



Nursel Dilek,
Ümit Ukşal*

Çocuklarda Otoinflamatuvar Hastalıkların Deri Bulguları

Dermatological Manifestations of Autoinflammatory Diseases in Children

Özet

Otoinflamatuvar hastalıklar doğal immün sistemin regülasyonundaki yetersizlik sonucu oluşan rekürren sistemik inflamatuvar ataklarla karakterize bir grup hastalığı içerir. Otoimmün hastalıkların aksine otoantikör veya otoreaktif T hücrelerin olmaması önemli bir özelliğidir. Otoinflamatuvar hastalıkların başlangıç zamanı en sık çocukluk çağıdır. Farklı klinik şekillere sahip olan otoinflamatuvar hastalıklar nadir görülür ve bu nedenle tanı genellikle gecikir. Biz burada çocuklarda rekürren veya periyodik ateş varlığında, enfeksiyon ve maliniteler ekarte edildikten sonra otoinflamatuvar hastalıklara dikkat çekmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Otoinflamatuvar hastalıklar, çocuk, ateş, rekürren, periyodik, immün sistem

Abstract

Autoinflammatory diseases include a group disease characterized by recurrent systemic inflammatory attacks due to failure in the regulation of the innate immune system. In contrast to autoimmune diseases absence of autoantibodies or autoreactive T cells are an important feature of such diseases. The beginning time of autoinflammatory disease are the most commonly in childhood. Autoinflammatory disease which having different clinical forms are rare, therefore diagnosis is often delayed. Here, we aimed to draw attention to the autoinflammatory disease in the presence of recurrent or periodic fever in children after infections and malignancies have been ruled out.

Key words: Autoinflammatory diseases, child, fever, recurrent, periodic, immune system

Recep Tayyip Erdoğan
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Anabilim Dalı,
Rize, Türkiye

*Alman Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği,
İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Nursel Dilek,
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Dermatoloji
Anabilim Dalı, Rize, Türkiye
Tel.: +90 464 213 04 91
E-posta: nur.dilek@hotmail.com
Geliş Tarihi/Submitted: 03.06.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 16.06.2014

@Telif Hakkı 2014 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2014 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Giriş

Otoinflamatuvar hastalıklar rekürren ateş, eritem, lenfadenopati, serozit ve kas-iskelet sistemi gibi farklı sistemlerin tutulumuyla karakterize genetik çeşitliliğin görüldüğü bir grup hastalığı içerir (1). Otoinflamatuvar hastalıklar inflamatuvar cevabın oluşumundan sorumlu gen mutasyonuna sekonder gelişir (2). Doğal immün sistemin regülasyonundaki yetersizlik sonucu sistemik inflamasyon epizodları görülür (1). Otoinflamatuvar hastalıkların başlangıç zamanı en sık hayatın ilk saatleri veya ilk dekadıdır. Nadiren daha geç başlayabilir. Farklı klinik şekillere sahip olan otoinflamatuvar hastalıklar çok nadir görülür ve bu nedenle tanı genellikle gecikir (2).

Rekürren veya periyodik ateş, bilinen bir hastalık olmaksızın 6 ay içinde 3 veya daha

fazla ateş atağının görülmesi veya ateş atakları arasında en az 7 gün olması olarak tanımlanmaktadır (3). Otoinflamatuvar hastalıkların çoğunda rekürren veya periyodik ateş vardır. Otoinflamatuvar hastalıkların teşhisinde başlama yaşı, etnik köken, atakları başlatan neden, atakların süresi, ataklar arası interval, klinik bulgular ve tedaviye cevap yol gösterir (4-7).

Otoinflamatuvar hastalıklarla ilgili bilgilerimizi en fazla genetik çalışmalara borçluyuz. Son yıllarda doğal immün sistemin regülasyonu ve immün aktivasyon yolağının daha iyi anlaşılmasıyla otoinflamatuvar hastalıklar grubuna dahil edilen hastalıkların sayısı da gittikçe artmıştır. 'Periyodik ateş sendromu' otoinflamatuvar hastalıklar için kullanılmaktadır. Ancak birçok otoinflamatuvar hastalıkta ateş periyodik değildir, bazı otoinflamatuvar hastalıklar da ise ateş olmayabilir (6,7,8).

Otoinflamatuvar hastalıklar temel olarak özellikle deri, GİS, akciğer, göz, SSS, kas-iskelet sistemi gibi farklı sistemlere ait bulguları olan, enfeksiyonla açıklanamayan rekürren ateşi bulunan genç çocuklarda düşünülmelidir. Ayrıca laboratuvar incelemelerinde açıklanamayan inflamasyon belirteçlerinin yüksekliği de otoinflamatuvar hastalıkları akla getirmelidir. Hastalarda aile hikayesi sıklıkla vardır, ancak her zaman olmayabilir (6,7). Otoinflamatuvar hastalıklar için farklı sınıflandırmalar bulunmaktadır (Tablo 1). Genel olarak herediter periyodik ateş, kriyopirinopatiler, granülomatöz hastalıklar, piyojenik hastalıklar ve diğerleri olarak sınıflandırılabilir. Herediter periyodik ateşte akut faz reaktanlarının dramatik yüksekliği, aniden gelişen ateşle birlikte eritem, lenfadenopati, artrit ve serozit gibi sistemik semptomlar görülür. Kriyopirinopatilerde sistemik inflamasyon daha baskındır ve ürtikeryal eritem eşlik eder. Granülomatöz hastalıklar tipik granülomatöz lezyonların yanı sıra eklem, deri ve gözün etkilendiği bir grup hastalığı içermektedir. Piyojenik hastalıklar ise deri, eklem ve kemiklerin tutulduğu steril piyojenik abselerle karakterizedir (2,7,8).

Otoinflamatuvar hastalıklarda klinik özellikler otoimmün ve enfeksiyon hastalıklarına benzer. Ancak patogenezi otoantikolar ve antijen spesifik T hücreler yoktur (1,5). Patojenlere karşı ve hücre hasarında ilk cevap doğal immün sistem tarafından verilir. Pirimer epitelyum, dentritik hücreler, makrofajlar, polimorfonükleer hücreler, natural killer hücreler, sitokinler ve kompleman sistemi doğal immün sistemin elemanlarıdır. IL-1, IL-6 ve TNF- α doğal immün sistemin en potent proinflamatuvar sitokinleridir. Otoinflamatuvar hastalıklardaki gen mutasyonları doğal immüniteden sorumlu inflamatuvar yolaktaki bozukluklarla ilişkilidir. İnflamasyon yolağındaki bu bozukluk proinflamatuvar bir durum oluşturarak inflamazom aktivasyonu ile sonuçlanır. İnflamazom farklı proteinlerden oluşan bir komplekstir. Bu protein kompleksi oluşunca inaktif pro-IL-1 β , aktif proinflamatuvar sitokin IL-1 β 'ya dönüşür (1). Yüksek molekül ağırlıklı proteinden oluşan inflamazom aracılığı ile inaktif pro-caspas 1 aktif pro-caspas'a dönüşür. Caspas apoptoz için başlatıcı veya efektör olarak görev yapar (6). İnflamasyon formasyonu mikrobiyal ürünler, kolesterol, ürik

asit, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler tarafından oluşturulabilir (1).

Ailevi Akdeniz Ateşi

Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever (FMF)) dünyada en sık görülen monogenik otoinflamatuvar hastalıktır. İlk kez 1908'de tanımlanmış, sorumlu gen 1997'de keşfedilmiştir (4). Otozomal resesif kalıtılır. Onaltıncı kromozomda lokalize MEFV geninde (Mediterranean fever) mutasyon vardır. Bu gen inflamazom regülasyonundan sorumlu pirin proteinini kodlar. Pirin sinovyum, periton ve deride bulunan nötrofil, eozinofil, monosit, dentritik hücreler ve fibroblastlardan salınır. Pirin caspas 1 salınımının artmasına ve IL-1 β 'nin masif sekresyonuna neden olur (4,9).

FMF tipik etnik dağılıma sahiptir. Türkler, Askenazi olmayan Yahudi'ler, Araplar, Ermeniler, Kuzey Afrika ve Doğu Akdeniz toplumlarında siktir. Türkler'de ve Askenazi olmayan Yahudi'lerde taşıyıcılık insidansı oldukça yüksektir ve sıklık 1:3-1:6 arasında değişir (5).

FMF atakları enfeksiyonlar, stres, menstruasyon ve egzersizle tetiklenebilir (10). FMF hastaların %60'ında 5 yaşından önce başlar ve hastaların %90'ında 20 yaşına kadar klinik bulgular gözlenir. Hastalarda serozitenin neden olduğu karın ağrısıyla birlikte 1-3 gün süren ateş vardır. Ateş 38,9 °C'den fazladır ve 72 saatte kaybolur (1,5,11).

Karın ağrısı hastaların %95'inde görülür (12). Ağrı genellikle şiddetlidir ve apandisit ile karıştırılabilir. Diare yaygındır, bazen konstipasyon da görülebilir (4). Plörite bağlı göğüs ağrısı hastaların %23-62'sinde, artrit %37-77'sinde görülür. Artrit ani başlangıçlı, monoartiküler, genellikle diz, ayak bileği ve kalça eklemlerinde görülür. Eklem eritemli, sıcak, hassas, ödemlidir ve septik artrit ile karıştırılabilir. Artrit genellikle egzersiz veya travmaya sekonder gelişir, sekelsiz 1 haftada iyileşir. Nadiren kronik artrit gelişebilir (4).

FMF hastalarının %7-34'ünde eritemli erizipel benzeri deri bulguları görülür. Alt ekstremiteler, ayak bileği ve ayak dorsaline yerleşen plaklar eritematöz, sıcak ve hassastır (1,8). Erizipel benzeri yama 15-50 cm'dir ve tipik olarak tek taraflıdır. Histopatolojik incelemede perivasküler alanda papiller

Tablo 1. Otoinflamatuvar hastalıklar (7)

OR Geçiş	OD Geçiş	Granülomatöz Tip	Diğer, Genetik Geçişli Olmayan	Diğer, Genetik Geçişli Olmayan, Kısmen Otoinflamatuvar
-Ailevi akdeniz ateşi -Hiper IgD sendromu -IL-1 reseptör antagonisti eksikliği -IL-36 Reseptör antagonist eksikliği -Majeed sendromu	-Tümör Nekrozis faktör reseptörü ilişkili periyodik sendrom -Kriyosporinle ilişkili periyodik sendrom Ailevi soğukla uyarılan otoinflamatuvar sendrom Muckle-Wells sendrom (MWS) Yenidoğanın multisistem inflamatuvar hastalığı -Piyojenik artrit, pyoderma gangrenosum ve akne sendromu -Ailevi soğukla uyarılan otoinflamatuvar sendrom 2	-Blau sendromu -Crohn disease	-Periyodik ateş, aftöz stomatit, farinjit, adenit sendromu -Sistemik juvenil idiyopatik artrit -Behçet hastalığı -Rekürren perikardit -Kronik rekürren multifokal osteomyelit -Schnitzler sendromu -Gut	Spondiloartropatiler tip 2 diyabet -Yaşla ilişkili maküler dejenerasyonlar -Fibrozisle seyreden hastalıklar -Hemolitik Üremik sendrom -Ateroskleroz

yerleşimli diffüz, eazinofil, nötrofil ve monositlerden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. retiküler dermiste az sayıda lenfosit infiltrasyonu ve belirgin ödem vardır (1,6). Genellikle 1-3 günde düzelir (1). Bu lezyonlar FMF'nin tanısını destekleyen önemli bir bulgudur (1,5). FMF'de septal ve lobüler pannikülit de görülebilir (13).

FMF'de vaskülit gelişme riski artmıştır ve bunun sonucunda Henoch-Schonlein purpurası (%5-7), poliarteritis nodoza (%1'den az), epizodik purpurik lezyonlar ve Behçet hastalığı sıklığı artmıştır (4,6). Ayrıca ürtiker, subkütan nodüller ve labial herpes simpleks enfeksiyonu da FMF hastalarında görülen deri bulgularındandır. Çocukluk çağındaki FMF hastalarında nadiren orşit, skrotal şişlik görülür. Splenomegali görülebilir (4,6). Sekonder amiloidoz en ciddi komplikasyondur. Genellikle böbrekler etkilenir ve proteinüri veya nefrotik sendroma yol açar (4). Ateş epizodlarında miyalji görülebilir. Nörolojik bulgular sık değildir (1,5-7).

Laboratuvar incelemede ateş epizodlarında nötrofil, akut faz reaktanlarının yüksekliği gözlenir (sedimantasyon, CRP, fibrinogen). Ayrıca haptoglobülin, lipoprotein ve homosistein seviyeleri yüksektir. Epizodlar arasındaki akut faz reaktanları normal görülür. Tanı MEFV gen sekansının yanı sıra klinik bulgular ve kolşisin tedavisine cevap alınmasıyla konur (1,4-7,14).

Kolşisin FMF tedavisinde kullanılan en temel ilaçtır. Kolşisin beş yaşından küçüklerde başlangıç dozu <0,5 mg/gün olmalıdır. Yetişkinlerde 1 mg/gün, cevap vermeyen olgularda 2 mg/gün'dür. Hastaların %5-10'u tedaviye cevap vermez. Biyolojik tedaviler (canakinumab) ve özellikle IL-1 inhibitörleri (anakinra) refrakter, kolşisin intoleransı, amiloidoz gibi komplike olgularda ve vaskülitte birlikteliği olan olgularda alternatif tedavilerdir (5).

Tedavisiz tekrarlayan inflamasyon atakları sonucunda böbrek ve karaciğer amiloidozu gelişebilir. Amiloidoz riski rezistan ülke, MEFV geno tipi ve serum amiloid geno tipi gibi faktörlere bağlıdır (1). FMF'nin şiddeti ve atakların sıklığı yaşla birlikte azalır (1,4).

Hiper IgD Sendromu

Hiper IgD sendromu (HIDS) mevalonat-kinaz eksikliğiyle ilişkili periyodik ateş olarak da bilinir. İlk kez 1984'te 6 Hollandalı hastada tanımlanmıştır (7). En fazla Fransa ve Hollanda olmak üzere kuzey Avrupa'da siktir (5).

Ortalama başlangıç yaşı 6 aydan öncedir. Hastaların %70-78'inde ilk atak hayatın ilk 12 ayından önce görülür (7). Atakları en fazla aşılama olmak üzere emosyonel ve fiziksel stres agreve eder. Genellikle ataklar 20 yaşından sonra azalır (4).

HIDS farklı hücresel süreçlerde rol alan kolesterol ve izoprenoid sentezinde görevli mevalonat kinaz enzimini kodlayan MVK genindeki mutasyona bağlı olarak gelişen, otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır (5).

MVK genindeki mutasyon, enzim seviyesine bağlı olarak farklı kliniklere yol açar. Mevalonat kinaz aktivitesinde azalmaya bağlı olarak hiper IgD sendromu gelişirken tamamen eksikliğinde mevalonik asidüri görülür. Mevalonik asidüri şiddetli febril ataklar, ataksi, mental retardasyon ve erken yaşta ölümler

karakterizedir. MVK gen mutasyonunda mevcut mekanizmalarla periyodik ateşe nasıl neden olduğu hala bilinmemektedir. Ancak MVK yolağındaki bir ürünün inflamazom ve IL-1 β aktivitesinde etkili olduğu düşünülmektedir (15).

HIDS hastalarının febril döneminde enzim daha az aktiftir. Ataklar genellikle pirojenik enfeksiyonlar veya aşılama sonucunda ortaya çıkar. Tipik olarak 3-6 haftada bir tekrarlar ve 3-7 günde kaybolur. Ateşle birlikte karın ağrısı, kusma, diare, artralji ve servikal lenfadenopati görülür. Ataklar esnasında hastaların 2/3'de kutanöz bulgular görülür. En sık görülen kutanöz bulgu 0,5-2 cm'lik maküllere dönüşen papüllerdir. Ayrıca ürtikeryal lezyonlar, annüler eritem ve palpable purpuralar da görülebilir. Lezyonlar genellikle gövde ve ekstremitelerde görülür. Lezyonların histopatolojik incelemesi değişken olmakla birlikte temel olarak vaskülit görülür (4,6-8). Hastaların %50'sinde aftöz ülserler bazen de genital ülserler görülür. Bu hastalara yanlılıkla Behçet hastalığı tanısı konabilir. HIDS birçok yönden periyodik ateş, aftöz stomatit, farinjit, adenit sendromuna benzer, ancak HIDS erken başlangıç yaşı, ateş periyotlarının ve ataklar arası intervallerin uzun olması, kusma ve karın ağrısının daha sık olması ile ayırt edilebilir (4,6,7).

Ataklar esnasında lökositoz, sedimantasyon hızı ve CRP gibi inflamatuvar belirteçler yüksektir (4). IgD düzeyleri her zaman olmasa da belirgin olarak yüksektir (>100 IU/mL). Özellikle 3 yaşından küçüklerde IgD seviyeleri normal olabilir (7). IgD seviyesi HIDS için sensitiftir fakat spesifik değildir (8). IgD seviyesi ataklar esnasında değişmez ve semptomların şiddetiyle ve atakların sıklığıyla ilişkili değildir (4). IgA yükselebilir. Ataklar esnasında idrar mevalonik asit seviyeleri artmıştır. Hastaların %75'inde homozigot genetik mutasyon vardır. Klinik şüphe kuvvetliyse atak olduğunda serum IgD ile birlikte ya mevalonat kinaz enzim genetik testi ya da idrar mevalonik asit seviyelerine bakılmalıdır (7).

HIDS'in standart bir tedavisi yoktur. NSAİ ilaçlar semptomatik fayda sağlayabilir. Kortikosteroidler, kolşisin ve talidomid genellikle etkili değildir. Simvastatin febril günlerin sayısını azaltabilir ancak atakların sıklığına etkisizdir (7).

IL-1 Receptör Antagonisti Eksikliği

IL-1 receptör antagonisti eksikliği (Deficiency of the IL-1 Receptor Antagonist (DIRA)) ilk kez 2009 yılında tanımlanmış OR geçişli bir hastalıktır (16,17). IL-1 reseptör antagonistini kodlayan 2. kromozomun uzun kolunda yer alan IL1RN genindeki mutasyona bağlı gelişir (7). IL-1 reseptör antagonisti proinflamatuvar sitokin olan IL-1 α ve IL-1 β 'yi inhibe eder (4).

DIRA'da infantlarda doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra lokalize veya diffüz yerleşimli steril püstüler eritem, litik kemik lezyonları, osteoit, osteopeni, artrit, tırnakta pittinglerin eşlik ettiği multifokal osteomyelit, pnömoninin eşlik ettiği respiratuvar distres, oral ülserler, hepatosplenomegali görülür (7). Hastalarda iktiyoziform değişiklikler ve tırnaklarda onikomadezis olabilir. Püstüler lezyonlar püstüler psoriasis benzer. Püstüllerin histopatolojik incelemesinde epidermal akantoz, hiperkeratoz, epidermis ve dermiste nötrofil infiltrasyonu ve püstül oluşumu görülür (18).

Hastalarda ateş olmaması önemli bir özelliktir. Akut faz reaktanı olan sedimantasyon ve CRP belirgin olarak yüksektir.

Kanda nötrofil, kemik ve deride ise nötrofil infiltrasyonu vardır (4).

DIRA en fazla yenidoğan dönemi enfeksiyonlarıyla karıştırılır (19). Ayrıca ayırıcı tanıda bakteriyel osteomyelit, infantil kortikal hiperosteozis, infantil püstüler psoriasis ve kronik rekürren multifokal osteomyelit düşünülmelidir (18).

Anakinra tedavide etkilidir. Tedavi edilmeyen hastalar multi organ yetmezliğine bağlı olarak ölürlere (4,7).

IL-36 Reseptör Antagonist Eksikliği

IL-36 reseptör antagonisti eksikliğiyle (Deficiency of IL-36 Receptor Antagonist (DITRA): Familial Generalized Pustular Psoriasis) seyrederek. İlgili gen mutasyonu 2011'de tanımlanmıştır. DITRA monogenetik otoinflamatuvar bir hastalıktır. OR geçişli ve generalize püstüler psoriasisle karakterizedir (4,20). İkinci kromozomun uzun kolunda yer alan ve IL1RN genine yakın olan IL36RN genindeki mutasyona bağlı olarak gelişir. Bu gen IL-36 antagonistini kodlar (20,21).

DITRA infant veya adult evrenin ortalarında başlar ve 1-3 gün süren halsizlikle birlikte hafif veya yüksek ateş görülür. Aniden yükselen ve 40 °C'yi geçen ateş, halsizlik ve kırgınlık şikayetlerinin yanı sıra püstüllerle seyreden diffüz eriteme lökositöz ve CRP yüksekliği eşlik eder (4,7). Histopatolojik incelemede spongioform püstül, akantoz ve retelerde uzama ve stratum korneumda parakeratoz vardır (18).

DITRA'da tırnak distrofileri ve coğrafik dil yaygındır. Hastaların %30'unda artrit gelişimi ve yine %30'unda psoriasis vulgarise dönüş olur (7).

DITRA'nın generalize püstüler psoriasis ve akut generalize egzantematöz püstülozis ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (18).

Tedavi oral retinoidlerle yapılır. İmmünsüpresyon tedavisi için kortikosteroidler, metotreksat, dapson, siklosporin ve adalimumab kullanılabilir. Yaygın eritem nedeniyle deri bariyerinde bozukluk ve buna bağlı olarak sepsis gelişebilir. Sepsise bağlı mortalite hızı yüksektir (7,18).

Tümör Nekrozis Faktör Reseptörüyle İlişkili Periyodik Sendrom

Tümör nekrozis faktör reseptörüyle ilişkili periyodik sendrom (The TNF-Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS)) ilk kez 'Ailesel Hibernian Ateş' olarak tanımlanmıştır (22). TRAPS en yaygın görülen OD kalıtılan periyodik ateş sendromudur (23). OD geçişli olan bu hastalıktaki gen mutasyonu ise 1999'da tespit edilmiştir (23).

TRAPS 12. kromozomun kısa kolunda yer alan TNFRSF1A genindeki mutasyona bağlı gelişir. Bu gen TNF hücre membran reseptörünü kodlar. TNF reseptörü temel olarak monosit ve makrofajlarda bulunur ve inflamatuvar sitokin olan TNF cevabında rol alır (4,7).

TRAPS'ın başlangıç yaşı genellikle hayatın ilk dekadıdır ve hastaların %75'inde ortalama görülme yaşı 3'tür (7). Genellikle egzersiz atakları başlatabilir. Ataklar tipik olarak 1-3 hafta sürer ve yılda 2-6 atak meydana gelir (7,24). Ataklarda ateş, eritem, artralji ve miyalji görülür. Eritem miyalji alanlarına lokalizedir ve sentrifugal, migratuar ve eritematöz yama şeklindedir. Eritem hassas, sıcaktır ve basmakla solmaz. Kas enzimlerinde

artış yoktur (4). TRAPS'ta peritonite bağlı karın ağrısı yaygındır ve akut batınla karıştırılabilir. Ayrıca hastalarda konjonktivit, periorbital ödem, üveit ve iritis görülebilir (25).

Özellikle R92Q gen mutasyonu olanlarda farinks ve oral ülserlerle birlikte daha kısa ve daha hafif ataklar görülebilir. Daha az sıklıkta ise rekürren perikardit, santral ve fokal nörolojik anormallikler görülebilir. Özellikle sistein mutasyonu ve aile hikayesi olanlarda %14-25 amiloidoz görülür (7,25).

Laboratuvar incelemede sedimantasyon, CRP, fibrinojen, haptoglobülin ve ferritin gibi akut faz reaktanların yüksekliği görülür (25). Eritemli deri lezyonlarının histopatolojik incelemesinde subkütan fasiada perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu görülür (7,25).

Genetik mutasyon ve klinik fenotipteki heterojeniteye bağlı olarak TRAPS'ın tedavisi diğer otoinflamatuvar hastalıklara göre daha zordur (26). Akut atakların tedavisinde NSAİ ilaçlar ve kortikosteroidler etkilidir. Tedavide etanerseptin etkili olduğu bildirilmektedir (4,7).

Kriyopirinle İlişkili Periyodik Sendrom

Kriyopirinle ilişkili periyodik sendrom (The Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)) kriyopirin proteinini kodlayan 1. kromozomun uzun kolunda lokalize NLRP3 genindeki mutasyona bağlı olarak gelişir ve OD kalıtılır (7). Kriyopirin inflamazomun regülasyonunda önemli rol oynar. CAPS hafif, orta ve şiddetli form olmak üzere üç farklı otoinflamatuvar sendromdan oluşur (6). Mutasyonlar bu üç sendroma spesifik olabilir veya overlap yapabilir (7).

1. Hafif form: Ailevi soğukla uyarılan otoinflamatuvar sendrom (Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS))

Atipik ürtiker

Ateş

Artralji

2. Orta şiddetli form: Muckle-Wells sendromu (MWS)

Sistemik tutulum

Amiloidoz

Sensorinöral işitme kaybı

3. Şiddetli form: Yenidoğanın multisistemik inflamatuvar hastalığıdır (Neonatal-onset multisystem inflammatory (NOMID)).

Santral Sinir Sistemi Tutulumu

Artropati

1. Ailevi Soğukla Uyarılan Otoinflamatuvar Sendrom

Ailevi soğukla uyarılan otoinflamatuvar sendrom daha önce ailevi soğuk ürtikeri olarak adlandırılmıştır. Kriyopirinle ilişkili periyodik ateş sendromlarının en hafif formudur. İlk olarak 1941'de tanımlanmış, ancak ilgili gen mutasyonu 2001'de tespit edilmiştir. FCAS genellikle doğumda vardır ve hastaların %95'inde ilk 6 ayda ortaya çıkar (7,27).

FCAS'ta ataklar soğuğa maruziyetten sonra 2-3 saat içinde başlar. Hastalarda ürtiker benzeri eritem, hafif ateş, artralji, bulantı, konjonktivit, susuzluk, terleme ve baş ağrısı görülür (7). Eritem gövde ve kalçada yerleşir. Semptomlar 6-8 saatte

pik yapar ve 24 saat devam eder. Sabah eritem azdır, akşama doğru gittikçe artar (4,27,28). Eritem dermiste perivasküler polimorfonükleer hücre infiltrasyonu sonucu oluşur. Amiloidoz %2-4 görülebilir. IL-1 inhibitörleri semptomların hafifletilmesinde etkilidir (7).

2. Muckle-Wells Sendromu

Muckle-Wells Sendromu ilk kez 1962'de tanımlanmış, sorumlu gen mutasyonu ise 2001'de tespit edilmiştir. Herhangi bir yaşta görülmekle birlikte en fazla hayatın geç dönemlerinde ortaya çıkar. Ataklar tipik olarak 3 günden uzun sürer ve ateş eşlik eder. Ürtiker benzeri eritem FCAS'tan daha persistant seyrederek artralji, artrit, miyalji, baş ağrısı, konjonktivit, üveit ve episklerit görülür. Sıklıkla atakları başlatan bir neden yoktur. Genellikle başlangıçta adolesanların %50-75'inde sensorinöral işitme kaybı vardır. Hastaların 1/3'ünde işitme kaybı düzelir. Amiloidoz hastaların %25'inde görülür. IL-1 inhibitörlerine cevap oldukça iyidir (7,29).

3. Yenidoğanın Multisistem İnflatuvar Hastalığı

Yenidoğanın multisistem inflamatuvar hastalığı kriyopirinle ilişkili periyodik sendromların en şiddetlisidir. İlk kez 1981'de tanımlanmış, NLRP3 genindeki mutasyon ise 2002'de tespit edilmiştir (7).

NOMID doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra ateş ve ürtiker benzeri eritemle birlikte görülür. Baş ağrısı, irritabilite ve kusmanın görüldüğü kronik aseptik menenjit eşlik eder. İnfantların %50'sinden fazlası prematüredir. Hidrosefali, gelişme geriliği, mental retardasyon ve işitme kaybı gibi geç komplikasyonlar görülebilir. Konjonktivit, üveit, papillit ve optik sinirin tutulmasıyla birlikte görme kaybı olabilir. Hastaların %50'sinde 2 yaşına kadar artropatiler gelişebilir (7).

Tedavide anakinra etkilidir. Erken teşhis ve tedavi morbiditelerin önlenmesinde çok önemlidir (30).

Ailevi Soğukla Uyarılan Otoinflatuvar Sendrom 2

Ailevi soğukla uyarılan otoinflatuvar sendrom 2 (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 2 (FCAS 2)) OD geçişli bir hastalıktır. NALP12 genindeki mutasyona bağlı olarak gelişir. Genellikle hayatın ilk yıllarında ve generalize soğuğa maruziyetle başlar. Ataklar 2-15 gün sürer. Ateş, ürtiker benzeri eritem, artralji, miyalji ve baş ağrısı görülür. Hastaların çoğunda sensorinöral işitme kaybı görülür. IL-1 inhibitörü sınırlı etkilidir (7).

Piyojenik Artrit, Pyoderma Gangrenozum ve Akne Sendromu

Piyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne sendromu (Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, Acne Syndrome (PAPA)) ilk kez 1997 yılında tanımlanmış, OD geçişli bir hastalıktır (31). IL-1β üretiminin disregülasyonu ile sonuçlanan, CD2 antijen bağlayan proteini kodlayan 15. kromozomun uzun kolundaki PSTPIP1 gen mutasyonuna bağlı olarak gelişir (18).

PAPA klinik olarak deri ve eklemlerde aseptik inflamasyonla karakterizedir. Hayatın ilk dekatında ağırlı rekürren, steril monoartiküler artrit görülür. Atakları minör travmalar tetikler (7). Hastalarda piyoderma gangrenozum, akne fulminans, kistik akne ve paterji gibi püstüler lezyonlar görülür (8). Adolesan dönemde şiddetli akne skarı, diyabet ve depresyon

gelişebilir. Ayrıca hidradenitis süpurativa, rozase ve psoriasis görülebilir (7).

PAPA'da laboratuvar bulguları olarak kanda lökositoz ve akut faz reaktanların artışı ve periferik kan lökositlerinde TNF-α ve IL-1β üretiminin arttığı gözlenir. Febril ataklar yoktur (7,18).

Kistik akne lezyonlarının histopatolojik incelemesinde foliküllerde genişleme, foliküler açıklıkların keratinöz atıklarla ve çok sayıda bakterilerle dolu olduğu görülür. Hidradenitis süpurativanın histopatolojik incelemesi diğer tiplerle aynıdır. Erken lezyonlarda nötrofilik vasküler infiltrat izlenir. Aktif genişlemiş lezyonlarda lökositoklastik nötrofilik infiltrat görülür. Ülserlerde mononükleer hücrelerle çevrili doku nekrozu belirgindir (7,18).

Ayrıca tanıda enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, vaskülopatiler ve koagülopatiler düşünülmelidir (18).

PAPA'nın tedavisinde TNF-α blokerleri (etanersept, adalimumab ve infliximab) etkilidir. Anti IL-1 ajanların (anakinra) etkinliği değişken olmakla birlikte eklem bulgularında deri bulgularından daha etkili olduğu gösterilmiştir (18).

Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farinjit, Adenit Sendromu

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farinjit, adenit sendromu (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis Syndrome (PFAPA)) çocukluk çağında en sık görülen otoinflatuvar hastalıktır. İlk kez 1987'de tanımlanmıştır. Etiyolojisi bilinmemektedir. Ataklar esnasında IL-1β, interferon, kompleman ve Th1 kemokinle ilişkili gen ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Sorumlu herhangi bir gen bulunamasa da ailesel olgular bildirilmiştir. PFAPA sendromu hastaların çoğunda 5 yaşından önce başlar (7).

PFAPA'da ataklar 21-42 günde bir görülür (4) ve 4-7 gün sürer (7). Hastaların %80-100'ünde farinjit ve servikal adenopati, %60-70'inde aftöz stomatit görülür (7). Aftöz stomatit genellikle 1-4 tane, yüzeysel ve 1 cm'den küçüktür (4). Hastalarda sıklıkla bulantı, kusma, artrit, artralji, titreme, iştahsızlık, baş ağrısı ve karın ağrısı görülür (4,7).

PFAPA'nın tanısını doğrulayacak herhangi bir laboratuvar testi veya genetik inceleme olmadığı için tanı klinik olarak konur. Ataklarda monosit ve nötrofillerin artışıyla karakterize lökositoz, sedimantasyon, C-reaktif protein artışı ve serum amiloid A protein artışı görülür. Ataklar arasında tüm inflamatuvar markırlar normaldir (4,7).

PFAPA'da ataklar arasında akut faz reaktanlarının da normal olduğu tamamen asemptomatik bir dönem olması, normal büyüme ve gelişmenin görülmesi doğru teşhiste önemlidir. Atakların başlangıcında 0,2-0,6 mg/kg tek doz steroid tedavisi atakları önler. Hastaların 1/3'ünde simetidin profilaksisi etkilidir. Hastalarda amiloidoz gelişimi olmaz. Hayatın ikinci dekatında zamanla atakların şiddeti ve sıklığında azalma olur ve hastaların sadece %15'inde 18 yaşına kadar ataklar devam eder (7) ve çoğunda 4-6 yıl sonra ataklarda rezölüsyon görülür (4).

Majeed Sendromu

Majeed Sendromu ilk kez 1989'da tanımlanmış, OR geçişli nadir görülen bir hastalıktır. Kronik rekürren multifokal

osteomyelit, konjenital diseritropoietik anemi ve inflamatuvar dermatoz olmak üzere 3 temel özelliği vardır. LPIN2 genindeki mutasyona bağlı olarak gelişir, ancak bu genin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Majeed sendromu 2 yaşından küçük olanlarda görülür ve 2-4 haftada bir görülen, 3-6 gün süren rekürren ateşle karakterizedir. Kronik rekürren multifokal osteomyelit erken yaşta başlar ve ayda 1-3 atak görülür. Büyüme geriliği, eklem kontraktürleri görülebilir. Anemi bazen kan transfüzyonu gerektirecek kadar şiddetli olabilir. Sweet sendromu gibi inflamatuvar dermatozlar görülebilir (4).

Majeed Sendromu'nun tedavisinde anakinra ve canakinumab kullanımının etkili olduğu bildirilmektedir (32).

Lipodistrofi ve Artan Sıcak Sendromlu Kronik Atipik Nötrofilik Dermatoz

Lipodistrofi ve artan sıcak sendromlu kronik atipik nötrofilik dermatoz (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis With Lipodystrophy And Increased Temperature Syndrome (CANDLE)) immünoproteazom disfonksiyonuna neden olan PSMB8 genindeki mutasyona bağlı olarak gelişir. Genellikle doğumdan kısa bir süre sonra, ilk 6 ayda görülür (4). Hemen her gün 38 °C'yi geçen ve NSAİ ilaçlara cevap vermeyen günlük ateş yüksekliği vardır (6).

CANDLE'de rekürren ateş, purpurik deri lezyonları, göz kapaklarında viyolase şişlik, artralji, progresif lipodistrofi, anemi, fiziksel gelişimde gecikme ve akut faz reaktanlarında artma görülür (33). Çocuklarda günlerce veya haftalarca süren eritematöz, viyolase, anüler kutanöz plaklar, rezidü purpura ve hepatomegali görülür. Purpurik lezyonlar haftalarca sürebilir ve hiperpigmentasyonla rezolve olabilir (6). Hayatın ilk yıllarında periferik yağ dokuda kayıp, buna bağlı güç kaybı, lenfadenopati ve anemi gelişir (4,34,35).

Annuler viyolase plaklar, günlük 38 °C'yi geçen ateş, göz kapağında viyolase şişlik, düşük kilo ve kısa boy ve progresif lipodistrofi gibi karakteristik klinik bulgular teşhiste önemlidir. Karakteristik deri biyopsisi bulgusu da tanıyı destekler. Lezyonel derinin histopatolojik incelemesinde atipik mononükleer miyeloid infiltrat ve matür nötrofiller görülür. Ayrıca laboratuvar incelemede aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz yüksekliği, hipokromik anemi ve akut faz reaktanlarının yüksekliği görülür (4).

Ayırıcı tanıda NOMID, FMF, TRAPS, HIDS'in yanı sıra akkiz parsiyel hipodistrofi, konjenital generalize lipodistrofi, Sweet sendromu, miyelodisplastik sendrom, lösemia kutis, eritema annulare sentrifigum, eozinofilik selülit ve neonatal lupus eritematozus düşünülmelidir (4).

CANDLE'nin tedavisinde 1-2 mg/kg/gün kortikosteroid tedavisi etkilidir. TNF- α inhibitörlerinin sınırlı etkili olduğu bildirilmektedir (4,34).

Blau Sendromu

Blau sendromu (erken başlangıçlı sarkoidoz) granülomatöz dermatit, artrit ve üveit ile karakterize OD geçişli bir hastalıktır. 2001 Yılında NOD2'de mutasyon saptanmıştır. NOD2 bakteriyel hücre duvar komponentinin intraselüler haberleşmesi, nükleer faktör kapa B aktivitesi ve gelişmiş otofajide rol alır. NOD2 gen mutasyonu sonucu nükleer faktör kapa B aktivitesinde artma olur ve bunun sonucunda

inflamatuvar sitokinlerin salınımı artar. Başlama yaşı 2-3'tür (4,36-38). Artrit ve deri bulguları göz bulgularından daha erken başlar (39).

Granülomatöz inflamasyonla sonuçlanan özellikle el ve ayaklarda poliartiküler artrit görülür. Tipik dermatolojik bulgular toplu iğne başı büyüklüğünde kırmızı-kahverengi papüllerdir (6). İktiyozis ve deskuamasyonla birlikte hiperpigmentasyon ve makülopapüler eritem görülür (4). Dermatitler intermitant olabilir ve yıllar içinde hafifler. Önceki papüllerin yerinde çukur şekilde skarlar gelişebilir (6). Granülomatöz dermatitler gövde ve ekstremitelere simetrik olarak yerleşir. Bu granülomatöz dermatitler ağrılı, kahverenkli, eritemli papülonodüller ve subkütan nodüller olmak üzere iki klinik şekilde görülür (6,40).

Blau sendromunun ayırıcı tanısında liken skrofulozorum, tüberkülozun deri bulguları ve tüberkülozda görülen hipersensitif immünolojik deri reaksiyonlar düşünülmelidir (6,40).

Hastalarda 7-12 yaşında bilateral üveit görülür. Hastaların 1/3'ünde ateş, siyaloadenit, lenfadenopati, eritema nodozum ve vaskülit gelişir. Teşhis nonkazeifiye granülomun deri, sinovyum ve konjonktivada gösterilmesi ile konur. İlgili gen mutasyonunun gösterilmesi tanıda önemlidir (4,36-38).

Blau sendromunun standart bir tedavisi yoktur. Tedavide metotreksat, talidomid, kortikosteroidler, TNF- α inhibitörleri ve IL-1 inhibitörlerinin başarılı olduğu bildirilmektedir (4,36-38).

Kaynaklar

1. Zeff SA, Spalding JS. Autoinflammatory syndromes: Fever is not always a sign of infection. *Cleve Clin J Med*. 2012; 79(8): 569-81.
2. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Caorsi R, Brisca G, Malattia C, et al. Diagnosis and Management of Autoinflammatory Diseases in Childhood. *J Clin Immunol* 2008; 28(1): 73-83.
3. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(11): 1071-7.
4. Hausmann JS, Dedeoglu F. Autoinflammatory Diseases in Pediatrics. *Dermatol Clin*. 2013; 31(3): 481-94.
5. Meiorin SM, Espada G, Rosè C. Autoinflammatory diseases in pediatrics. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(3): 237-43.
6. Tripathi SV, Leslie KS. Autoinflammatory Diseases in Dermatology CAPS, TRAPS, HIDS, FMF, Blau, CANDLE. *Dermatol Clin*. 2013; 31(3): 387-404.
7. Hashkes PJ, Toker O. Autoinflammatory Syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2012; 59(2): 447-70.
8. Cush JJ. Autoinflammatory Syndromes. *Dermatol Clin*. 2013; 31(3): 471-80.
9. Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27: 621-68.
10. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001; 9(7): 473-83.
11. Ozen S. Familial Mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr* 2003; 162(7-8): 449-54.
12. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2006; 26(6): 489-96.
13. Radakovic S, Holzer G, Tanew A. Erysipelas-like erythema as a cutaneous sign of familial Mediterranean fever: a case report and review of the histopathologic findings. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(2): 61-3.
14. 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(10): 1879-85.
15. van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, Frenkel J. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. *Clin Immunol*. 2013; 147(3): 197-206.
16. Aksentjevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, Frenkel J, van Royen-Kerkhoff A, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*. 2009; 360(23): 2426-37.

17. Reddy S, Jia S, Geoffrey R, Lorier R, Suchi M, Broeckel U, et al. An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus. *N Engl J Med.* 2009 Jun 4;360(23):2438-44.
18. Naik HB, Cowen EW. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol Clin.* 2013; 31(3): 405-25.
19. Jesus AA, Osman M, Silva CA, Kim PW, Pham TH, Gadina M, et al. A novel mutation of IL1RN in the deficiency of interleukin-1 receptor antagonist syndrome: description of two unrelated cases from Brazil. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(12): 4007-17.
20. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med.* 2011; 365(7): 620-8.
21. Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, Di Meglio P, Smith CH, Pullabhatla V, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet.* 2011; 89(3): 432-7.
22. Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghill PJ. Familial Hibernian fever. *Q J Med.* 1982; 51(204): 469-80.
23. McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999; 97(1): 133-44.
24. Aganna E, Hammond L, Hawkins PN, Aldea A, McKee SA, van Amstel HK, et al. Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor-associated periodic syndrome phenotypes. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(9): 2632-44.
25. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A, Grandemange S, Hoffman HM, Manna R, et al. Autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24(1 Suppl 40): 79-85.
26. Cantarini L, Lucherini OM, Muscari I, Frediani B, Galeazzi M, Brizi MG, et al. Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): state of the art and future perspectives. *Autoimmun Rev.* 2012; 12(1): 38-43.
27. Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011; 11(1): 12-20.
28. Shinkai K, McCalmont TH, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33(1): 1-9.
29. Kuemmerle-Deschner JB, Koitschev A, Ummenhofer K, Hansmann S, Plontke SK, Koitschev C. Hearing Loss in Muckle-Wells Syndrome. *American College of Rheumatology.* 2013; 65(3): 824-31.
30. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1b inhibition. *N Engl J Med.* 2006; 355(6): 581-92.
31. Lindor NM, Arsenaault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72(7): 611-5.
32. Herlin T, Fiirgaard B, Bjerre M, Kerndrup G, Hasle H, Bing X, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(3): 410-3.
33. Liu Y, Ramot Y, Torreló A, Paller AS, Si N, Babay S, et al. Mutations in proteasome subunit b type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(3): 895-907.
34. Torreló A, Patel S, Colmenero I, Gurbindo D, Lendínez F, Hernández A, et al. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62(3): 489-95.
35. Ramot Y, Czarnowicki T, Maly A, Navon-Elkan P, Zlotogorski A. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome: a case report. *Pediatr Dermatol.* 2011; 28(5): 538-41.
36. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, Prieur AM, Manouvrier-Hanu S, Häfner R, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet.* 2001; 29(1): 19-20.
37. Borzutzky A, Fried A, Chou J, Bonilla FA, Kim S, Dedeoglu F. NOD2-associated diseases: bridging innate immunity and autoinflammation. *Clin Immunol.* 2010; 134(3):251-61.
38. Sfriso P, Caso F, Tognon S, Galozzi P, Gava A, Punzi L. Blau syndrome, clinical and genetic aspects. *Autoimmun Rev.* 2012; 12(1): 44-51.
39. Kurokawa T, Kikuchi T, Ohta K, Imai H, Yoshimura N. Ocular manifestations in Blau syndrome associated with a CARD15/Nod2 mutation. *Ophthalmology.* 2003; 110(10): 2040-4.
40. Stoevesandt J, Morbach H, Martin TM, Zierhut M, Girschick H, Hamm H. Sporadic Blau syndrome with onset of widespread granulomatous dermatitis in the newborn period. *Pediatr Dermatol.* 2010; 27(1): 69-73.