



**FMF İLİŞKİLİ SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARIN KLİNİK
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE SERONEGATİF SPONDİLOARTRİT
VE FMF HASTALARI İLE KARŞILAŞTIRMASI**

DR ESRA DİLŞAT BAYRAK

GİRİŞ

- Sakroileit spondiloartritlerin ayırt edici bir özelliği olması yanında özellikle Türk ve Yahudi FMF hastalarında da sıklığının arttığı saptanmıştır.
- İlk defa 1960larda tanımlanmasına karşın FMF ilişkili Spondiloartrit tanısı koymak kolay değildir ve tanıda gecikmeler oldukça sıktır.

- Bu çalışma FMF ilişkili Spondiloartrit hastalarının klinik demografik özelliklerini belirlemek ve genetik biyokimyasal ve inflamasyon göstergeleri açısından Seronegatif Spondiloartrit ve FMF hastaları arasında karşılaştırma yapmak amacıyla düzenlenmiştir.

MATERYAL METHOD

- Çalışma 2012-2014 yılları arasın Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğine ayaktan başvuran hastalarda gerçekleştirilmiştir.
- Çalışmaya 42 FMF ilişkili Spondiloartrit, 100 FMF ve 100 Seronegatif Spondiloartrit hastası alınmıştır.
- FMF tanısı için Tel Hashomer kriterleri, Seronegatif Spondiloartrit tanısı için ise ASAS axial SpA tanı kriterleri baz alınmıştır.

- Hastaların demografik özellikleri kaydedilmiş, periferik artrit, entezit için sorgulanmış ve muayene edilmiştir. Hastalar inflamatuvar bel ağrısı için ASAS kriterlerine göre sorgulanmış, sorgusu pozitif olan hastalara schober ,Faber ve sakroiliak kompresyon testleri uygulanmıştır. Anamnez ve fizik muayenesi pozitif olan hastalar sakroiliak MRI ile değerlendirilmiştir.
- Sakroiliak MR için T1,T2 ve STIR sekansları alınmıştır. Aktif inflamatuvar lezyonlar sakroileit açısından pozitif kabul edilmiştir. Periferik artrit açısından 44 eklem değerlendirilmiş, entezit için MASES skoru uygulanmıştır.

- FMF ve FMF ilişkili SpA hastalarının MEFV mutasyonları ile FMF ilişkili SPA ve seronegatif SpA hastalarının HLA B27 sonuçları kaydedilmiştir.
- FMF ilişkili SpA ve seronegatif SpA hastalarında hastalık aktivitesi BASDAI skoru ile değerlendirilmiştir.
- Hastalardan tam kan ,biyokimya ,sedimentasyon ve CRP sonuçları alınmıştır ve bu değerler atak dışı dönemde bakılmıştır.
- FMF ve SpA dışında tanısı olanlar ile oral aft genital ülser psöriazis ve IBH öyküsü olan hastalar çalışma dışına alınmıştır.

SONUÇLAR

- **FMF ilişkili SpA**
- Yaş ortalaması 35,88 di. 29 hasta(%65) kadın 13 hasta erkekti. Ortalama hastalık süresi 7.5 yıldır.
- 42 hastanın 40ında MEFV gen mutasyonu saptandı. 26 hastada M694V, 7 hastada M680I ve 7 hastada E148Q mutasyonu gösterildi.
- 35 hastada HLA B27 negatifti.
- BASDAI ortalaması 5.6 , artrit sıklığı %28,6 entezit sıklığı %35,7 bulundu.
- Bu grupta 13 hastanın (%31) biyolojik tedavi aldığı görüldü.

FMF SpA grubu hastalarının klinik özellikleri

HASTA	CİNSİYET	YAŞ	MEFV	SÜRE	BASDAI	HASTA	CİNSİYET	YAŞ	MEFV	SÜRE	BASDAI
1	Kadın	43	E148Q HO	3	5,6	22	Kadın	64	E148Q HE	2	1,8
2	Kadın	26	M680I HE	2	-	23	Erkek	37	M680I+V726A	5	2,8
3	Erkek	50	M694V HE	4	-	24	Kadın	44	M680I HE	2	6,3
4	Kadın	49	E148Q HE	6	4,2	25	Erkek	26	M694V HE	5	2,4
5	Kadın	39	E148Q HE	4	7,5	26	Erkek	28	M694V HE	9	7,8
6	Kadın	38	M680I HE	5	8,1	27	Erkek	15	M694V HE	9	7,8
7	Kadın	48	M694V HE	2	6,7	28	Erkek	27	M694V HO	3	6,5
8	Kadın	33	M694V HE	2	3	29	Kadın	42	M694 HO	10	6,5
9	Kadın	21	M680I HE	3	2,5	30	Erkek	20	M680I HO	7	6,4
10	Kadın	42	M680I HE	9	5,1	31	Kadın	28	M694V HO	10	6,7
11	Kadın	28	M694V+E148QE	3	4,5	32	Erkek	37	M694V HE	20	7,8
12	Kadın	52	M694V HE	4	8,2	33	Kadın	34	M694V HO	7	6,7
13	Kadın	39	E148Q HE	6	10	34	Erkek	28	M694V+V726A	12	6,7
14	Erkek	19	M694V E	12	4,5	35	Kadın	57	M694V HO	2	4,5
15	Kadın	31	E148Q HE	5	3,6	36	Kadın	34	M694V HE	2	4
16	Kadın	45	M694V HE	5	5,6	37	Kadın	34	M694V+M680IE	15	7,6
17	Kadın	34	M694V+M680IE	15	2	38	Kadın	39	M694V HO	15	5,6
18	Kadın	43	M694V HE	7	1,8	39	Erkek	28	M694V HE	8	7,4
19	Kadın	29	M694V+V726A	15	4,2	40	Erkek	35	-	8	8,4
20	Erkek	38	M694V HE	20	7	41	Kadın	31	-	22	8,8
21	Kadın	44	E148Q HE	3	4,3	42	Kadın	28	M694V+M680IE	7	↓

Grupların karşılaştırması:

- FMF+SpA grubunun yaş ortalaması 35.88 ± 10.367 (29 kadın, 13 erkek), seronegatif SpA grubunun 46.72 ± 1.09 (81 kadın, 19 erkek) ve FMF grubunun 37.04 ± 12.33 (65 kadın, 35 erkek) idi.
- 30 yaş altında olan hasta sayısı FMF SpA grubunda 14 iken seronegatif SpA grubunda 8 ve FMF grubunda 34 dü. FMF SpA grubunda hastalarının hepsinin SpA semptomlarının FMF tanısı sonrasında geliştiği görüldü.
- Ortalama hastalık süreleri FMF SpA grubunda 7.5 ± 5.3 yıl, seronegatif SpA grubunda 4.9 ± 4.3 yıl ve FMF grubunda 5.16 ± 5.5 yıldır.

- FMF ilişkili SpA ve seronegatif SpA grubunda tüm hastalar artrit ve entezit açısından değerlendirildi.
- FMF SpA grubunda 12 hasta (%28.6) ve seronegatif SpA grubunda 59 hastada (%59) periferik artrit saptandı ve artrit sıklığı istatistiksel olarak seronegatif SpA grubunda yüksek bulundu($p=0.001$) .
- Entezit sıklığı FMF SpA grubunda % 35.7 ve seronegatif SpA grubunda %39 bulunmuş olup istatistiksel fark görülmedi ($p:0.713$) .

FMF SpA ve seronegatif SpA gruplarında artrit ve entezit sıklıkları

		<u>FMF+SpA</u>		<u>Seronegatif SpA</u>	
		<u>sıklık</u>	%	<u>sıklık</u>	%
<u>Entezit</u>	<u>pozitif</u>	15	35,7	39	39
	<u>negatif</u>	27	64,3	61	61
	<u>total</u>	42	100	100	100

		<u>sıklık</u>	%	<u>sıklık</u>	%
<u>Artrit</u>	<u>pozitif</u>	12	28,6	59	59
	<u>negatif</u>	30	71,4	41	41
	<u>total</u>	42	100	100	100

- HLA B27 pozitifliği FMF SpA grubunda %16 ve seronegatif SpA grubunda %27 saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0.178).
- FMF+SPA grubunun BASDAI ortalaması 5,6 ve seronegatif SpA grubunun BASDAI ortlaması 5.7 bulunmuş olup hastalık aktivitesi açısından her iki grup benzerdi (p:0.919).
- CRP ortalama değerleri FMF SpA grubunda 19,1, seronegatif SpA grubunda ,25 ve FMF grubunda 3,3 bulundu. Her 3 grup arasında FMF SpA grubunda CRP değerleri anlamlı olarak yksekkti (p<0.001, p<0.000). bu korelasyon sedimentasyon hızı içinde doğrulandı.
- Hemogloblin değerleri açısından 3 grup arasında fark yokru.
- FMF SpA grubunda 25 hastada(%59,5) ve FMF grubunda 46 hastada(%46) M694V gen muasyonunun bulunduğı gvrldü. Bu ağıdan 2 grup arasında M694V mutasyon sıklığı benzerdi (p:0.140).

FMF SpA ve seronegatif SpA grubu karşılaştırması

	FMF+SpA	Seronegatif SpA	P değeri
BASDAI (ortalama)	5,6	5,9	0,919
HLA B27 positivity(%)	16	27	0,178
ESR (ortalama)	40,02	26,43	0,021
CRP (ortalama)	19,1	2,5	0,001

FMF SpA ve FMF grubu karşılaştırması

	FMF+SpA	FMF	P değeri
ESR (ortalama)	40,02	21,65	0,002
CRP (ortalama)	19,1	3,3	0,000
Cinsiyet	69% kadın	65% kadın	0,642

TARTIŞMA

- FMF hastalarında sakroileit sıklığının arttığı bilinmektedir. Ankilozan spondilit kriterlerini karşılamayan bu hastalar FMF ilişkili SpA olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalarda vertebral tutulum olmadığı gösterilmiştir.
- FMF SpA sıklığı ile ilgili literatürde oldukça farklı sonuçlar bulunmaktadır.
- Kaşifoglu ve arkadaşları %7 FMF hastasında sakroileit bulunduğunu belirtmiştir. Cefle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 503 FMF hastasında sakroileit insidansı %10.5 olarak bildirilmiştir. Langevitz ise 3000 FMF hastasında yaptığı çalışmasında 11 hastada (%0,4) sakroileit gösterebilmişti. Çalışmalardaki farklılıklar sakroileit saptamada kullanılan methodlarla açıklanabilir. Langevitz in çalışmasında görüntüleme MRI kullanılmamıştır. Bu nedenle erken dönemdeki hastalar atlanmış olabilir. Bu çalışmada tüm FMF SpA hastalarında sakroileit MRI ile gösterilmiştir.

- M694V gen mutasyonu hem FMF hem de FMF SpA grubunda dominant mutasyon olarak görülmüştür ve gruplar arasında fark bulunmamıştır.
- MEFV geninin artrit, erken hastalık başlangıcı ve daha şiddetli hastalık bulguları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca SpA gelişiminde de katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir.
- FMF SpA grubunda HLAB27 büyük oranda negatif bulunmuş olup bu grup hastada SpA bulguları gelişimde AS den farklı mekanizmalar bulunduğu düşünülebilir.

- 3 grup değerlendirildiğinde sedimentasyon ve CRP değerleri FMF SpA grubunda anlamlı olarak yüksek seyremektedir ve bu hastalarda FMF hastalarına göre inflamasyonun daha yoğun olduğu bilgisine ulaşılmıştır

- Sakroileit saptanan hastalarda FMF de ayırıcı tanı içine alınmalıdır çünkü bu hastalar SpA tedavisi dışında amiloidozdan korunma için kolşisinden fayda göreceklerdir.

KAYNAKLAR

1-Dinc A, Pay S, Turan M, Simsek I. Prevalence of familial Mediterranean fever in young Turkish men [abstract]. *Clin Exp Rheumatol*. 2000; 18:292.

2-Kaşifoğlu T, Çalışır 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; 28:41.

3-Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer Y, Pras M (1997) Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 27:67–72

4-Yiğit S, Bağcı H, Ozkaya O, Ozdamar K, Cengiz K, Akpolat T (2008) MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever in the Black Sea region of Turkey. *J Rheumatol* 35:106–113

5. Olgun A, Akman S, Kurt I, Tüzün A, Kutluay T (2005) MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int* 25:255–259

6-Akar S, Soysal O, Yuksel F, et al. High prevalence of axial spondyloarthritis in patients with familial Mediterranean fever, and a greater allelic frequency of M694V in familial Mediterranean fever patients with radiographic sacroiliitis. *Arthritis Rheum*. 2010;[62:S278](#).

7- Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M (1997) Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 27(2):67–72

8- Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, et al. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatol Int*. [2005;25:442–6](#)

9- Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalçınkaya F, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* [2005;84:1-11](#)

10-Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics* 1999;[103:e70](#).