PFAPA sendromu
- Siklik nütropeni
- Hiper IgD sendromu
- TRAPS
- Kriyoprinopatiler
- Diğerleri

Patogenez

- Patogenez ? Bazıları biliniyor
- Herediter >>> genlerimiz
- Otoantikorlar negatif
- Kültürler negatif , ancak
- Otoinflamasyon
- “self” immunité bozukluğu
- “immun yetersizlik?”

Klinik özellikler

- Multidisipliner, her hekim görebilir
- Çocukların hastalığı <10yaş
- Kronik tekrarlayan seyirli
- Ateş epizodları, düzenli veya düzensiz
- Kültürler negatif
- Otoantikorlar negatif
- Otoinflamasyon

- Aile öyküsü
- Bölgesel özellikler epidemiyoloji
- Ateşli ve ateşsiz dönemler



AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF)

Ülkemizde en sık görülen OR hastalık

Hastalık sıklığı 1/1000

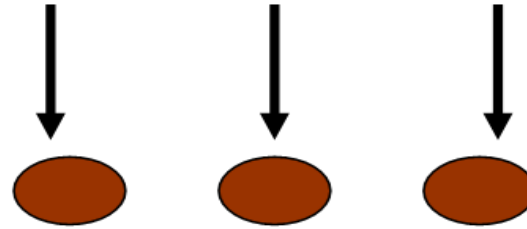
Taşıyıcılık sıklığı 1/6

**MEFV GEN
MUTASYONU**

↓
DEFEKTİLİ PYRİN

**İNFLMASYONUN
BASKILANMASINDA
YETERSİZLİK
C5a inhibitör eksikliği**

AŞIRI İNFLAMASYON YANITI



Hepatosit-Monosit-Fibroblast



SERUM AMİLOİD A

SAA

(10-1000 KAT ARTIŞ)

YIKILIM

AMİLOİD

DOKULARDA HÜCRE DIŞI BİRİKİM

ORGAN FONKSİYONLARINDA BOZULMA

ATEŞ %95

38-40 C

12 saat ile 96 saat sürebilir.

Major bir kriterdir.

Ateş düşürücülere sınırlı yanıt verir.

KARIN AĞRISI %75-90

En önemli klinik bulgulardan

Bir kadrandan başlar ve tüm karına yayılır

Kusma, ishal, hematüri olabilir

Periton irritasyonu bulguları vardır

Sıklıkla ateş eşlik eder

Analjeziklere kısmen yanıtı

Eklem bulguları, artrit: %75

%27-75 sıklığında

Alt ekstremitte eklemleri daha sık

Eritem eklem yüzeyinde görülebilir

Kalıcı sekel bırakmaz

Tekrarlayabilir

Deri: %25

Bacak ön yüzünde,

Ayak bileğinde veya ayak sırtında

Deriden kabarık tek taraflı, sıcak hassas,

Keskin sınırlı kırmızı plaklarla seyreden

Erizipel olarak adlandırılan döküntülerdir.

Genelde 2-3 gün içinde kendiliğinden geriler.

- Diğer,
 - Göğüs ağrısı %40
 - Sadece ateş %25
 - Nadir <%1-5
 - Orşit, skrotal ödem
 - Orbita çevresinde ödem
 - Miyosit
 - Perikardit
 - Tekrarlayan menenjit

AMİLOİDOZ

Olasılık tedavisiz vakalarda >>>> %90 !

1- Ailede Amiloidoz öyküsü

2- Anne-baba arasında akrabalık

3- Erkek cinsiyet

4- Artritin önde gelen bulgu olması

SAA, inflamatuvar bir protein.Dokularda birikir

Tanı

Öykü + FM bulguları

LABORATUVAR BULGULAR

Lökositoz ve periferik yaymada sola kayma

Sedimentasyon, CRP, Fibrinojen artışı

Hipergamaglobulinemi (Özellikle IgA ve IgD)

C3 ve C4 yüksekliği

Ataklar sırasında geçici proteinüri ve mikroskopik hematüri görülebilir.

TEL HASHOMAR KRİTERLERİ

MAJOR KRİTERLER

- 1- Peritonit, plevrit ve eklem bulguları ile seyreden tekrarlayan ateş atakları
- 2-Altta yatan bir hastalık olmaksızın SAA tipi amiloidoz
- 3-Kolşisine iyi yanıt

MİNÖR KRİTERLER

- 1-Tekrarlayan ateş atakları
- 2- Erizipel benzeri döküntü
- 3- Ailede birinci derecede akrabada FMF öyküsü

Kesin tanı: 2 Major veya 1 Major+2 Minor bulgu

Muhtemel Tanı: 1 Major+1Minor bulgu

ARTRİTİS VE RHEUMATİSM KRİTERLERİ

MAJOR KRİTERLER (Tipik ataklar)

- 1- Yaygın peritonit
- 2- Plevrit (Tek taraflı) veya perikardit
- 3- Monoartrit (Kalça, diz, ayak bileği)
- 4- Tek bulgu Ateş
- 5- Tipik olmayan karın ağrısı

MİNOR KRİTERLER (İnkomplet ataklar)

- 1-Göğüs ağrısı
- 2- Egzersiz ile bacak ağrısı
- 3- Eklem ağrısı
- 4- Kolşisine iyi yanıt

Tanı için 1 Major veya 2 Minor kriter

Genin 16. kromozomda
MEFV Geni

Genin 30'un üzerinde
mutasyonu

Hastalığın %85'inden 5
mutasyon sorumlu
tutulmaktadır:

M694V, M680I, M694I, V726A,
E148Q.

Ülkemizde en sık M694V



MUTASYONLAR	FREKANS(%)
M694V	33.8
E148Q	12.8
M608I	9.3
V726A	7.1
A761H	2.8
M694I	1.1
L695A	0.5
Bilinmeyen	32.8

Genetik analiz sonucunda alınan sonuçlar;

Homozigot (+/+) (Örneğin M694V/M694V)

Birleşik heterozigot (+/+) (Anneden ve babadan gelen farklı genler; örneğin M694V/E148Q)

Heterozigot (+/-) (Taşıyıcı)(Örneğin M694V/-)

Mutasyon yok

GENETİK – KLİNİK – TEDAVİ ?

Genetik Analiz tanıyı ekarte ettirmez.

Homozigot veya birleşik homozigot alan bir hastada klinik olmaz ise bu olgularda izlem önerilir. Ancak aile öyküsü varsa ve ailede amiloid birikimi söz konusu ise bu olgularda da tedavi başlanır.

Heterozigot yani taşıyıcı olgularda da genelde izlem önerilir.

PFAPA sendromu

(Periyodik Ateş, Aftöz stomatit,
Farenjit, Servikal lenfAdenit)

- 1987 Marshall sendromu
- <5 yaş
- Ateşler düzenli periyodik, 3-5 gün süreli
- Dirençli bir ateş
- + aftlar, farenjit, servikal adenit
- GAS negatif

- PFAPA sendromu tanı kriterleri:
 - <5 yaş, periyodik ateşler
 - ÜSYE bulguları olmaksızın,
 - Aftöz stomatit
 - Servikal lenfadenit
 - Farenjit
 - Ataklar arası sağlıklı
 - Siklik nötroopeninin dışlanmış olması
 - GAS negatif olması

PFAPA

- Akut faz reaktanları yüksek
- Ataklar arası testler normal
- FMF ve siklik nütropeni dışlanmalı
- IgD düzeyi normal
- Prognozu iyi
- Amiloidoz riski yok

Siklik nötropeni

- Herediter, OD
- Kİ de miyeloid seride matürasyon duraksaması
- Regüler ateşler + nötropeni
 - 6 haftada en az 1 ateş,
 - ateşli dönemde haftada 2-3 kan sayımında
 - $< 500 /\text{mm}^3$ nötrofil sayısı, Kİ incelemesi
 - Ataklar arası normal
 - Ağızda aftlar, ülserler var

HMG-CoA



HMG-CoA reductase

Mevalonic Acid



mevalonate kinase

Mevalonate phosphate

**Hyper-IgD
syndrome**

Kolesterol metabolizması

Hiper IgD sendromu

- Mevalonat kinaz eksikliği
- Avrupa'da sık
- Ateş epizodları, aft yok, farenjit yok
- Eklem bulguları + splenomegali
- Başka bulgular >> sinir sistemi

- IgD yüksek, IgA yüksek
- İdrarda mevalonik asid yüksek,
- Enzim analizi, mutasyon analizi
- Amiloidoz riski var

TRAPS

TNF reseptör mutasyonu ve ateş

- İrlandalılarda sık, OD
- Ateş atakları düzensiz ve uzun
- Ateşe kas bulguları eklenir
- Yüzde ödem, orbita çevresinde ödem
- Serum TNF reseptör düzeyi yüksek
- Amiloidoz riski yüksek

Temel testler

- TKS, periferik kan yayması,
- ESH veya CRP, TİT
- Boğaz kültürü, kültürler
- IgG, IgM, IgA, IgD ve IgE
- C3, C4, CH50
- ANA, RF
- FMF gen mutasyon analizi

Diğerleri

- Ailesel soğuk otoinflamatuar sendromlar
- Ailesel soğuk ürtikerler
- (kriyoprinopatiler)
- Sistemik form JRA
- Crohn hastalığı
- Başka??

eminu@istanbul.edu.tr

