

Periyodik Ateş Sendromları

Dr. Özlem AYDOĞ

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları E.A.H.
Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Ünitesi

Otoinflamatuvar Hastalıklar

- **İnfeksiyon, malignensi ya da otoimmün bir nedenle açıklanamayan, tekrarlayan inflamasyon atakları ile karakterize olan, herediter geçişli bir grup hastalıktır.**
- **Ataklar**
 - Gerçek periyodisite göstermezler; paroksizmal epizodik ataklar şeklindedir .
 - Genellikle erken çocukluk çağında başlarlar.
 - Belirli bir neden olmadan başlayabildiği gibi yorgunluk, aşırı egzersiz, soğuk, stres, enfeksiyonlar, aşılama, travma ve hormonal nedenlerle tetiklenebilir.
 - Spontan düzelirler.
 - Ataklar esnasında CRP, ESR, SAA gibi inflamatuvar belirteçler yüksek
 - Yaşla atak sıklığı ve şiddeti azalır.
 - Cinsiyet ayrımı yok
- **Patogeneizde Doğal İmmün Sistemin disregülasyonuna neden olan genetik mutasyonlar rol oynar.**

**Klasik Monogenik
Otoinflamatuvar Hast.**
FMF, TRAPS, HIDS, CAPS

**Nadir Poligenik Otoinflamatuvar
Hastalık**
sJIA, Behçet hast. Crohn, Ülseratif
kolit, Gut, Atherosklerotik koroner
arter hast. vb

**Klasik Poligenik Otoimmün
Hast.**
SLE, JIA, Tip1 DM, Tiroidit,
Myastenia gravis vb

**Nadir Monogenik
Otoimmün Hast.**
ALPS, APEC vb

OTOİNFLAMASYON

OTOİMMÜNİTE

Doğal (Innate) İmmün Sistem	İmmün disregulasyon	Adaptif İmmün Sistem
Antijenden bağımsız, nedensiz Enfeksiyon YOK		Antijen spesifik Öğrenilmiş immün yanıt
Nötrofiller, monositler, makrofajlar, NK hücreler Kompleman sistemi	Başlıca hücre tipleri	T ve B lenfositler
IL1 β , IL6, TNF α	Rol oynayan başlıca sitokinler	IFN γ , IL4, IL17, IL6
Otoantikor oluşumu ve Antijen spesifik otoreaktif T lenfosit yanıtı YOK MHC ilişkili değil Nötrofil ve makrofaj ilişkili organ hasarı	Organ hasarının mekanizması	Otoantikor oluşumu veya Antijen spesifik otoreaktif T hücre yanıtı ile organ hasarı

Monogenik Otoinflatuar Hastalıkların Baskın Klinik Özelliklerine Göre Klasifikasyonu

Tekrarlayan ateş epizodları ile karakterize-

Periyodik Ateş Sendromları

1. AAA/FMF (Ailesel Akdeniz ateşi)
2. TRAPS (TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom)
3. HIDS/MVK (Hiperimmunglobulin D sendromu/mevalonat kinaz eksikliği)
4. CAPS (kryopirin-ilşkili periyodik sendromlar)
 - a. FCAS (Ailesel soğuk otoinflatuar sendrom)
 - b. MWS (Muckle-Wells sendromu)
 - c. NOMID/CINCA (Neonatal başlangıçlı multisistem inflammatuar hastalık/ Kronik infantil nörolojik, kutanöz, artiküler send.)

Monogenik Otoinflamatuvar Hastalıkların Baskın Klinik Özelliklerine Göre Klasifikasyonu

Pyojenik lezyonlarla karakterize hastalıklar

- DIRA (IL-1 reseptör antagonist eksikliği)
- PAPA (pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne sendromu)
- Majeed syndrome

Granülomatöz lezyonlarla karakterize hastalıklar

- Blau syndrome

Psöriasis ile karakterize hastalıklar

- DITRA (IL-36 reseptör antagonist eksikliği)

Pannikülit –lipodistrofi ile karakterize hastalıklar

- JMP (eklem kontraktürleri, kas atrofisi, pannikülit, lipodistrofi sendromu)
- CANDLE (kronik atipik nötrofilik dermatoz, lipodistrofi ve yüksek ateş sendromu)
- NNS (Nakajo Nishimura sendromu)

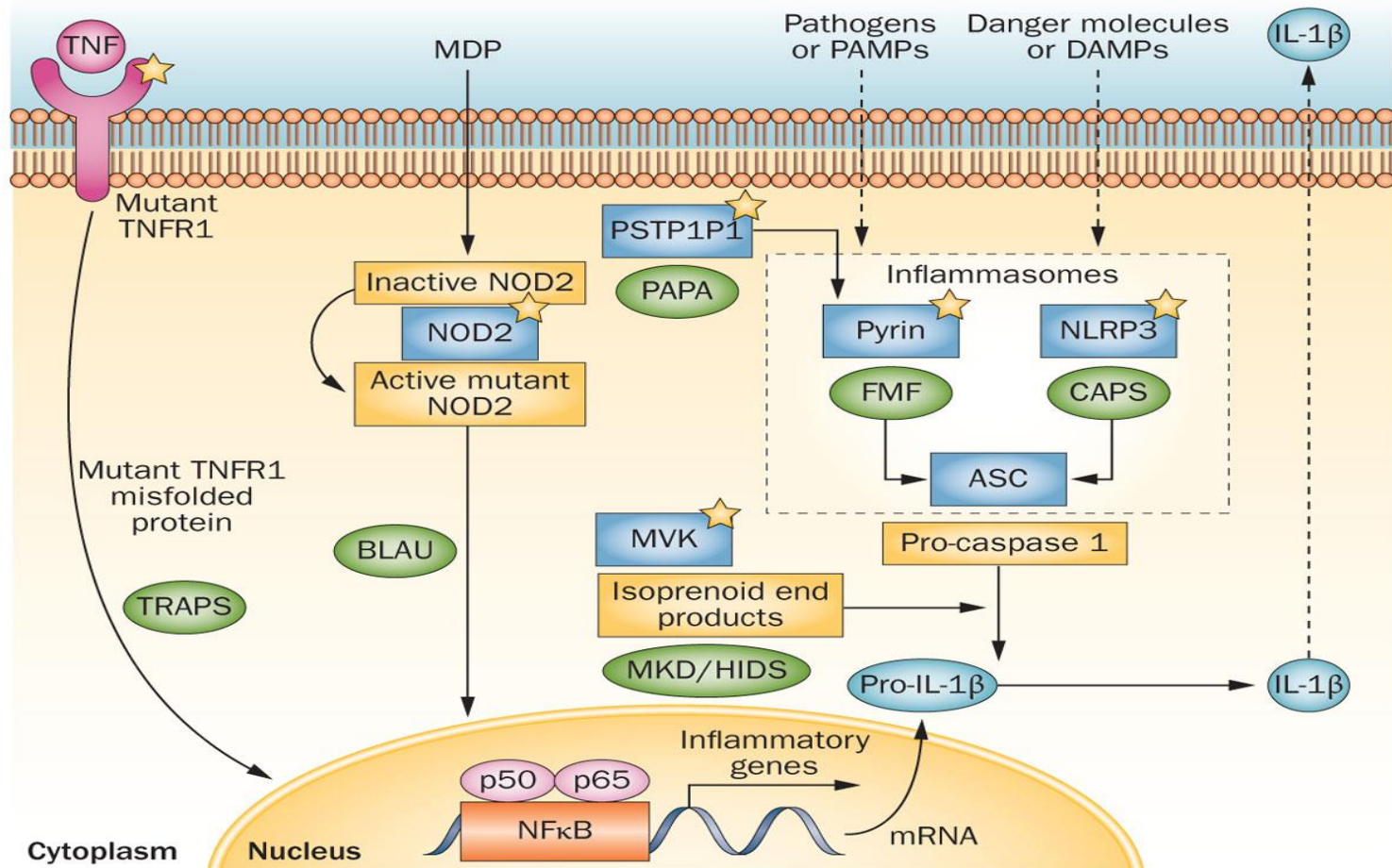
Diğer

- APLAID (PLCy2 ilişkili antikor eksikliği ve immün disregülasyon sendromu)

Periyodik Ateş Sendromlarının Patogenezi

Yabancı patojen moleküller (bakteriyel hücre duvarı komponentleri, toksinler, RNA)

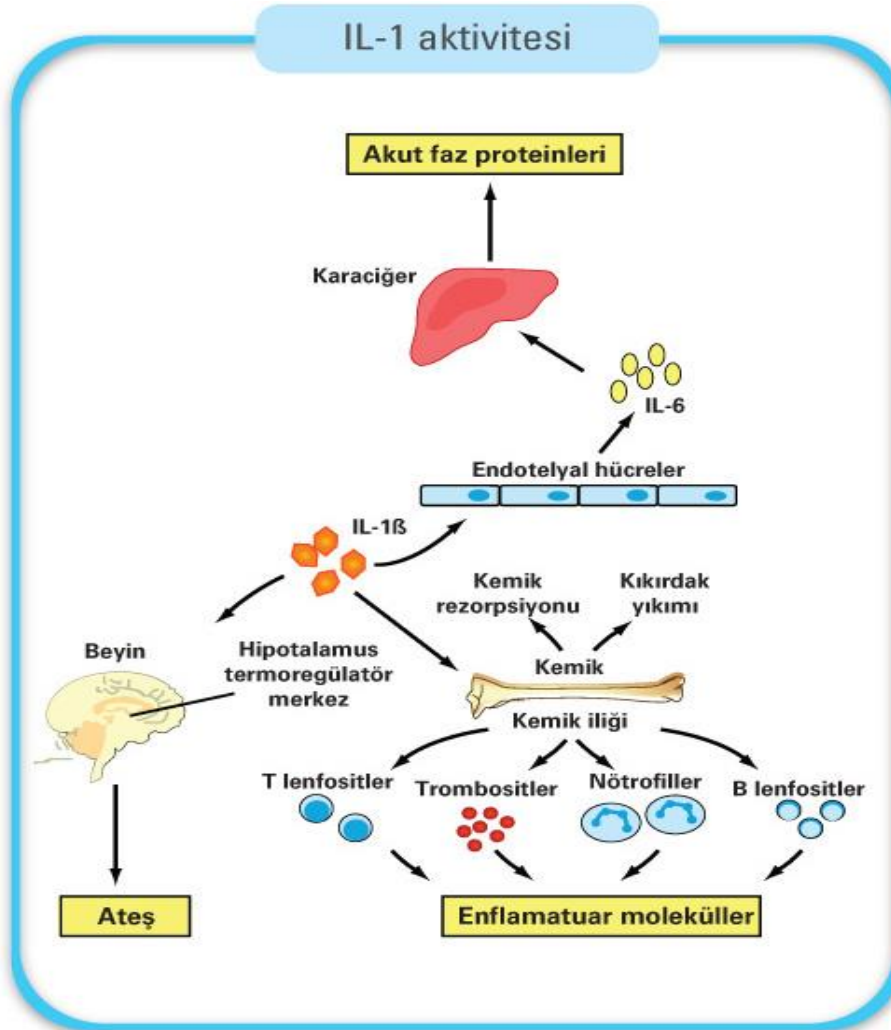
Konağın hasarlanmış hücrelerinden salınan endojen moleküller (ürik asit kristalleri, IL1, kollajen, ATP)



Özen, S. & Bilginer, Y. (2013) *A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin*

• *Nat. Rev. Rheumatol.* doi:10.1038/nrrheum.2013.174

IL-1 β : İnflamasyonun temel mediatörü



- Hipotalamus termoregülatör merkez stimülasyonu ile **ateş**
- IL-6 ve TNF- α gibi diğer sitokinlerin salınımı
- Karaciğerde **akut faz protein sentezi**
- Kemik iliğinde
 - granülosit göçü, **lökositoz**
 - eritropoetin yanıtını azaltarak **kr. hastalık anemisi**
 - platelet üretimini artırarak **trombositoz**
- Kartilaj ve kemik rezorpsiyonu**

Dinarello CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med* 2005;201(9):1355-1359.

Simon A, van der Meer JW. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(1):R86-R98.

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA/FMF)

- **Tüm dünyada ve ülkemizde en sık görülen periyodik ateş sendromu**
- **Etnik yapı:** Doğu Akdeniz ülkelerinde sık
 - Sefardik Yahudiler, Ermeniler, Türkler, Kuzey Afrikalılar, Araplar, Yunanlar, İtalyanlar
 - **Türkiye’de Prevalans 1/1073**
 - Taşıyıcılık 1/5**

Tunca M, Akar S et al. Medicine 2005; 84(1): 1-11.

- **Başlangıç erken çocuklukta**
 - %65 olgu <10 yaş, %90 olgu <20 yaş
- **Atak süresi en kısa periyodik ateş sendromu, 1-3 gün**

AAA/FMF Klinik

- **Ateş:** okul öncesi çocuklarda tek semptom olabilir.
- **Çoğu hastada serozal tutulum**
 - **Peritonit (%95):** Abdominal ağrı- **akut karın tablosu***
 - Apendektomi hikayesi
 - **Synovit: Artralji/artrit**
 - Sıklıkla diz ve ayak bileğinin geçici mono- veya oligoartriti- Sekel bırakmaz
 - Nadiren migratuar poliartrit, Uzamış artrit, Sakroileit
 - **Plörit: unilateral göğüs ağrısı**
 - **Perikardiyal efüzyon (<%1)**
- **Erizipel like eritem (ELE)* (%7-40)**
 - Sıklıkla ayak sırtında ve ayak bileğinde sellülit taklit eden ciltten kabarık, hassas, eritematöz lezyon (10-15 cm²)
- **Diğer bulgular**
 - Uzamış febril myalji
 - Aseptik menenjit- baş ağrısı
 - **Orşit***



AAA/FMF Tel Hashomer Kriterleri

- **Major kriterler- tipik ataklar**

- Ateş
- Peritonit (jeneralize)
- Pleural tutulum veya perikardit
- Monoartrit

- **Minor kriterler**

- İnkomplet ataklar
- **Kolşisine cevap**
- **Egzersizle bacak ağrısı**

- **Destekleyici bulgular**

- Etnik yapı: Akdeniz ülkesinden olma
- **Anne baba akrabalığı, pozitif aile hikayesi**
- <20 yaş başlangıç
- Spontan düzelme
- Negatif laparotomi hikayesi
- Geçici inflamatuvar cevap (yüksek AFR)

Sensitivite %95, spesifite %99

Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1997;40(10):1879.

Özaltın F, Bilginer Y, Gülhan B, Bajin I, Erdoğan Ö, Hayran M, Yılmaz E, Ozen S. [Diagnostic validity of colchicine in patients with Familial Mediterranean fever](#). Clin Rheumatol 2014 Jul; 33(7):969-74.

AAA/FMF li Türk Çocuklarında Yalçınkaya Kriterleri

1. Ateş : Aksiller VI> 38°C, **6-72 saat, ≥3 atak**
%20 hastada ateş < 38°C
2. Abdominal ağrı: 6-72 saat, ≥3 atak
3. Göğüs ağrısı: 6-72 saat, ≥3 atak
4. Artrit: 6-72 saat, ≥3 atak
5. Pozitif aile hikayesi

Sensitivite %88.8, spesifite %92.2

Tanı için en az 2 kriter yeterli

Tel Hashomer kriterlerinin çocuklar için spesifitesi düşük (%54.6)

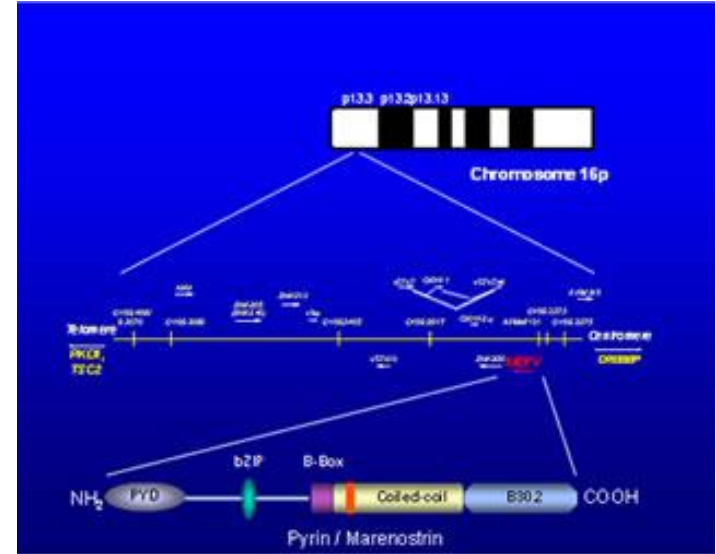
Fatos Yalcınkaya, Seza Ozen, Zeynep Birsin Ozcakır, Nuray Aktaş, Nilgun C, N. Akarsu, Ali Duzova, Ozgur Kasapcopur, Atilla H. Elhan, Beyza Doganay, Mesiha Ekim, Nazlı Kara, Nermin Uncu, Aysin Bakkaloglu. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatology 2009;48:395–398.

AAA/FMF Patogenez



Moroccan Jewish aile. Anne baba 1. dereceden kuzen. Aile üyelerinin çoğunda FMF, bazılarında amiloidoz mevcut. 1997 yılında bu aileden genetik haritalama yapılarak 16. kromozomun kısa kolunda (**16p**) **MEFV geni** saptanmış.

Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene- cloned at last. N Engl J Med. 1997;337(21):1548.



Pyrin/Marenostrin inflamasyon ve apoptozis regülasyonunda rol oynar.

Pyrin, NLRP3 inflamazom kompleksinin bir komponenti

Mutant Pyrin Interleukin-1 betanın kontrolsüz üretimine neden olur.

Primer İnflamazomopati

MEFV Mutasyon Analizi

**Tekrarlayan ateş atakları ± serozal tutulum
atak süresi 1-3 gün
yüksek AFR**

Diğer periyodik ateş hastalıklarını ve PFAPA'yı düşündüren bulguların yokluğunda

*ELE harici cilt bulguları

*Oral ülserler

*Eksudatif farenjit

MEFV mutasyonları

Exon 2: Glu167Asp, Thr267Ile, Glu148Gln

Exon 3: Pro369Ser

Exon 5: Phe479Leu

Exon 9: Ile591Thr

Exon 10: Met694Val, Met694Ile, Met680Ile, Val726Ala, Ala744Ser, Arg761His,
Ile692del, Lys695Arg

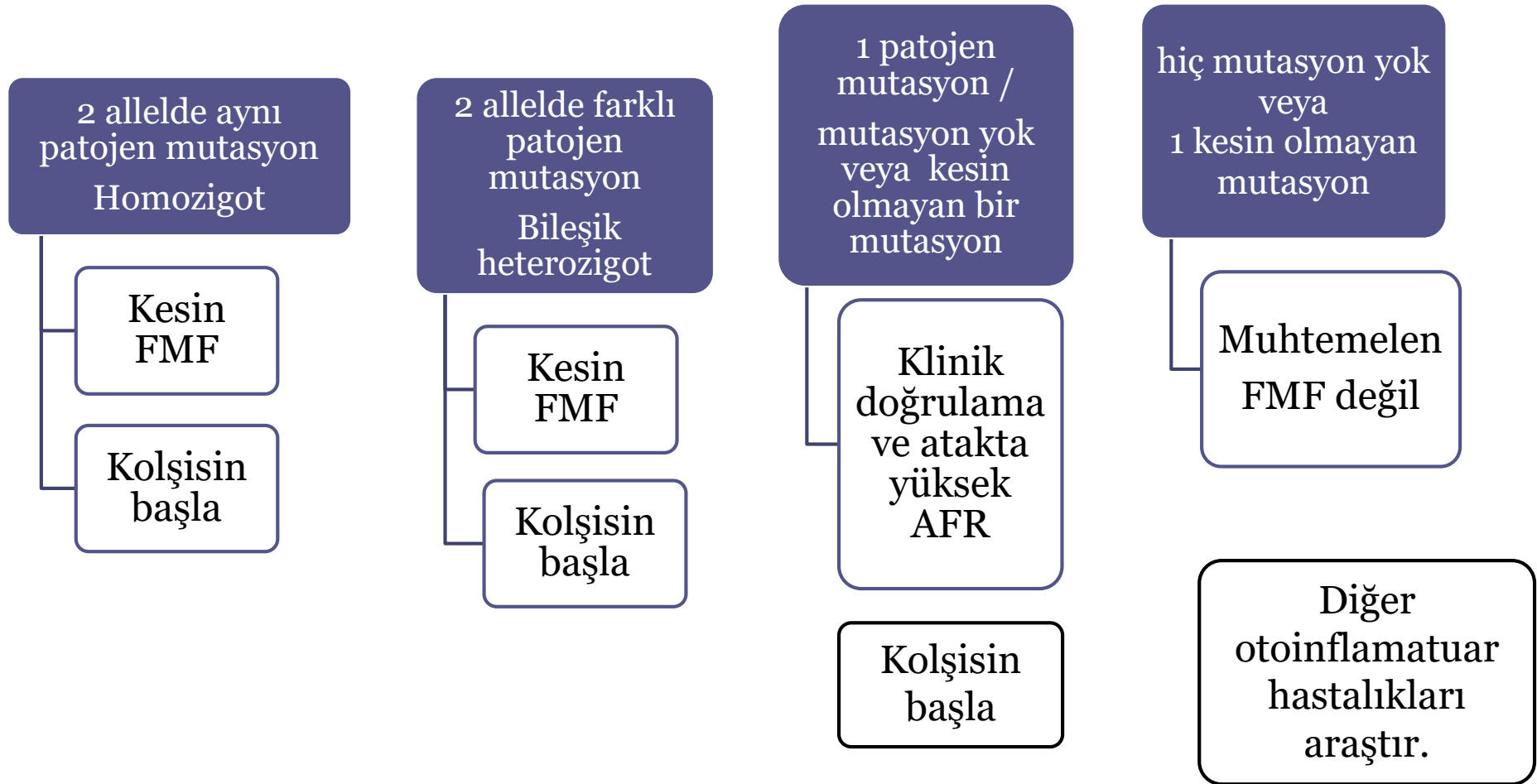
9 mutasyon ve Glu148Gln rutin taranmalıdır.

5 mutasyonun patojenitesi kesin değil

Shinar et al. (2012) revizyonu

MEFV Mutasyon Analizine Göre Teşhis Ve Tedavi

AAA OR Geçişli Bir Hastalık



FMF Klinik Tablonun Ortaya Çıkışı

FMF, OR geçişli bir hastalık

- Fenotip için daima 2 allelde mutasyon gerekir mi?
 - Hastaların çoğunluğu tek mutasyona sahip (%30)
 - Tanımlanmayan genetik faktörler
 - Bu hastalar yüksek penetranslı mutasyona sahip
- Çevresel faktörler
 - Almanya'da yaşayan FMF'li Türk çocuklarında klinik Türkiye'de yaşayanlara göre daha hafif
 - Amerika'da yaşayan FMF'li Ermenilerde amiloidoz gelişmiyor.
 - **Enfeksiyöz ajanlar etkili olabilir.**
 - NLRP3= “pathogen recognition receptor” (PRR)
 - Doğal/Innate immün sistem, PRR ile mikroorganizmaları tanır ve inflamazom oluşumunu tetikleyerek aşırı IL-1 beta üretimi olur.

Persistan İnflamasyon

- Sekonder amiloidoz (amiloid A, AA) oluşumu
 - Morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni
 - Kolşisinden sonra Türklerde ve Ermenilerde hala sık %20
 - gecikmiş teşhis, tedaviye uyumsuzluk
 - genetik defekt?

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, Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore). 2005;84(1):1.

- Romatolojik hastalıklar (JIA, inflamatuvar barsak hastalığı)
- Vaskülitler (HSP-IgAV, Behçet hastalığı, PAN)

AAA/FMF Tedavi

Amaç:

- Atak sıklığını ve şiddetini azaltmak
- Hayat kalitesini artırmak
- Komplikasyon, sekonder amiloidoz gelişimini önlemek

Kolşisin (Grade 1 kanıt)

- %60-70 komplet remisyon
- %30-40 parsiyel remisyon
- **%5-10 kolşisin direnci**
 - En az 3 ay süreyle yeterli dozda kolşisin alırken
 - 3 ay boyunca ayda en az bir atak
 - Ataklar arasında AFR yüksekliği

Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C et al . (2013) Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 72:678–685

E Demirkaya **et al.** *PreS-FINAL-2213*: Validation of inadequate drug response and definition of colchicum resistance in FMF. 20th Pediatric Rheumatology European Society (PreS) Congress. Ljubljana, Slovenia. 25-29 September 2013.

Ben-Chetrit E, Ozdogan H (2008) Non-response to colchicine in FMF definition, causes and suggested solutions. *Clin Exp Rheumatol* 26(4 Suppl 50):S49–S51

AAA/FMF Tedavi

IL-1 blokajı

- Endikasyonlar:
 - **kolşisin dirençli AAA**
 - **Amiloidoz gelişimi**
 - Tekrarlayan uzamış febril myalji - sık steroid ihtiyacı olanlarda sadece atakta kullanım
 - Persistan artrit
- Anakinra 2-5 mg/kg/gün; Canakinumab 2 mg/kg/1-2 ay
 - **3. ayda tüm hastalarda cevap- AIDAI skorunda ve AFR de azalma**
 - **Emniyetli ve etkili**
 - Amiloidoz sekonder nefrotik sendrom gelişen hastada
 - proteinüri kaybolmuş, GFH normal
 - Amiloid birikiminde azalma?
- Tedavi süresi ve doz kişisel

Fehime Kara Eroglu, Nesrin Besbas, Rezan Topaloglu, Seza Ozen. Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. Rheumatol Int DOI 10.1007/s00296-015-3293-2

Pediatr Nephrol (2008) 23:1233–1237

Multiple visceral hematomas in a child with FMF: question-answer

Şahika Baysun, Gülay Demircin, Özlem Erdoğan, Mehmet Bülbül, Y. Yıldız, Ayşe Öner

- 14 yaş, K hasta, 4 yıl önce hastanemizde AAA tanısı almış.
 - **M694V homozigot**
 - **Kolşisin başlanmış.**
- Tedavi uyumsuz hasta 2 aydır olan ateş, halsizlik, karın ve eklem ağrısı ile dış merkez
 - Abd. USG: karaciğer ve böbreklerde multipl hipoekojen lezyonlar
 - Malignensi? Laparoskopi: hematomlar
 - **Konvulsiyon, hipertansiyon, ekstremitelerde kaslarında atrofi**
- Hastanemize sevk
 - Hemoglobin: 9.8 g/dl, ESR: 112 mm/s, CRP: 78 mg/L
 - KCFT, BFT, TİT: N
 - İzlemde 2 gün devam eden böğür ağrısı ve makroskopik hematüri
 - **Abd. CT: KC ve böbreklerde multipl hematomlar**

- Malignensi, enfeksiyon, kanama diyatezi ekarte ediliyor
- **Vaskülit?**
 - Otoantikorlar ve LA (-); C3 ve C4 normal
 - EMG: myopatik değişiklikler
 - Kas biyopsisi: vaskülit görülemedi
 - **Renal selektif anjiyografi: bilateral renal arterlerde multipl anevrizmalar**
- **Klasik PAN**
 - Tedavi: kolşisin, iv. pulse MPZ, oral prednizon, siklofosfamid, antihipertansifler
- Mikroanevrizma rüptürü ile kanamalar
 - **FMF + PAN'lı olguların yarısında perirenal hematom**
 - **FMF + renal + hepatik hematom ilk olgu**



Annals of Paediatric Rheumatology 2012; 1(3): 190-194.

An unusual presentation of FMF with pericardial tamponade: report of two cases.

Çaltık A, Akyüz SG, Erdoğan Ö, Bülbül M, Örün UA, Demircin G.

- 5 yaş, E; 1 haftadır **ateş, göğüs ağrısı, dispne**
- **AC. Gr: kardiomegali ve plevral efüzyon**
- **EKO: masif perikardial efüzyon, sağ ventriküler kollaps: kardiyak tamponad**
 - perikardiosentez, AB
 - kültürler ve sitoloji (-)
- **Hikayede tekrarlayan karın ağrısı ve ateş**
 - **MEFV mutasyonu: M694V heterozigot**
 - **Kolşisin**
 - **İzlemde atak yok.**

- 15 yaş, K, **2 kez perikardial tamponad**
 - perikardiosentez, AB. Ted.
 - Kültürler ve sitoloji (-)
 - MEFV mutasyonu: R761H heterozigot
 - **Kolşisin**
 - **İzlemde atak yok.**

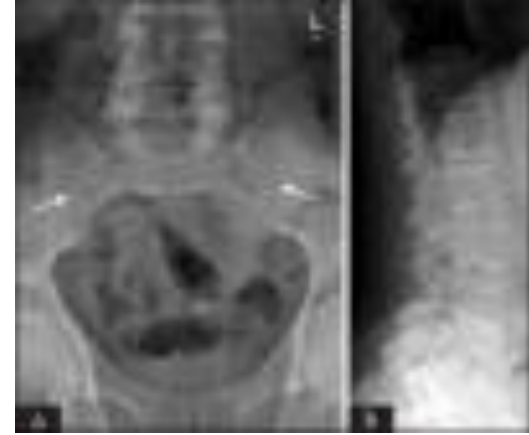


J Res Med Sci 2014 Oct; 19(10): 1009–1011.

Vasculitis and long standing ankylosing spondylitis in a patient with FMF.

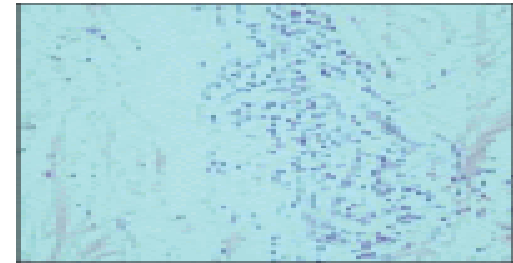
Ali Taylan, Yasar Yildiz, Ismail Sari, Guliz Ozkok

- 35 yaş, E
- **Çocukluğunda FMF tanısı almış**
 - Düzenli 1.5 mg/gün kolşisin kullanıyor.
 - **MEFV gen mutasyonu: R202Q/R726A**
- **LCV**
 - TİT, C₃ ve C₄: N
 - ANA, anti dsDNA, ANCA (-)
- **Ankilozan spondilit**
 - **10 yıldır bel ağrısı ve sabah sertliği, Schöber testi 3 cm, HLA B27 (+)**
- Tedavi: prednizolon, sülfasalazin ve NSAID
 - 10 günde döküntü kaybolmuş, eklem şikayetleri düzelmeye başlamış.



(a) Evre IV Sakroiliitis

(b) Apofizyal eklem tutulumu



Cilt biyopsisi: LCV

Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)

Başlangıç yaşı	Etnik yapı	Atak süresi	Klinik özellikler	Amiloid	Tedavi
En sık görülen OD geçişli otoinflamatuar hastalık Çoğu ilk dekad 1-63 yaş	Irlanda, İskoçya (Familial Hibernian ateş) Diğer etnik yapılarda	en uzun en az 5 gün sıklıkla 2-4 hafta	Konjunktivit ve periorbital ödem FMF in aksine artralji artritlen daha sık Şiddetli myalji Gövdede başlayan ve ekstremitelerin distaline yayılan, ağrılı eritematöz döküntü Karın ağrısı, bulantı/kusma Baş ağrısı	% 14-25	Steroid TNF α blokeri IL-1 blokajı IL-6 blokajı



- **TNFR p55** kodlayan **TNFRSF1A** **geninde mutasyon**
 - >80 mutasyon
 - çoğu missense mutasyon
- TNFR p55 sisteinden zengin ekstrasellüler zincirinde (CRD) **protein katlanma defekti**
- **TNF'in uzun süreli aktivasyonu**
 - Nükleusa proinflamatuvar sinyalin devamı
 - Nükleusda NF-κB aktivasyonu
 - Lökosit apoptozunda defekt
 - **İnflamasyon**

The Turkish Journal of Pediatrics 2013; 55: 78-81.

Different presentations in patients with TRAPS

Aslı Çelebi Tayfur, Yelda Bilginer, Martina Finetti, Marco Gattorno, Seza Özen

- 4 yaş, E hasta
- 1 yaşından beri tekrarlayan, **3 hafta süren** yüksek ateş, karın ağrısı, **artralji/myalji** ve **gövdede rash**
- VA ve boy <3 p
- Aile hikayesi (–)



• Serolojik testler, kültürler, Kİ asp. (–)

• MEFV gen mutasyonu: E148Q /–

• Kolşisin ile ataklar devam

• **Tekrarlayan uzun süreli ateş atakları, myalji ve rash: TRAPS?**

• TNFRSFA1 gen analizi: C33G mutasyonu

• TNF blokeri (Etanercept) cevap yok

• IL1 reseptör antagonisti (Anakinra) düzelme



Mevalonat kinaz eksikliği/Hiperimmunglobulin D sendromu (MKD/HIDS)

Başlan gıç yaşı	Kalıtım	Etnik yapı	Atak süresi	Klinik özellikler	Amiloid	Teşhis	Tedavi
< 2 yaş (>%70)	Nadir görülen OR geçişli	Almanlar Fransızlar Diğer	3-7 gün	Servikal LAP (%90) Eritematöz rash (ayak tabanı ve avuç içinde) Karın ağrısı (%70) Kusma/diare Artralji/artrit Splenomegali	seyrek	Serum IgD >100 IU/ml (spesifik değil; <3 yaş düşük/N) IgA yüksekliği (>%80 olguda) MVK gen defkti V377I (>%80 olguda)	NSAID Steroid Anti TNF IL-1 blokajı IL-6 inhibisyonu

MKD/HIDS

- Kolesterol biyosentezinde anahtar enzim olan **mevalonat kinazı kodlayan *MVK* geninde** mutasyon
 - Mevalonat kinaz aktivitesine göre klinik **hafif periyodik ateş sendromlarından lethal metabolik hastalık** kliniğine kadar değişebilir.
 - **Plazmada mevalonik asit artışı**
 - *Enzim aktivitesinin tamamen ortadan kalkması mevalonik asidüri (MVA)* ile sonuçlanır.
 - Epizodik ateşe ek olarak; büyüme-gelişme geriliği, HSM, nörolojik semptomlar ve dismorfoloji ile karakterize

Clin Rheumatol (2014) 33:1681–1684.

MKD in two sisters with therapeutic response to anakinra.

Raquel Campanilho-Marques & Paul A. Brogan

- Kafkas ırkından **2 kız kardeş; akrabalık yok**
- **5 yaş, büyük kardeş**
- **6 aylıkken şikayetleri başlıyor.**
- **Ateş (40°C), karın ağrısı, kusma, servikal LAP, alt ekstremitelerde rash**
- **Kültürler ve otoantikorlar (–)**
- **Ig G, M, E normal**
 - **IgA 65 g/L (N: 0.4-2) persistan masif yüksek**
- **Atak sırasında idrarda mevalonik asit atılımı artmış**
- **MVK gen analizi: V377I/S329R bileşik heterozigot**
- **Tedavi: Anakinra 2-6 mg/kg**

- **3 yaş, küçük kardeş**
- **1 yaşında şikayetler başlıyor.**
- **Ateş, diare, ekstremitelerde ve ağız etrafında pleomorfik rash**
- **MVK gen analizi: V377I/S329R**
- **Tedavi:**
 - NSAID ve prednizolone: parsiyel cevap
 - Anakinra 2-5 mg/kg
 - Komplikasyon: herpes zoster enf.



Kryopyrin-ilişkili Periyodik Sendromlar (CAPS)

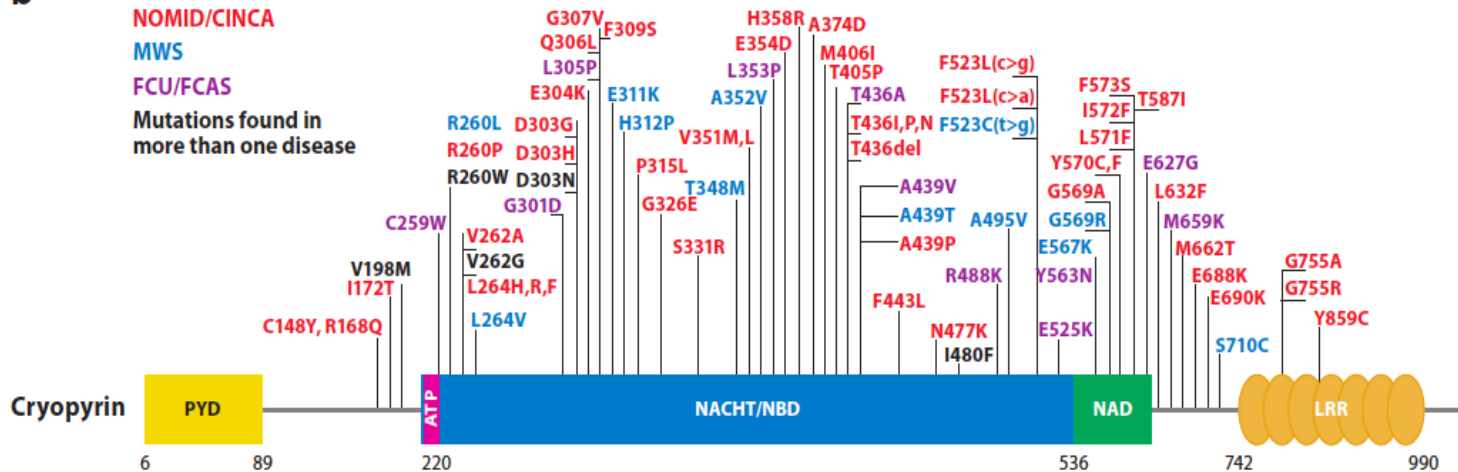
Klinik Spektrum

FCAS1 (Ailesel soğuk otoinflamatuar sendrom 1)	MWS (Muckle-Wells sendromu)	CINCA/NOMID Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuar Hastalık/Kronik İnfantil Nörolojik, Kutanöz, Artiküler Sendrom)
En hafif form	Orta şiddetli	En şiddetli
Ataklar kısa <24 saat	<36 saat - 5 gün	Semptomlar persistan olabilir.
Soğuk tetikler	Nadiren soğuk tetikler.	Tetikleyen faktör olmayabilir.
Rekürrent ateş	Rekürrent ateş	Persistan inflamasyon
Ürtiker	Ürtiker	Ürtiker , diffüz eritem
Artralji/myalji	Artralji/artrit	Artralji/artrit/şiddetli artropatiler, osteopati
Konjunktivit	Konjunktivit, üveit, episklerit	Konjunktivit, episklerit, üveit, optik nörit, papil ödem, görme kaybı
	Amiloidoz (%25)	Amiloidoz
	Sensörinöral işitme kaybı (bilateral, yüksek frekans, 2. dekat)	Sensörinöral işitme kaybı (bilateral, yüksek frekans, 2. dekat)
	Başağrısı (aseptik menenjit)	Kronik aseptik menenjit, MR, nörolojik hasar, beyin atrofi

CAPS (Kriyopirinopatiler) Patofizyoloji

- Cryopyrin kodlayan CIAS1/NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain) geninde defekt
 - **Otozomal dominant** veya *de novo* mutasyon (olguların 2/3'ü)
 - Fonksiyon kazanımına (*Gain of function*) neden olan mutasyonlar
 - > 150 mutasyon
 - Olguların %60'ında mutasyon
 - NOMID ya da MWS hastalarının bir kısmından **somatik mosaisizm** sorumlu
 - Genotip-fenotip korelasyonu kötü

b



CAPS Klinik Bulgular

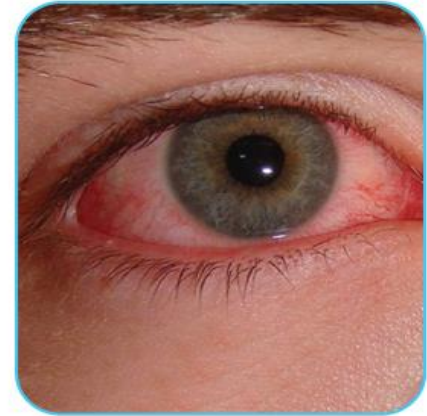
Deri bulguları:

- Ürtiker
 - kaşıntılı, hassas olabilir

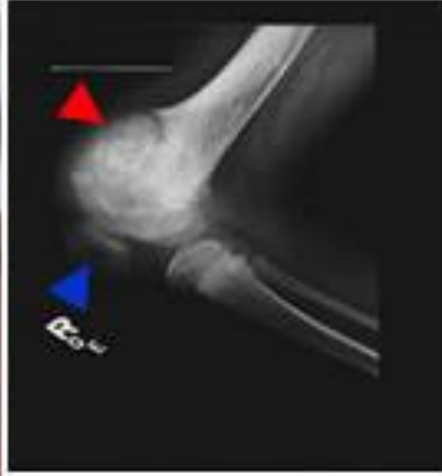


Göz bulguları:

- Konjunktivit
- korneada infiltrasyonlar, band keratopatisi, keratit
- üveit
- papil ödemi, optik sinir atrofisi, retina hasarı, görme kaybı



Konjunktivit



İskelet tutulumu

- Cryopyrin periferel lökositler ve kondrositlerde eksprese olur.
- Artralji, artrit, osteopati, **patella ve uzun kemik epifizlerinin aşırı büyümesine bağlı diz deformitesi**, eklem kontraktürleri, büyüme geriliği

CAPS Tedavi

Hastalık	Tedavi	Prognoz
FCAS	Soğuktan kaçınma, +/- IL-1 inhibisyonu	Sıcak iklimlerde tedavi ihtiyacı az
MWS	IL-1 inhibisyonu: anakinra, rilonacept, canakinumab	İyi prognoz; Sensörinöral işitme kaybı ve amiloidoz için düşük risk
NOMID/CINCA	IL-1 inhibisyonu: rilonacept, canakinumab	Erken ve yüksek doz tedavi ile uzun süreli iyi hastalık kontrolü

IL1 beta blokajı hızlı etkilidir.

Uygulamadan sonraki 24 saat içinde semptomlarda iyileşme gözlenmiş.

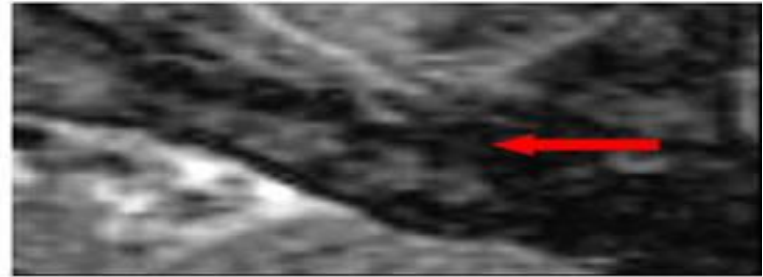
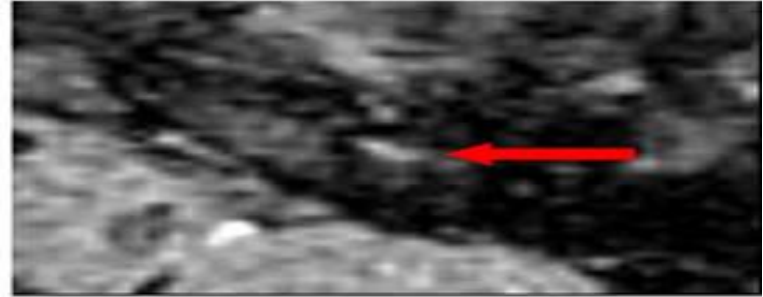
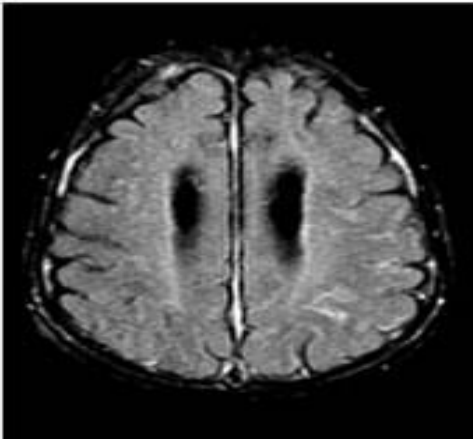
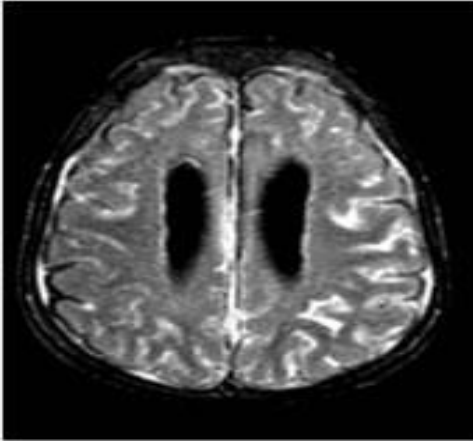
İlk tedaviden hemen önce



Tedaviden 24 saat sonra



NOMID hastasında IL1 blokajı ile kronik menenjit ve kohlear inflamasyonda düzelme



Cryopyrin-Associated Autoinflammatory Syndromes

Andrew Zeff, MD, MPH, Cleveland Clinic

- 10 yaş, erkek hasta
- Tekrarlayan ateş (39°C), soğukla tetiklenen ürtiker, artralji/artrit, hafif baş ağrısı, kilo alamama, konjunktivit
- Tanı: FCAS₁
- Odyoloji normal
- İdrar analizi: protein yok
- Mutasyon analizi: CIAS-1 geninde heterozigot mutasyon
 - Annede aynı mutasyon
 - Annede 20 li yaşlarda azalan, tedaviye ihtiyaç duyulmayan hafif benzer semptomlar
 - Fenotipik farklılık, inkomplet penetrans? çevresel farklılık?
- Tedavi: Anakinra 1 mg/kg yeterli

PFAPA Sendromu

- Diğer periyodik ateş sendromları ile karşılaştırıldığında relatif olarak yaygın
- Erken çocuklukta başlar
- Etiyolojisi kesin tanımlanmamış
 - ****Otoinflamatuvar bir hastalık?**
 - Bazı monogenetik otoinflamatuvar hastalıklar, PFAPA ile overlap yaparlar.
 - Yüksek IL1, IL6, IL18, TNF α
 - **İmmun defekt düşünülüyor.**
 - Yüksek titrede otoantikorlar veya ag. sp. otoreaktif T hücreler bulunmaz.
 - **Gen Lokusu? Mutasyon saptanmamış.**

PFAPA Diagnostik Kriterler

- ****Düzenli aralıklarla (3-6 haftada bir) tekrarlayan, başka bir nedenle açıklanamayan ateş atakları (>3 kez)**
 - Atak süresi: 3-6 gün
- Ateşe bir veya daha fazla bulgu eşlik edebilir.
 - Farenjit: eksudatif veya noneksudatif, kültür (-)
 - Aftöz ülserler (%40-70)
 - Servikal reaktif lenfadenit
- Tek doz steroid ile saatler içinde düzelme
- Ataklar arasında hastalar sağlıklı; AFR normal
- Büyüme normal
- Amiloidoz gelişmez



- PFAPA'yı dışlayan durumlar
 - Nötropeni (siklik nötropeni)
 - Öksürük, burun akıntısı (enfeksiyöz hastalıklar)
 - Artrit, döküntü, akut karın, şiddetli diyare

Gattorno M et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. Pediatrics 2009;124(4):e721. Gaslini Institute, Genova, Italy.

- PFAPA benign ve self-limited bir hastalık
 - Çocuklar büyüdükçe ataklar kaybolur.
 - Ort. 4.5-8 yıl sürer ve 9-11 yaşına kadar sekelsiz mutlak düzelme

PFAPA Tedavi

- Optimal tedavi kesin değil
 - Klinik şiddet , çocuğun okuldan, ebeveynin işten uzak kalması X ilaç yan etkisi
- Olguların yaklaşık yarısı tedavi edilmiyor.
- Antipiretikler ve antibiyotikler etkisiz
- Glukokortikoidler
 - ateş ve farenjitte saatler içinde dramatik düzelme
 - aftöz ülserler ve adenitte etki yavaş veya yok
 - Prednizone (0.15-2 mg/kg tek doz, max. 60 mg; Grade 2C), aynı zamanda diagnostik
- Cimetidin (20-40 mg/kg/gün, 2 dozda, 6 ay) , %27-28 remisyon
- Kolşisin
 - Rutin önerilmez
 - İntervali uzatıyor?

PFAPA Tedavi

- Tonsillektomi ± adenoidektomi
 - Birçok olguda semptomlarda azalma veya remisyon
 - Adenotonsillektomi yapılan 39 PFAPA olgusunun %63 ünde komplet, diğerlerinde parsiyel remisyon
 - Opere edilmeyen 20 olgunun sadece 1 inde remisyon

Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. J Pediatr. 2009;155(2):250.

- self limited ve benign gidiş nedeniyle endikasyon ?
 - Konservatif tedaviye cevap vermeyen olgularda başvurulmalıdır (Grade 2B).

PFAPA Tedavi

- IL1 beta blokajı
 - anakinra- rekombinant IL1 reseptör antagonisti

Stojanov S et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(17):7148

- Vitamin D- immünregülatör faktör
 - Vitamin D düşük olgularda kış aylarında atak sayısında azalma

Stagi S. Et al. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014 Jun;78(6):964-8.

Eur J Pediatr (2011) 170:1563–1568.

PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background?

Pilar Antón-Martín, Roberto Ortiz Movilla et al.

Büyük kardeş, 11 yaş erkek

- 6 yaşında şikayetleri başlıyor.
- Ateş (39.5°C), titreme, kusma, baş ve **boğaz ağrısı, servikal lenfadenit**
- **Ataklar 3 haftada bir, 3-4 gün**
- **Büyüme normal**
- Ig. ler, boğaz kültürü, EBV, CMV serolojisi –
- **MEFV, TNFRSF1A, MKD gen analizi: -**
- **Antipiretikler ve antibiyotikler etkisiz**
- Tedavi: **steroid 0.5 mg/kg/doz, hızlı cevap;** ataklar seyrekleşmiş.

Küçük kardeş, 4 yaş erkek hasta

- 6 aylıkken şikayetleri başlıyor.
- Ateş (40.5°C), **farenjit, persistan servikal LAP**, halsizlik, baş ağrısı, artralji
- **Ataklar 2-3 haftada bir, 2-3 gün**
- **Büyüme normal**
- Ig. ler, boğaz kültürü, EBV, CMV serolojisi –
- **MEFV, TNFRSF1A, MKD gen analizi: -**
- Tedavi: **steroid 1 mg/kg/doz, 24 s cevap**
- Ailede akrabalık yok
 - **Anne ve anneannenin çocukluklarında periyodik ateş ve tonsillit atakları**
 - Anne 7 yaşında tonsillektomi
 - **Genetik zemin?**

Periyodik Ateşli Bir Hastada Klasifikasyon

1. adım: ekarte et

- Enfeksiyon, malignensi, otoimmün hastalıklar, immün yetmezlik, siklik nötropeni

2. Adım: akrabalık, ailede benzer hikaye, Pedigri çıkar

Kalıtım tipini belirle

OR: AAA. MKD

OD: CAPS, TRAPS

PFAPA ?

Etnik yapı : Ör: FMF, Doğu Akdeniz ülkelerinde, Ermeniler, Türkler ve Askenazi Yahudilerinde sık

3. adım: Hastalık spesifik sorular sor

- FMF: atak süresi en kısa (6-72 saat); serozit, ELE, orşit, akut karın
- MKD: <2 yaş başlangıç, karın ağrısı, kusma, diare, servikal LAP, avuç içi ve ayak tabanlarında döküntü
- TRAPS: atak süresi en uzun (1-4 hafta); konjunktivit, periorbital ödem, migratuar ağrılı rash, şiddetli myalji
- CAPS: ürtiker, göz bulguları (üveit, görme kaybı), sağırılık, SSS bulguları, kıkırdak ve kemik bulguları
- PFAPA: gerçek peryodisite*, oral ülserler, eksudatif farenjit, servikal LAP

4. adım: Diğer otoinflamatuvar hastalıklara spesifik bulguları ekarte et

- Diğer monogenik otoinflamatuvar hastalıklar için sorgula: Pyojenik, psöriatik ve granülomatoz lezyonlar; pannikülit, lipodistrofi
- Poligenik otoinflamatuvar hastalıklar için sorgula- sJIA, Behçet hastalığı

Periyodik Ateşli Hastada Tanı

- Klinik şüpheli olgularda kesin tanı için genetik testlere başvurulur.
 - Multipl hastalığı tarayan genetik paneller tanıda yardımcı olabilir.
 - Klinik olarak kesin tanılı hastaların %30-40 'ında mutasyon saptanamıyor.
- Glukokortikoidler, kolşisin ve bazen kısa etkili IL1 reseptör antagonisti kullanımı tanısal olabilir.
 - **Kolşisin** FMF'in yüksek taşıyıcılık oranlarının olduğu yerlerde diagnostik amaçlı kullanılabilir.
 - Mutasyon analizi pahalı
 - Tüm ekzonlar incelenmez
 - Kolşisin tedavisi, mutasyon analizine alternatif

Özaltın F, Bilginer Y, Gülhan B, Bajin I, Erdoğan Ö, Hayran M, Yılmaz E, Ozen S. [Diagnostic validity of colchicine in patients with Familial Mediterranean fever](#). Clin Rheumatol 2014 Jul; 33(7):969-74.

Periyodik Ateşli Bir Hastada Klasifikasyon Neden Önemli

- Uygun tedavi başlanması
- Sekonder (amiloid A, AA) gelişimi için monitorizasyon
- Genetik danışma

Tedavi Cevabının Monitorizasyonu

- **AID Aktivite indeksi (AIDAI)**

1. Ateş $>38^{\circ}\text{C}$ (0: yok 1: var)
2. Abdominal ağrı (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli)
3. Artralji veya myalji (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli)
4. Eklemlerde şişlik (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli)
5. Göğüs ağrısı (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli)
6. Deri döküntüsü (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli)
 - Hasta ve aile
 - Validasyon cut off: ≥ 9
 - Aktif- inaktif ayırımı: %89 sensitivite, %92 spesifite

Piram M.et al. on the behalf of EUROFEVER, EUROTRAPS and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) networks Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. Ann Rheum Dis. 2013; 0:1–6.

- **AFR**

Periyodik Ateş Sendromlarının Özellikleri

Sendrom	Klinik özellikler	Atak süresi	Kalıtım	Gen/protein	Tedavi	Amiloidoz riski
FMF	Serozit Artrit ELE	6-72 saat	Otozomal Resesif	MEFV/ Pyrin marenostrin	Kolşisin IL-1 inhibisyonu	+++
HIDS	Servikal lenfadenopati Rash Karın ağrısı, diare, kusma Artrit Baş ağrısı	3 - 5 gün	Otozomal Resesif	MVK/ Mevalonat kinaz	Prednisone Etanercept IL-1 inhibisyonu IL-6 inhibisyonu	±
TRAPS	Myalji Periorbital ödem, konjunktivit Migratuar rash	7 - 21 gün	Otozomal Dominant	TNFRS1A/ TNFR55	Prednisone Etanercept IL-1 inhibisyonu IL-6 inhibisyonu	++
PFAPA	Eksudatif tonsillit Aftöz ülserler Servikal reaktif lenfadenit	3-6 gün	-	-	Prednisone Tonsillektomi IL-1 inhibisyonu	-
CAPS						
FCAS	Urtiker Artralji	<24 saat	Otozomal Dominant	CIAS1-NLRP3/ NLRP3	Soğuktan kaçınma	-
MWS	Urtiker Artrit Baş ağrısı İşitme kaybı	5 -7 gün			IL-1 inhibisyonu	++
NOMID	Urtiker Artrit, Kemik değişiklikleri Baş ağrısı, kr. menenjit, nörolojik hasar İşitme kaybı Papil ödemi, görme kaybı	Devamlı			IL-1 inhibisyonu	++