



Olgu Sunumu / Case Report

Kolşisin, artroskopik sinovektomi, radyoaktif sinovektomi ve tekrarlanan eklem enjeksiyonlarına dirençli ailesel Akdeniz ateşi taşıyıcısı ve intermitan hidrartroz olgusu

A case of familial Mediterranean fever carrier and intermittent hydrarthrosis resistant to colchicine, arthroscopic synovectomy, radioactive synovectomy and repeated joint injections

Ayhan Esmer,¹ Fikriye Figen Ayhan,¹ Hakan Özsoy,² Pınar Borman,¹ Aynur Karagöz¹

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş tarihi / Received: Ağustos 2014 Kabul tarihi / Accepted: Ekim 2014

ÖZ
İntermittan hidrartroz genellikle büyük eklemlerde ve en sık dizde epizodik sinovit ataklarının eşlik ettiği sık görülmeyen bir durumdur. İntermittan hidrartroz düşük doz kolşisin, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, altın tuzları, eklem içi steroidler ve sinovektomi ile tedavi edilebilir. Bu yazıda artroskopik sinovektomi, radyoaktif sinovektomi, tekrarlanan eklem enjeksiyonları, kolşisin ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara dirençli intermitan hidrartroz hastası ve ailesel Akdeniz ateşi taşıyıcısı 32 yaşında bir erkek olgu sunuldu. Hastanın intermitan hidrartroz semptomları kolşisinle birlikte step-up kombine hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç olarak hidroklorokin + metotreksat tedavisi ile kontrol altına alınabildi.

Anhtar sözcükler: Kolşisin; ailesel Akdeniz ateşi; hidrartroz; hidroklorokin; intermitan; metotreksat.

ABSTRACT

Intermittent hydrarthrosis is an uncommon situation, usually seen in major joints, most frequently in knee, with episodic synovitis attacks. It can be treated with low dose colchicine, non-steroid anti-inflammatory drugs, gold salts, intra-articular steroids and synovectomy. In this article, we presented a 32-year-old patient with intermittent hydrarthrosis and carrier of familial Mediterranean fever resistant to arthroscopic synovectomy, radioactive synovectomy, repeated joint injections, colchicine, and non-steroid anti-inflammatory drugs. His symptoms of intermittent hydrarthrosis could be controlled by step-up combined disease modifying antirheumatic drug treatment hydroxychloroquine plus methotrexate in addition to colchicine.

Keywords: Colchicine; familial Mediterranean fever; hydrarthrosis; hydroxychloroquine; intermittent; methotrexate.

İntermittan hidrartroz (İH) genellikle büyük eklemlerde ve en sık dizde epizodik sinovit ataklarının eşlik ettiği nadir görülen bir durumdur. İntermittan hidrartrozda düşük doz kolşisinin etkili olduğu ve MEFV (Mediterranean FeVer) gen mutasyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.^[1,2]

İntermittan hidrartroz tedavisi ile ilgili geniş çaplı kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır ve etkinliği

kabul edilen özgün bir tedavisi yoktur. Bununla birlikte nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), altın tuzları, eklem içi steroidler, sinovektomi ve kolşisin tedavisi ile olumlu klinik yanıtlar alındığına dair örnekler bildirilmiştir.^[1-3]

Bu yazıda kolşisin, artroskopik sinovektomi, radyoaktif sinovektomi (RS) ve tekrarlanan eklem enjeksiyonlarına dirençli ve kolşisin ile birlikte step-up

İletişim adresi / Corresponding author: Dr. Ayhan Esmer. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, 06340 Altındağ, Ankara, Türkiye. e-posta / e-mail: doctorayhan@gmail.com

Cite this article as:

Esmer A, Ayhan FF, Özsoy H, Borman P, Karagöz A. A case of familial mediterranean fever carrier and intermittent hydrarthrosis resistant to colchicine, arthroscopic synovectomy, radioactive synovectomy and repeated joint injections. [Article in Turkish] Turk J Phys Med Rehab 2016;62(3):285-9.

kombine hastalık modifiye edici ilaç (DMARD) olarak hidroklorokin (HCQ) + metotreksat (MTX) tedavisi ile kontrol altına alınabilen ve MEFV gen analizinde R202Q ve E167D heterozigot mutasyonu tespit edilen bir ailesel Akdeniz ateşi (AAA) hastalığı taşıyıcısı intermitan hidrartroz olgusu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Otuz iki yaşında erkek hasta sol dizde şişme ve hareket kısıtlılığı yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünden yaklaşık dört yıl önce sol dizinde şişlik başladığı ve ortopedi polikliniğine başvurduğu, ön çapraz bağ (ÖÇB) rüptüründen dolayı artroskopik ÖÇB tamiri yapıldığı, taburcu edildikten 1.5 ay kadar sonra aynı dizinde tekrar şişlik olduğu ve yine bir dış merkezde bir yıl sonra artroskopik sinovektomi yapıldığı öğrenildi. Hastaya ayrıca 2011 yılının Ekim ayında üç kez daha artroskopik girişim yapıldığı, buna rağmen rahatlama olmadığı ve Ortopedi kliniği tarafından eklem içi radyoaktif 90-yttrium sinovektomi yapıldığı öğrenildi.

Hasta dosyasındaki kayıtlarda sinovyal sıvıda *M. tuberculosis* PCR(+) ve PPD 5 mm saptandı. Akciğerinde tüberküloz odağı bulunamayan hastanın üçlü tüberküloz tedavi uygulandıktan yaklaşık iki ay sonraki sinovyal sıvı PCR analizinde *M. tuberculosis*'e rastlanmadığı ve balgamda ARB(-) olarak tespit edildiği, daha sonraki artroskopik biyopsisinde ise villonodüler sinovit saptandığı görüldü. Hastanın öyküsünden ayrıca anti tüberküloz tedavi uygulandıktan sonraki dört yıllık sürede sol dizinde bazen ayda bir, bazen de 3-5 günde bir tekrarlayan şişlik geliştiği ve yine Ortopedi polikliniğinde toplam 10 kez sol diz ponksiyonu yapıldığı öğrenildi. Ortopedi kliniği hastada septik artrit veya tüberküloz artrit düşünmediğini belirterek tanı ve tedavi amacıyla hastayı polikliniğimize sevk etti.

Kliniğimizde yapılan sinovyal sıvı analizlerinde lökosit sayısı 1940/mm³ ile 2800/mm³ arasında değişmekteydi ve genellikle parçalı ağırlıktaydı (çoğunda %90 üzeri PMNL).

Hastanın soy geçmişinde kız kardeşinde romatoid artrit olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde sol

diz fleksiyonu eklem hareket açıklığı 0-90 derecede kısıtlıydı, sol dizde ısı artışı ve palpasyonla hassasiyet vardı. Hasta yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş hasta onamı alındı.

Romatoloji polikliniğinde yapılan incelemelerde:

Tam kan sonuçları normal, sedimentasyon: 6 mm/saat, ASO (antistreptolizin O): 122, C reaktif protein (CRP): 0.3 (0-0.8) mg/dL, romatoid faktör (RF) <10.5, siklik sitrülünlenmiş peptid antikor (CCP): 9.59 (normal değerler: 0-20) karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve böbrek fonksiyon testleri (BFT) normal, ürik asit: 4.0 mg/dL, glukoz: 88 mg/dL ve tam idrar tahlili (TİT): normal olarak bildirildi.

Serolojik incelemelerde ise hepatit B'nin yüzey antijeni (HbsAg): (-), hepatit C virüs (HCV): (-), insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV): (-) immüno globulin (Ig): normal, compleman 3 (C3), C4: normal, VDRL-TPHA (The Venereal Disease Research Laboratory test - T. pallidum hemagglutination assays): normal, Brucella: (-), anti nükleer antikor (ANA): (-), anti çift sarmal DNA (anti-dsDNA): (-), anti gliadin IgG (-), myeloperoksidase (MPO) anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA): (-), proteinase 3 (PR3)-ANCA: (-), anti mikrozomal antikor (AMA): (-), anti-düz kas antikor (ASMA): (-), antikardiyolipin IgG (-), RPL(-), otoimmün tanımlama (-), fibrinojen: 575 (200-400) olarak saptandı.

Genetik testlerde ise insan lökosit antijen (HLA) B27(-) ve AAA MEFV gen taramasında R202Q ve E167D heterozigot mutasyonu tespit edildi. Bunun üzerine hasta Tel-Hashomer kriterlerine göre (Tablo 1) değerlendirildi ve AAA tanısı ekarte edildi.

Tel-Hashomer kriterlerine göre AAA kesin tanısı için iki majör veya bir majör + iki minör kriter, olası tanı için de bir majör ve bir minör kriter olması gerekmektedir.

Yılda 1-2 kez rekürren aftöz stomatit öyküsü olan hasta Dermatoloji kliniğine konsülte edildi, Paterji testi (-) saptandı ve hastada Behçet sendromu düşünülmüdü.

Hastanın diz ve el radyografileri sırasıyla Şekil 1a, b ve Şekil 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Tel-Hashomer kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
Peritonit, sinovit veya plörite eşlik eden febril ataklar	Birinci derece akrabalarda ailesel Akdeniz ateşi
Alta yatan hastalık olmadan AA tip amiloidoz	Erizipel benzeri eritem
Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt	Tekrarlayan ateş atakları



Şekil 1. (a) Olgunun ön arka ve yan diz X-ray görüntüsü. (b) Sol dizde belirgin osteoporoz, eklem aralığı korunmuş, iki taraflı dış yanlara doğru yer değiştirmiş, sol dizde ön çapraz bağ implant görüntüsü.

Sol diz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) T₂-ağırlıklı sekansları Şekil 3'de verilmiştir.

Mevcut klinik ve laboratuvar bulgular ile intermitten hidrartroz ve AAA taşıyıcısı tanısı konulan hastaya kolşisin 2x1, HCQ 2x1, prednizolon 5 mg 1x1, lansoprazol 1x1 başlandı, ileri inceleme ve tedavi için yatış sırası verildi.

Bir ay sonraya verilen yatarak 15 seans fizik tedavi ve rehabilitasyon programında hastaya hastalığı hakkında eğitimin, eklem koruma, ilaç ve egzersiz programının önemi anlatıldı. On beş seans FTR programı sol dize coldpack, Burst mode TENS+izometrik kuadriseps egzersizi, kuadriseps/hamstring germe ve izotonik kuadriseps güçlendirme egzersizlerinden oluştu. Taburculuktaki diz muayenesinde diz hareketleri açık ve ağrısızdı, efüzyon yoktu.

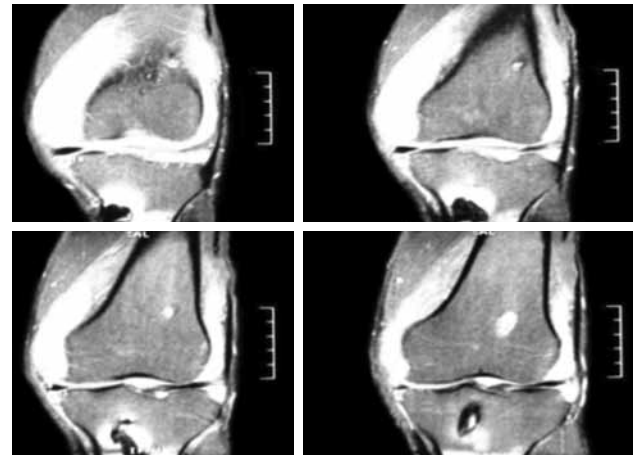


Şekil 2. Olgunun arka ön el grafisi.

Taburculukta hastaya kolşisin 2x1, HCQ 2x1, prednizolon 1x1 (bridge), lansoprazol 1x1 reçetelendi, kuadriseps, hamstring germe ve güçlendirme egzersizleri ev programı olarak verildi ve üç ay sonra kontrol önerildi.

Altı ay sonraki kontrolde hastanın sol dizinde efüzyon saptandı, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri normaldi, efüzyon boşaltıldı (%74 PMN, %26 MNL, kültürde üreme olmadı). Bir yıl kadar sonra aynı dizde efüzyon tekrarladı ve hastanın tedavisine 15 mg/hafta MTX eklendi.

Kontrollerde şişlik epizodlarının sıklığının azaldığı görüldü. Hastanın takiplerinde hem sinovit ataklarının tekrarlamadığı hem de ağrı şiddetinin yaklaşık %70 kadar azaldığı tespit edildi. Atak döneminde



Şekil 3. Olgunun sol diz T₂-ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesi. Kıkırdak incelmesi, ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu, suprapatellar bursaya uzanan belirgin sinovyal kalınlaşmanın eşlik ettiği sıvı.

yapılan incelemelerin hiçbirinde akut faz reaktanlarında yükseklik gözlenmedi.

Hastanın farmakolojik tedavisi kolşisin 2x1/gün, MTX 15 mg/hafta, HCQ 2x1/gün olarak devam etmektedir. Son bir yıldır yeni atak gözlenmedi.

TARTIŞMA

Periyodik benign sinovitis olarak da adlandırılan İH, ilk defa 1910 yılında tanımlanmıştır.^[4] Prevalansı konusunda net bir bilgi yoktur. Palindromik romatizma gibi diğer periyodik sendromlardan farkı, tahmin edilebilir aylık tekrarlamaları ve ataklar sırasında laboratuvar testlerinin normal olmasıdır.

İntermittan hidrartroz patogenezi bilinmemektedir.^[2,3,5-7] Hayvan modellerinde IgE bağımlı sinoviyal mast hücreleri degranülasyonu ilişkili alerjik sinovit hipotezi öne sürülmüştür. Ailenin beş kuşağında 23 bireyin etkilendiğini gösteren bir çalışma bulunmaktadır.^[7] Son dönemlerde hastalığın kalsiyum pirofosfat dihidrat kristal depo hastalığının atipik bir formu olduğunu ve MEFV genin mutasyon analizinin gerekliliğini bildiren çalışmalar vardır. İntermittan hidrartroz ile hiperlaksite arasında bir ilişkisi olabileceği de belirtilmiştir.^[4]

Genelde bir eklemi etkileyen şişlik, hareket kısıtlanması ve ağrı başlıca klinik özelliğidir. Nadiren birden fazla eklem tutulur. Atak sıklığı değişik aralıklarla görülmesine rağmen sıklıkla 14 günde bir şeklindedir. Ataklar genelde 3-5 gün sürer. Aşırı efüzyon olabmesine rağmen, kızarıklık sıcaklık artışı bulunmaz. Hastalık 20-50 yaş arası gözlenir.^[3,4,7]

İntermittan hidrartroz kadınlarda daha sık olmasına rağmen bizim hastamız tek eklem tutulumu olan bir erkek idi ve İH kliniği ile oldukça uyumlu idi. İntermittan hidrartrozda kızarıklık gözlenmemesine rağmen bizim hastamızda belli bir dönemde kızarıklık vardı. İntermittan hidrartrozda ataklar sırasında akut faz reaktanları normal sınırlardadır. Bizim olgumuzda da hiçbir dönemde akut faz reaktanları yüksek saptanmadı.

İntermittan hidrartrozda sinoviyal sıvı analizleri ılımlı inflamatuvar özellik gösterir. Sinovial biyopsilerde ödem, hiperemi, villöz sinoviyal genişlemeler izlenir.^[3,4,7] Bizim olgumuzda da artroskopik sinoviyal biyopside villonodüler sinovit saptanmıştı.

İntermittan hidrartrozun MEFV mutasyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.^[1,2] Bizim olgumuzda AAA gen analizinde MEFV R202Q ve E167D heterozigot mutasyonu tespit edildi. Bizim olgumuzda

saptanmayan MEFV M694V homozigotlarda AAA şiddetli seyrederken, E148Q ve V726A daha hafif klinik tabloya yol açmaktadır.

MEFV geni 2. ekzonda yer alan R202Q gen değişimi ilk olarak 1998'de Dewalle ve ark.^[8] tarafından tanımlanmıştır. Sağlıklı kontrol kromozomlarında %20, AAA'lı ailelerde mutasyon taşımayan kromozomlarda %15 ve 10. ekzon haricinde mutasyon bulunan kromozomlarda %16 olarak bildirilmiş ve bundan yola çıkılarak R202Q'nun yaygın görülen bir polimorfizm olabileceği ileri sürülmüştür.^[8]

Buna karşın MEFV geninin 2. ekzonunda yer alan R202Q gen değişimi için heterozigotluk durumunun hastalık üzerine etkisi olmamasına rağmen, hastalıkla ilişkili bir mutasyonla beraberliği durumunda hastalıkla ilgili klinik belirtiler ortaya çıktığını göstermekte ve tanı için R202Q gen değişiminin önemli olduğu vurgulanmaktadır.^[9] Türk AAA hastalarında klinik ve demografik verilerle ilişki olmasa da MEFV geninin R202Q polimorfizmi ile AAA arasında yüksek ilişki bildirilmiştir.^[10]

Bizim olgumuzun Tel-Hashomer kriterlerini karşılamaması AAA tanısından uzaklaştırmaktadır. Olgumuzda MEFV gen analizinde R202Q ve E167D heterozigot mutasyonu tespit edilse de Tel-Hashomer kriterlerini^[11] karşılamaması bizi AAA tanısından uzaklaştırdı.

İntermittan hidrartroz hastalığının nadir olmasından dolayı tedavisi konusunda geniş çalışmalar yoktur. Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar yararlı olabilir. Eklem içi steroid, cerrahi ve radyoaktif sinovektomi dirençli durumlarda uygulanabilir.^[3] Radyosinovektomi, kolloidal formdaki radyonüklid maddenin eklem içi enjeksiyonu ile uygulanan bir tedavi yöntemidir.^[12]

Kolşisinin İH'de kullanıldığını gösteren iki olgulu bir çalışmada olgulardan birinin iki yıllık takip boyunca semptomsuz kaldığı, diğerinin ise üçüncü yılın sonunda semptomların tamamen olmasa da oldukça azaldığı bildirilmiştir.^[1] Bizim olgumuzda ise kolşisin ve HCQ sonrasında da yakınmalar devam etti ancak MTX eklendiğinde remisyon gözlendi.

Sonuç olarak, dirençli İH'de kombine DMARD tedavisinin etkili olduğunu saptandı. Dirençli İH'li olgularda MEFV gen analizi yapılmalı ve kolşisine ilave kombine step-up DMARD (HCQ+MTX) tedavisi düşünülmelidir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Queiro-Silva R, Tinturé-Eguren T, López-Lagunas I. Successful therapy with low-dose colchicine in intermittent hydrarthrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:391-2.
2. Cañete JD, Aróstegui JI, Queiró R, Sanmartí R, Ballina J, Bosch X, et al. Association of intermittent hydrarthrosis with MEFV gene mutations. *Arthritis Rheum* 2006;54:2334-5.
3. Kastner DL, Aksentijevich I. Intermittent and periodic arthritis syndromes. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1411-61.
4. Albert DA, Schumacher HR. Miscellaneous arthropathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology Philadelphia*: Mosby; 2008. p. 1659-69.
5. Queiro R, Cañete J, Arostegui JI, Yague J. May some cases of intermittent hydrarthrosis represent an atypical form of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease? Usefulness of mutational analysis of the MEFV gene. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:269-70.
6. Sanmarti R, Cañete JD, Salvador G. Palindromic rheumatism and other relapsing arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:647-61.
7. Adam M, Yıldız Z, Mete G, Leblebici B. İntermittan Hidrartrozun Kolşisinle Başarılı Tedavisi: Olgu Sunumu. *Türk J Rheumatol* 2009;24:58-9.
8. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chétrit E, Cattán D, Bernot A, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet* 1998;6:95-7.
9. El Gezery DA, Abou-Zeid AA, Hashad DI, El-Sayegh HK. MEFV gene mutations in Egyptian patients with familial Mediterranean fever. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14:263-8.
10. Yigit S, Karakus N, Tasliyurt T, Kaya SU, Bozkurt N, Kisacik B. Significance of MEFV gene R202Q polymorphism in Turkish familial Mediterranean fever patients. *Gene* 2012;506:43-5.
11. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
12. Nacır B, Koca G, Genç H, Çetinkaya E, Erdem HR. Kronik uzamış artritli olan andifferansiye artritli bir olguda radyosinovektomi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2013;59:271-2.