

Ailesel Akdeniz Ateşli Çocuk Hastalarının Alt Ekstremitte Eklemlerinin Ultrasonografik Olarak Değerlendirilmesi

Ultrasonographic Assessment of the Lower Extremity Joints of Pediatric Patients with Familial Mediterranean Fever

Nilgöl Üstün, Tanju Çelik*, Ayşe Dicle Turhanoğlu, Nurhan Kızıl

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

*Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

ÖZET

Amaç: Ailesel Akdeniz Ateşli çocuk hastaların kalça, diz, ayak bilek eklemlerinin artrit ve entezit bulgusu açısından ultrasonografi ile değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ailesel Akdeniz Ateşli 49 çocuk hasta alındı. Çalışma Kahraman Maraş Sütçü İmam Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylandı (Karar no: 2012/10-5). Hastaların demografik ve hastalıkla ilişkili bilgileri sorgulandı. Hastalar kas-iskelet yakınmalarına yönelik klinik olarak değerlendirildikten sonra kalça, diz, ayak bilek artrit (sinoviyal effüzyon, sinovyal hipertrofi, kemik erozyon) ve diz, ayak bilek enteziti (hipoekoik ve/ veya kalınlaşmış tendon yapışma yeri, power Doppler aktivite, entezofit) açısından gri skala ve power Doppler ultrasonografi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak tanımlayıcı analizler kullanıldı.

Bulgular: Hastaların %76'sı kolsisin kullanmakta olup %65'i ataksız dönemdeydi. Klinik değerlendirmede hastaların %39'unda egzersizle bacak ağrısı, %35'inde alt ekstremitte miyalji, %28'inde alt ekstremitte artralji mevcuttu. Artralji hastaların %77'sinde dizde, %54'ünde ayak bileğinde, %38'inde kalçada idi. Klinik olarak hiç bir hastada artrit yoktu. Hastaların alt ekstremitte büyük eklemleri artrit ve entezit bulgusu yönünden ultrasonografi ile değerlendirildiğinde 1 hastada tek taraflı diz ve ayak bileğinde, 1 hastada her iki ayak bileğinde sinovyal effüzyon, 1 hastada bilateral ayak bileğinde aşil entezofit saptandı.

Sonuç: FMF'li çocuk hastalarda eklem tutulumunu değerlendirmede klinik bakıya ultrasonografik değerlendirmenin eklenmesi katkı sağlayacaktır. (FTR Bil Der 2012;15: 77-80)

Anahtar kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, artrit, ultrasonografi

ABSTRACT

Objective: Aim of the study is to evaluate the hip, knee and ankle joints of the pediatric patients with Familial Mediterranean Fever for evidence of arthritis and enthesitis.

Methods: Fortynine pediatric patients with Familial Mediterranean Fever were included in the study. The study was approved by the ethics committee of the Sütçü İmam University (Decision no: 2012/10-5). Patients were asked about demographic and disease-related datas and assessed clinically for musculoskeletal complaints. Patients were examined by gray scale and power doppler ultrasound for the hip, knee, ankle arthritis (synovial effusion, synovial hypertrophy, bone erosion) and enthesitis (hypoechoic and/or thickened tendon at its bony attachment, poer Doppler activity, enthesophytes). Descriptive analysis was used for statistical analysis.

Yazışma Adresi

Corresponding Author

Nilgöl Üstün

Mustafa Kemal Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
Hatay, Türkiye

Tel.: +90 326 227 63 67

E-posta: drmustun@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi/Received: 19.06.2012

Kabul Tarihi/Accepted: 02.09.2012

Sunulduğu Kongre: Nilgöl Üstün,
Tanju Çelik, Nurhan Kızıl, Selçuk Yazıcı,
Ayşe Dicle Turhanoğlu. Ailesel Akdeniz
Ateşli çocuk hastaların alt ekstremitte
eklemlerinin artrit/entezit açısından
sonografik olarak değerlendirilmesi.
48. Türk Pediatri Kongresi. P-112. 15-19
Mayıs 2012 (Antalya). Türk Ped Arş 2012;
47 Özel sayı: 75.

Results: Seventysix percent of the patients were using colchicine and 65% of the patients were at attack-free period. In clinical evaluation, 39% of the patients had exercised leg pain, 35% lower extremity myalgia, 28% lower extremity arthralgia. Knees were affected in 77% of the patients, ankles in 54%, and hips in 38%. None of the patients had clinically arthritis. In ultrasonographic examination, one patient had synovial effusion in unilateral knee and ankle joints and one patient had synovial effusion in both ankles. One patient had enthesophyte in both achilles tendons.

Conclusion: Ultrasonographic joint examination can contribute to the clinical evaluation in the pediatric patients with Familial Mediterranean Fever. (J PMR Sci 2012;15: 77-80)

Keywords: Familial Mediterranean Fever, arthritis, ultrasound

Giriş

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan febril peritonit, plörit ve artrit atakları ile karakterize monogenik otoinflamatuvar bir hastalıktır (1). Artrit genellikle alt ekstremitte büyük eklemlerinde görülür ve genellikle non-eroziftir (2-3). Artrit/artralji çocuk hastaların yaklaşık %50'sinde, erişkin hastaların yaklaşık %25-50'sinde görülür (3-7). Hastaların çok az bir kısmında spondiloadropati olabilir (8-11).

Ultrasonografi (US) artrit ve entezitin tanısı ve takibinde kullanılan güvenilir ve geçerli bir görüntüleme yöntemidir (12-13). US'nin magnetik rezonans görüntülemeye göre kısa zaman içinde birden çok eklemi taraması, hasta toleransının iyi olması, hastayı başka bir randevuya göndermek yerine anında kliniğini bilen hekim tarafından tarama yapıyor olması ile görüntülerin hızlı yorumlanıp kararın anında verilmesine olanak vermesi, tekrar edilebilir olması gibi belirgin avantajları vardır. US kemikteki erozyonu ve düzensizliği değerlendirmede direk grafiden daha sensitiftir ve radyasyon içermez (14). Çocuk hastalar genellikle ağrıyı tam lokalize edemezler ve ağrı şiddetini tam ifade edemezler. US'nin, yukarıda saydığımız avantajları da göz önünde tutulduğunda, çocuk hastalarda, eklem tutulumunu objektif olarak ortaya koymada, klinik değerlendirmenin bir uzantısı olarak kullanımının yaygınlaştırılması uygun bir yaklaşım olabilir.

Çalışmadaki amacımız AAA'lı çocuk hastalarının kalça, diz, ayak bilek eklemlerini artrit ve entezit açısından US ile objektif olarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya pediatri bölümünden fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğine yönlendirilen Tel Hashomer kriterlerine göre kesin AAA tanısı olan 49 çocuk hasta (26 kız, 23 erkek) alındı. Çalışma Kahraman Maraş Sütçü İmam Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylandı (Karar No: 2012/10-5).

Hastaların demografik bilgileri, anne-baba arasındaki akraba evliliği, AAA aile hikayesi, AAA semptom yaşı ve tanı yaşı, kolsisin kullanım durumları, atak durumları ve varsa gen analiz sonuçları (MEFV geni Exon 2 ve exon 10 bölgesi; dizi analizi yöntemi) kaydedildi.

Hastalar kas-iskelet yakınmalarına yönelik hikaye, fizik muayene ve laboratuvar incelemesi (tam kan sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, tam idrar analizi) sonrası kalça, diz ve ayak bilek artrit (erozyon, sinovyal hipertrofi, sinovyal effüzyon) ve diz, ayak bilek enteziti (tendonun kemiğe yapışma yerinde kemikte düzensizlik (entezofit), tendonun kemiğe

yapışma yerinde tendonda hipoekoik/hiperekoik alanlar) açısından gri skala ve power Doppler ultrasonografi (LOGIQ5Pre, GE, 4-11-MHz lineer prob) ile (NÜ tarafından) değerlendirildi (15). Akut artrit/entezit bulgusu olan effüzyon/ tendonun kemiğe yapışma yerinde tendonda hiperekoik alanlar varlığı gri skala ve power Doppler ultrasonografi ile değerlendirildi. Kronik artrit/entezit bulguları (erozyon, sinovyal hipertrofi, entezofit, tendonun kemiğe yapışma yerinde tendonda hipoekoik alanlar) gri skala ultrasonografi ile değerlendirildi.

İstatistiksel analiz: Analizler için SPSS 13.0 kullanıldı. Tanımlayıcı analizler yapıldı.

Bulgular

49 hastanın 23'ü erkek, 26'sı kız idi. Hastaların ortalama yaşı 9, semptom başlama yaşı 6 idi. Tanıda gecikme ortalama 1 yıl idi. Anne baba arasında akraba evliliği hastaların %18'inde, AAA aile hikayesi hastaların %37'sinde mevcuttu.

Hastaların %76'sı kolsisin kullanmakta olup %65'i ataksız dönemdedi. Ortalama kolsisin dozu 0,96±0,31 mg/gün idi. Ortalama kolsisin kullanma süresi 18 aydı (min 1 ay, maks 72 ay). İlaç kullananların ortalama atak sıklığı ayda 3-4, ortalama atak süresi ortalama 4-5 gün idi. İlaç kullanmayanların ortalama atak sıklığı ayda 9, atak süresi 5-6 gün idi. En az 3 aydır kolsisin kullanmakta olan hastaların (n=30) 28(%93)'inde kolsisine iyi yanıt vardı.

45 hastanın gen analizi mevcuttu. Gen mutasyonları sıklık sırasına göre G138G (%84), A165A (%84), R202Q (%53), M694V (%29), E148Q (%20), V726A (%9) ve M608I (%7) idi. Gen mutasyonlarının %18'i homozigot, %82'si heterozigottu. Yirmi yedi(yüzde atmış) hastada sık görülen MEFV gen mutasyonlarından (M694V, E148Q, V726A, M608I, M694I) bir veya ikisinin pozitifliği mevcuttu.

Klinik değerlendirmede 19(%39) hastada egzersizle bacak ağrısı, 17(%35) hastada alt ekstremitede miyalji, 14(%28) hastada alt ekstremitede artralji, 4(%8) hastada üst ekstremitede non-spesifik kas-iskelet ağrıları mevcuttu. Artralji sırasıyla en fazla diz (%77), ayak bilek (%54) ve kalçada (%38) idi. Hastaların hiçbirinde klinik olarak artrit saptanmadı. Hastaların ortalama C-reaktif proteini 1,20±2,88 mg/dL (normal aralık 0-0,8 mg/dL), eritrosit sedimentasyon hızı 17,03±19,95 mm/saat (normal aralık 0-20 mm/saat) idi. Kas-iskelet semptomu olan hastaların %84'ü ilaç kullanıyor ve % 58'i ataksız dönemde idi.

Klinik olarak artraljisi olan 3 hastanın -klinikle uyumlu eklemlerinde- 2'sinde akut artrit bulgusu (sinovyal effüzyon olarak), 1'inde kronik aşil enteziti bulgusu (entezofit olarak)

saptandı (Tablo 1). Artrit ve entezitin diğer ultrasonografik bulguları (erozyon, sinovyal effüzyon, tendonun kemiğe yapışma kısmında hipoekoik/hiper ekoik alanlar) hiç bir hastada saptanmadı. Akut artrit bulgusu olan iki hasta atakta idi, kronik entezit bulgusu olan hasta ise ataksız dönemde idi. Sonografik bulgusu olan 3 hastanın üçünün de ortalama CRP ve ESR'leri normal sınırlarda idi.

Tartışma

Klinik olarak 14(%28) hastada artralji vardı, hiç bir hastada artrit yoktu. Ultrasonografik değerlendirmede ise artraljisi olan 14 hastanın 2'sinde akut artrit bulgusu (sinovyal effüzyon olarak), 1'inde kronik entezit bulgusuna (entezofit) rastlandı. Literatür araştırmamızda AAA'lı çocuk hastalarda ultrasonografiyle yapılan artrit/enteziti değerlendirilmesi alanında daha önce yapılmış bir çalışma görülmemiştir. Bu açıdan bu çalışma AAA çocuk hastalarda ultrasonografik artrit/enteziti değerlendirilmesi açısından bir basamak oluşturabilir.

Artrit/artralji erişkin AAA hastalarının yaklaşık %25-50'sinde, çocuk hastaların ise yaklaşık %50'sinde görülür (3-7). Bu çalışmada klinik olarak hiçbir hastada artrit yoktu. Bu durumu hastaların çoğunluğunun tedavi altında olmasına ve çoğunluğunun ataksız dönemde olmalarına bağladık. Ayrıca -sık görülen M694V, E148Q, V726A, M680I mutasyonlarının görülme sıklığı Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgesi hasta popülasyonundaki ile benzer (16) olmakla beraber- homozigot M694V mutasyonu sadece 3 hastamızda mevcuttu. Literatürde M694V homozigot mutasyonu olan AAA hastalarında artmış artrit sıklığı verilmektedir (7,17-18). Ayrıca exon 2'ye ait mutasyonların daha hafif hastalık ve daha az sıklıkta artrit ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (19). Bizim hastalarımızın beşte biri exon 2'ye ait olan E148Q mutasyonuna sahipti. Dahası hastalarımızın tamamına yakınında exon 2'ye ait olan G138G ve A165A, yanısında R202Q mutasyonları mevcuttu.

AAA'da artrit/artralji nadiren üst ekstremitte eklemlerinde de görülebilmekle beraber genellikle kalça, diz ve ayak bilek eklemlerinde görülür (2,3). Sıklıkla alt ekstremitte monoartriti veya oligoartriti şeklinde seyreder (1-3). AAA'lı hastalarda en sık tutulan eklemlerin sırasıyla diz, ayak bileği ve kalça olduğu bildirilmektedir (3). Bizim çalışmamızda da en sık tutulan eklemlerin artralji bulgusuyla bu eklemler olduğunu gördük ve tutulum oligoartrit şeklinde idi.

Tablo 1. Sonografik bulgular

		Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3
Artrit	Erozyon	-	-	-
	Sinovyal hipertrofi	-	-	-
	Sinovyal effüzyon	+	+	-
Entezit	Entezofit	-	-	+
	*Tendonda hipoekoik alanlar	-	-	-
	*Tendonda hiperekoik alanlar	-	-	-

*=Tendonun kemiğe yapışma yerinde

Doppler US (DUS) eklem ve eklem çevresi yumuşak dokulardaki aktif inflamasyon varlığını gösteren lokal vaskülarizasyon artışını tespit eder. DUS sinovitte histolojik ve magnetik rezonans görüntüleme bulguları ile yüksek korelasyona sahiptir. DUS aktif inflamasyonu tespit etmede klinik muayeneden daha sensitiftir. DUS enteziti değerlendirmede MRG'den daha sensitiftir (13). PUS ile klinik artraljisi olan 2 hastada akut artrit bulgusu (sinovyal effüzyon olarak) vardı. Sinovyal effüzyon hastaların birinde tek taraflı diz ve ayak bileğinde, diğerinde ise bilateral ayak bileğinde idi.

AAA'da genellikle 2-3 günde kendini sınırlayan ve non-erozif bir artrit görülür (2,20-22). Artrit nadiren kronikleşebilir ve destrüktif seyredebilir (23-29). Literatürde erişkin dönem AAA hastalarında proteze kadar gidebilen kalça ve diz eklemlerinde vaka sunumları şeklinde destrüksiyon bildirilmiştir (30). İncelenen eklemlerde gri skala US ile destrüksiyon bulgusu (sinovyal hipertrofi, erozyon) saptanmadı; hastaların tamamının çocukluk döneminde olması ve sayılarının az olmasına bağlı olabilir.

Hastaların çok az bir kısmında spondiloartropati olabilir. Bu hastalar genellikle HLA-B27 negatif, hafif radyografik spinal tutulumun olduğu, sakroileit, entezit ve inflamatuvar bel veya boyun ağrısına sahip hastalardır (8-11). Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde bel ağrısı mevcut değildi. Biz sadece bir hastada kronik aşil enteziti bulgusuna (entezofit olarak) rastladık. Bu hastada kronik topuk ağrısı yakınması da mevcuttu. Literatürde entezit bildirimine rastlamadık ancak erişkin AAA hastalarında sakroileit ve spondiloartrit bildirilmektedir (1,31).

Bu çalışmanın önemli bir limitasyonu hastaların çoğunlukla kolsisin tedavisi almakta olan ve ataksız dönemde gelen hastalar olmasıdır.

Sonuç olarak net görüntü kalitesine sahip, radyasyon içermeyen, ucuz, birden fazla eklemi değerlendirmeye imkan veren, hızlı ve klinikle uyumlu sonuç alınabilme imkanı sağlayan, toleransı kolay ve tekrar edilme imkanı olan bir görüntüleme yöntemi olan ultrasonografinin AAA'lı çocuk hastalarda artrit/entezitin objektif tanı ve takibinde klinik değerlendirmenin bir uzantısı olarak kullanılması kalıcı hasarların önüne geçilmesi ve hayat kalitesinin artırılması açısından uygun bir yaklaşım olabilir.

Kaynaklar

1. Shinawi M, Brik R, Kepten I, Berant M, Gersoni B. Familial Mediterranean fever: high gene frequency and heterogenous disease among Israeli-Moslem Arab population. J Rheumatol 2000;27:1492-5.
2. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 1992;22:139-50.
3. Ozalkaya E, Mir S, Sozeri B, Berdeli A, Mutlubas F, Cura A. Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies and genotype-phenotype correlations in the Aegean region of Turkey. Rheumatol Int. 2011;31:779-84.
4. Yılmaz R, Ozer S, Ozyurt H, Erkorkmaz U, Sahin S. J Paediatr Child Health. Familial Mediterranean fever gene mutations in the inner northern region of Turkey and genotype-phenotype correlation in children. 2009;45:641-5.
5. Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M, Kamali S, Dalkiic E, Gul A, Ocal L, Aral O, Konice M. Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean fever in Turkey: analysis of 401 cases. Int J Clin Pract. 2005;59:202-5.

6. Ertekin V, Selimoğlu MA, Pirim I. Familial Mediterranean fever in a childhood population in eastern Turkey. *Pediatr Int.* 2005;47:640-4.
7. 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;84:1-11.
8. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, et al. Seronegative spondyloarthritis in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 67–72.
9. Balaban B, Yasar E, Ozgul A, et al. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever and seronegative spondyloarthritis: importance of differential diagnosis. *Rheumatol Int.* 2005 ; 25:641-4.
10. Demirag MD, Ozturk MA, Goker B, et al. Intramuscular gold for the treatment of seronegative spondyloarthritis associated with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2008; 29:77-9.
11. Beşbaş N, Ozdemir S, Saatçi I, et al. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever: an unusual presentation in childhood. *Turk J Pediatr.* 1999; 41:387-90.).
12. Hammer HB, Haavardsholm EA. Advances in imaging. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:299-305.
13. Porta F, Radunovic G, Vlad V, Micu MC, Nestorova R, Petranova T, Iagnocco A. The role of Doppler ultrasound in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2012 ;51(6):976-82.
14. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000;43:2762-70.
15. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, et al; OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005; 32: 2485-7.
16. Pasa S, Altintas A, Devecioglu B, et al. Familial Mediterranean Fever gene mutations in the southeastern region of Turkey and their phenotypical features. *Amyloid* 2008; 15: 49-53.
17. Riva Brik, Marwan Shinawi, Leah Kasinetz, et al. The Musculoskeletal Manifestations of Familial Mediterranean Fever in Children Genetically Diagnosed With the Disease. *Arthritis & Rheumatism* 2001; 44: 1416–9.
18. Dwelle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. Phenotype genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 1998; 6: 95–7.
19. el-Garf A, Salah S, Iskander I, Salah H, Amin SN. MEFV mutations in Egyptian patients suffering from familial Mediterranean fever: analysis of 12 gene mutations. *Rheumatol Int.* 2010;30:1293-8.
20. Dudkiewicz I, Chechik A, Blankstein A, et al. Subtalar arthritis as a presenting symptom of Familial Mediterranean fever: case report and literature review. *Acta Orthop Belg.* 2001;67:173-7.
21. Ince E, Cakar N, Tekin M, et al. Arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2002; 21: 213-7.
22. Jarjour RA, Dodaki R. Arthritis patterns in familial Mediterranean fever patients and association with M694V mutation. *Mol Biol Rep.* 2011; 38: 2033-6.
23. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 612–27.
24. Kaushansky K, Finerman GA, Schwabe AD. Chronic destructive arthritis in familial Mediterranean fever: the predominance of hip involvement and its management. *Clin Orthop* 1981; 155: 156–61.
25. Younes M, Kahn MF, Meyer O. Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever: a review of 10 cases. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 560–5.
26. Ishak GE, Khoury NJ, Birjawi GA, et al. Imaging findings of familial Mediterranean fever. *Clin Imaging.* 2006; 30: 153-9.
27. Akkurt MO, Bektaser B, Ocguder A, et al. An unusual complication of familial Mediterranean fever: protracted arthritis with bilateral coxarthrosis and intraosseous amyloidosis of femoral head. *Mod Rheumatol.* 2005; 15: 358-60.
28. Ozgocmen S, Ozçakar L, Ardicoglu O, et al. Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience. *Clin Rheumatol.* 2006;25:83-7.
29. Bakkaloglu SA, Aksu T, Goker B, et al. Sulphasalazine treatment in protracted familial Mediterranean fever arthritis. *Eur J Pediatr.* 2009;168:1017-9.
29. Uthman I, Hajj-Ali RA, Arayssi T, et al. Arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2001; 20: 145-8.
30. Beşbaş N, Ozdemir S, Saatçi I, et al. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever: an unusual presentation in childhood. *Turk J Pediatr.* 1999; 41:387-90.
31. Akkoc N, Gul A. Familial Mediterranean fever and seronegative arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2011; 13: 388-94.