

ROMATOLOJİ I

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarının yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatri.hacettepe.edu.tr>
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2020 • Sayı: 1 • Ay: Ocak - Şubat

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97
Sertifika No: 47917**

BASIM TARİHİ / YERİ

Eylül 2020 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 41 SAYI: 1 YIL: 2020

EDİTÖR

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Seza ÖZEN

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZOVA

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. İsmail ULUSOY

Dr. Nilay KORGAL

Dr. Rıdvan OCAK

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Benan BAYRAKÇI

Prof. Dr. Bülent ŞEKEREL

Prof. Dr. Canan AKYÜZ

Prof. Dr. B. Barış KUŞKONMAZ

Prof. Dr. İlhan TEZCAN

Prof. Dr. Haluk TOPALOĞLU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Dursun ALEHAN

Prof. Dr. Şafak GÜÇER

Prof. Dr. Turgay COŞKUN

Prof. Dr. Deniz DOĞRU ERSÖZ

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

Çocuklarda Romatizmal Hastalıklara Giriş 5

Dr. Müşerref Kasap CÜCEOĞLU, Dr. Seza ÖZEN

Kalıtsal Otoinflamatuvar Hastalıklar 9

Dr. Armağan KESKİN, Dr. Seza ÖZEN

TİP-I İnterferonopatiler 31

Dr. Erdal SAĞ, Dr. Seza ÖZEN

Jüvenil İdiopatik Artrit 45

Dr. Selcan DEMİR, Dr. Yelda BİLGİNER

Reaktif Artrit 63

Dr. Kübra CEBECİ, Dr. Ezgi Deniz BATU

Çocukluk Çağı Vaskülitleri 75

Dr. Ümmüşen KAYA AKCA, Dr. Seza ÖZEN

Behçet Hastalığı 99

Dr. Müşerref KASAP CÜCEOĞLU, Dr. Yelda BİLGİNER

ISSN 1300 - 4336

ÇOCUKLARDA ROMATİZMAL HASTALIKLARA GİRİŞ

Dr. Müşerref Kasap CÜCEOĞLU*, Dr. Seza ÖZEN**

Romatizmal hastalıklar temel olarak tüm organ sistemlerini tutabilen, sıklıkla kas iskelet sistemi ve bağ dokuyu ilgilendiren ancak çoğunlukla nedeni tam olarak bilinmeyen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Çocukluk çağı romatizmal hastalıklarında inflamasyon farklı klinik bulgularla kendini gösterse de en sık yakınma ağrı ve inflamasyona bağlı diğer bulgulardır. İnflamasyonun eklemde yansması ise artrittir.

İlk kez milattan önce 5. yüzyılda Hippocrates “*Rheuma*” deyimini kullanmıştır. Hippocrates’e göre insan vücudunda bulunan sıvılar birbirleri ile dengeli olmalı ve hücreler arasında gerekli iletişimi sağlamalıdır. Bildirdiği dört vücut sıvısından biri olan “*Rheuma*” beyinden gelip eklemlere yayılmaktadır. Yunanca kökenli *Arthron* (eklem) kelimesi ile *itis* (iltihap) kelimelerinin birleşmesi ile “*arthritis*” deyimini kullanılmaya başlanmıştır. Romatizmal hastalıklarda özellikle 18. yüzyılda gelişmeler kaydedilmiş ve hızlı ilerlemeler görülmüştür. Değişik romatizmal hastalıklar birer birer tanımlanmıştır. Özellikle immünolojinin gelişmesi, romatizmal hastalıkların oluşumundaki mekanizmaların açıklanabilmesine yardımcı olmuştur.

Çoğunlukla kronik seyreden romatizmal hastalıklar, akut veya sinsi olarak başlayabilir veya akut ataklarla kendilerini gösterebilirler. Sabah tutukluğu, dinlenme döneminden sonra gelişen eklemde rahatsızlık hissi ve hareket kısıtlılığıdır ve 30 dakikadan fazla sürmesi inflamatuvar hastalıkları düşündürmektedir. Yangısal tipte ağrı özellikle sabah saatlerinde, mekanik ağrı ilerleyen saatlerde, nöropatik ağrı gece kötüleşen yanma tarzında olur. Ayırıcı tanıda

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

travma, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü (brusella, tüberküloz dahil), Akut Romatizmal Ateş (ARA), Lyme hastalığı bulguları sorgulanmalıdır. Yine malign hastalıkları dışlamak için gece terlemesi olup olmadığı, kilo kaybı varlığı, ateş sıklığı sorgulanmalıdır. Sistemik vaskülit ve otoimmün hastalıklarda da kilo kaybı olabileceği unutulmamalıdır. Ağrılarla birlikte beraberinde yorgunluk olabilir. Okula gitme isteğinde azalma görülebilir.

Cilt bulguları da romatizmal hastalıkların sık bulgularındandır. Deride renk değişikliği, döküntü, eritem, ürtiker, purpura, deri ülserleri, nodüller, kerotodermi, Raynoud fenomeni ve bozulmuş tırnak kapilleroskopi bulguları görülebilir.

Romatizmal hastalıklar multisistem tutulum gösterebilirler. Özellikle vaskülitler ve sistemik lupus eritematozusta diğer sistemlere ait tutulumlar ön plandadır. Pulmoner, serebral, renal tutulum (sistemik lupus eritematozus) görülebilir. Eklem dışı yerleşim şekilleri nedeniyle sistemlerin incelenmesi, özellikle deri tutulumları, vaskülitik lezyonlar, göz belirtileri, böbrek ve akciğer tutulumu dikkatle araştırılmalıdır.

Ataklarla giden hastalıklar genellikle doğal immün sistemin monogenik hastalıkları olan otoinflamatuvar hastalıklardır. Her birinin kendine özgü bulguları vardır.

Klinik bulgular ve öykü, değerlendirmede en önemli parametrelerdir. Hastalardan ayrıntılı öykü alınmalı, daha önceki hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve aile öyküsü, anne-baba akrabalığı özellikle genetik geçişli hastalıklar için sorgulanmalıdır. Öyküde şikayetlerin başlangıcı ve beraberindeki sistemik bulgular ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Laboratuvar bulguları tanısal olmasa da hastalığın tanısını doğrulamak ve izlemek için çok önemlidir. Laboratuvar bulguları hastalığın şiddetine göre de değerlendirilmelidir. Kan sayımı, C-reaktif protein, sedimentasyon, tam idrar analizi değerlendirmesi ilk basamakta incelenen parametrelerdir. Bunun dışında istenecek tetkiklere hastada düşünülen tanılara göre karar verilmelidir. Sistemik lupus eritematozus düşünülüyorsa otoantikör ve kompleman düzeyi incelemeleri, diğer sistemlerin değerlendirilmesi gerekir. Otoinflamatuvar hastalıklar düşünülüyorsa ilgili genetik mutasyonlar aranacaktır. Artriti olan bir hastada ise tutulan eklem sayısı ve ayırıcı tanıdaki hastalıklar incelenmesi gereken tetkikleri belirler. Behçet

hastalığı düşünülüyorsa HLA-B51 tanıya yardımcı olabilir. Ancak hiçbir laboratuvar değerlendirmesi ve sonuçları direkt tanı koydurucu nitelikte değildir. Vaskülitlerde de sistem taraması önem kazanacaktır. Vaskülitler arasında sadece ANCA pozitifliği, granümatöz polianjitis, mikroskopik polianjitis, eozinofilik granümatöz polianjitis gibi hastalıklarda tanı koydurucu özellikte bir tetkiktir.

Pek çok romatolojik ve vaskülitik hastalık için ortak uzlaşma (‘‘consensus’’) çalışmaları ile geliştirilmiş tanı kriterleri vardır.

Ülkemizde en sık görülen çocukluk çağı romatizmal hastalıkları Ailevi Akdeniz ateşi, Jüvenil idiyopatik artrit, IgA vaskülit (*Henoch Schonlein Purpurası*), Kawasaki hastalığı, Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus, jüvenil dermatomiyozit gibi hastalıklardır.

Yapılan çeşitli araştırmalarda çocuklarda romatizmal hastalıkların görülme sıklığı % 3-10 arasında değişmektedir. Dünyadaki genel görülme sıklığı % 1-3 olarak kabul edilmektedir. Bu sıklıklar ile ilgili ülkeler arasında büyük farklılıklar gözlenmektedir.

Türkiye İstatistik Enstitüsü’nün bir çalışmasında, 15 yaş üstü popülasyonda romatizmal hastalık görülme sıklığı % 7,9 olarak tespit edilmiştir. Türkiye’de yapılan bir başka saha çalışmasında, Ailevi Akdeniz ateşi sıklığı 1/1.073, jüvenil idiyopatik artrit ise 6,4/10.000 olarak bildirilmiştir. Romatizmal hastalıklarda erken tanı ve tedavi, hastanın yaşam şartlarını belirler. Hastalık çoğu zaman kronik seyrettiği için, hastaların hayat kalitesini kaybetmemesi, komplikasyonların geciktirilmesi, hatta önlenebilmeleri çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. G. Pasero and P. Marson. Hippocrates and rheumatology. Clinical and Experimental Rheumatology 2004; 22: 687-689.
2. İstatistiklerle Türkiye, Turkey in Statistics Turkey in Statistics. 2014.
3. N. Malaviya. Clinical approach to patients with joint disease : importance of distinguishing inflammatory from non-inflammatory conditions. APLAR Journal of Rheumatology 2006; 9: 11–17.
4. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. J. Rheumatol. 1998; 25: 2445-2449.

5. Petty Ross E. Pediatric Rheumatology: The Study of Rheumatic Diseases in Childhood and Adolescence. In: Petty Ross E, Laxer Ronald M, Lindsley Carol B and Wedderburn Lucy (eds). Textbook of Pediatric Rheumatology (7th ed). Philadelphia: Elsevier, 2016: 1-3.
6. Rabinovich CE. Evaluation of suspected rheumatic disease. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds.). Nelson Textbook of Pediatrics, 21st edition. Philadelphia: Elsevier, 2019: 1248-1252.

KALITSAL OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR

Dr. Armağan KESKİN*, Dr. Seza ÖZEN**

Otoinflamatuvar hastalıklar, doğal bağışıklık sisteminin hastalıklarıdır ve sistemik inflamasyon atakları ile karakterizedir. Pediatri alanında otoinflamasyonla ilk karşılaşma 1990 yıllarının sonunda başlamasına karşın romatolojide ve tıpta önemli bir çalışma alanı olmuştur. Bu hastalıklarda ateş sıklıkla önemli bir bulgu olduğundan, nedeni bilinmeyen ateş, konu ile ilgilenen romatologların da önemli bir bulgusu haline gelmiştir.

Doğal immün sistem, enfeksiyöz etkenlere karşı geliştirilen ilk savunmadır ve evrim sürecinde korunmuştur. Nötrofiller, makrofajlar ve doğal öldürücü (*“Natural Killer”, NK*) hücreler fagositik aktiviteye sahip olan doğal bağışıklık sistemi elemanlarıdır. Fagositler, dış patojenlerin korunmuş yapılarını (*“pathogen associated molecular pattern”, PAMP*) ve hasarlı hücrelerden salınan endojen molekülleri (*“danger associated molecular pattern”, DAMP*) tanıyabilirler. Hücre yüzeyinde TLR (*“Toll-like receptor”*) ve STING (*“stimulator of interferon genes”*); sitozolde ise NLR (*“nucleotide-binding oligomerization domain-NOD-like receptor”*) bulunmaktadır. PAMP ve DAMP tanınması PRR (*“pattern recognition receptor”*) aracılığıyla olmaktadır. Bu reseptörlerin aktivasyonu sonucu hücre içi sinyal iletimi başlar; proinflamatuvar sitokin ve interferon üretimi gerçekleşir.

Kastner ve arkadaşları 1999 yılında enfeksiyöz bir tetik olmaksızın tekrarlayan sistemik inflamasyon atakları ile karakterize AAA (Ailesel Akdeniz Ateşi) ve TRAPS (*“TNF receptor associated periodic syndrome”*) hastalığının patogeneziyi inceleyerek ilk kez *“otoinflamasyon”* terimini tanıttılar. Bu has-

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

talıkların temelinde otoantikorların ve *self-reaktif* T lenfositlerin olmaması otoinflamasyonun doğasında immün disregülasyonun farklı yollarının etkili olduğunu desteklemektedir (Tablo I).

Tablo I. *Otoinflamasyon ve otoimmünitenin temel farkları**

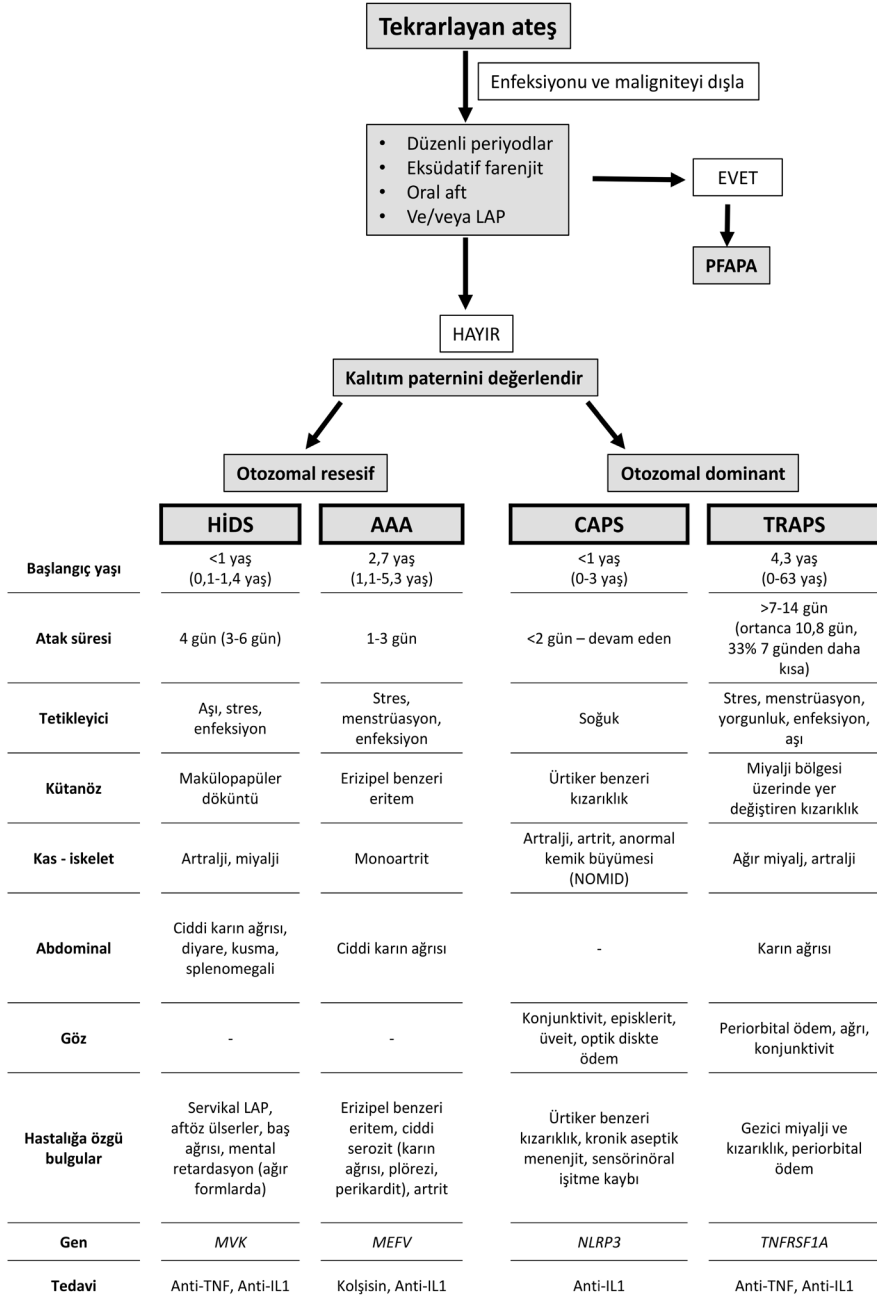
	Otoinflamasyon	Otoimmünite
Ana elemanlar	Nötrofil, monosit, makrofaj	T ve B lenfositler
Patogenez	PRR, inflamazom ya da sitokin yollarında mutasyon (Pyrin, NLRP3, NF-kB, STAT yolları)	Apopitoz, tolerans ve temizleme bozuklukları
Otoantikor üretimi	Hemen hiç	Hemen her zaman
C-reaktif protein seviyesi	Çoğunlukla yüksek	Çoğunlukla normal
Hastalıklar	AAA, CAPS, TRAPS, HIDS	SLE, skleroderma, JDM

PRR, “pattern recognition receptor”; AAA, Ailevi Akdeniz Ateşi; CAPS, Kriyoprin Asosiye Periyodik Sendrom; TRAPS, “TNF receptor associated periodic syndrome”; HIDS, HiperImmünglobülin D Sendromu; SLE, Sistemik Lupus Eritematozus; JDM, Juvenil Dermatomiyozit.

*16 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Kalıtsal periyodik ateş sendromlarının çoğunluğu monogenik (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit [PFAPA] hariç) kalıtılan hastalıklardır. Ateşe eşlik eden klinik ve laboratuvar inflamasyon atakları ile karakterizedir. Klinik inflamasyonun tipi altta yatan genetik kusura bağlı olarak değişse de inflamasyon atakları sırasında hastalarda her zaman akut faz yüksekliği bulunur. Bunlar eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA)’dır. Otoinflamatuvar hastalık spektrumu çok geniştir. Periyodik ateşle seyredenler en sıktır, bazıları ise altta yatan defekte bağlı olarak tekrarlayan granüloamatöz lezyonlarla ya da piyogenik enfeksiyonlarla kendini gösterebilir.

Bu yazıda görece sık görülen PFAPA ve AAA ile birlikte diğer monogenik otoinflamatuvar hastalıklardan HiperImmünglobülin D Sendromu (HIDS), TRAPS ve Kriyopirin-Asosiye Periyodik Sendrom (CAPS) ele alınacaktır (Şekil 1).



Şekil 1. Tekrarlayan ateş sendromlarının klinik özellikleri (22 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

PFAPA (Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit)

Patofizyoloji

PFAPA monogenik kalıtıma sahip değildir, PFAPA'ya neden olan herhangi bir gen tanımlanamamıştır. Ancak önceki çalışmalar MEFV geninin düzenleyici bir rolü olabileceğini göstermiştir.

Klinik özellikler

Genellikle yaklaşık dört yaş civarında görülen, tekrarlayan ateş, eksüdatif tonsillit, steril boğaz kültürü, servikal lenfadenopati, oral aft ve daha az sıklıkla olmak üzere karın ağrısı, artralji, miyalji ve baş ağrısı ile kendini gösterir. Ataklar antibiyotik ve antipiretik kullanımından bağımsız olarak 4-6 gün sürer ve düzenli olarak her 3-5 haftada bir tekrarlar. Erkek/kız oranı 1,8:1'dir. Hastaların %30'unda aile hikayesi bulunmaktadır.

Tanı

PFAPA tanısını doğrulayacak spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Lökositoz ve yüksek CRP değerleri ataklar sırasında sıklıkla görülür ve ataklar arasında normale döner. Eurofever/PRINTO grubu 2019 yılında otoinflamatuvar hastalıklar için yeni sınıflama kriterlerini yayınlamıştır. Bu kriterlere göre PFAPA tanısı için;

Klinik Sınıflama Kriterleri (Eurofever/PRINTO)

Varlığı:

1. Faringotonsillit
2. Atakların 3-6 gün sürmesi
3. Servikal lenfadenit
4. Periodisite

Olmaması:

5. İshal
6. Göğüs ağrısı
7. Döküntü
8. Artrit

Bu 8 kriterin en az 7 tanesinin bulunması gerekmektedir. Bu kriterlerin PFA-PA için duyarlılığı %93 ve özgüllüğü % 97'dir.

Tedavi

PFAPA genellikle altı yaş sonrası gerilediği için kendini sınırlayan bir hastalık olarak düşünülmektedir. Ancak ataklardaki uzamış yüksek ateş aileler için büyük endişe kaynağıdır. Kortikosteroidler en etkili cerrahi olmayan tedavidir. Ataklarda ateşin ani şekilde kesilmesini sağlar ancak gelecek atakları engellemez; üstelik ataksız periyotların kısalmasına sebep olabilir. Kolşisinin ataksız periyotları uzattığına dair çalışmalar mevcuttur; ancak en iyi tedavi seçeneği tonsillektomidir.

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA)

AAA en sık görülen tekrarlayan ateş sendromudur. *Pyrin* proteinini kodlayan *MEFV* (*MEditerranean FeVer*) genindeki otozomal resesif mutasyon sonucu oluşur. Tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, serozit ve artrit ataklarıyla karakterizedir. Türkler, Museviler, Levanten Araplar ve Ermeniler AAA'nın en sık görüldüğü toplumlardır.

Patofizyoloji

“*Pyrin*”, Yunancada ateş anlamına gelir, NLRP3 inflamazom kompleksi içinde bulunan önemli bir proteindir. Chae ve arkadaşları, AAA ‘*knock-in*’ fare modellerinde pyrin işlev kazancı mutasyonu sonucu ASC ve kaspaz-1 bağımlı mekanizma ile kontrolsüz IL-1 β üretimi ve aşırı inflamasyon oluştuğunu göstermişlerdir. Bunun yanında çeşitli bakteriyel toksinler aracılığıyla Rho-GT-Paz inaktivasyonu ve patojen modifikasyonuna cevap olarak *pyrin aracılı kaspaz-1* aktivasyonu gözlenebilmektedir. Normal bireylerde RhoA ile aktiveleşen serin-treonin kinazlar (*PKN1* ve *PKN2*) pyrini fosforiller ve fosforilleşen pyrin, düzenleyici 14-3-3 proteinlerine bağlanarak pyrin inflamazomunu bloke eder. Sık görülen ve ağır hastalığa neden olan *MEFV* mutasyonlarının çoğu B30.2 domaininin C terminalinde kümelenmiştir. Bu bölgeyi etkileyen mutasyonlar, PKN1 gibi kinazların bağlanmasını engelleyerek pyrin inflamazom aktivasyonu için gereken eşiği düşürür.

Kolşisin hem RhoA aktivasyonunu sağlar hem de bakteriyel toksinlerle oluşan RhoA inhibisyonunu ortadan kaldırır. Buna ek olarak, steril aktivatörler

DAMP aracılığıyla proinflamatuvar sinyal salınımına sebep olur; bu da neden hastaların stresle tetiklenen atakları olduğunu açıklamaktadır.

Klinik Özellikler

AAA genellikle çocukluk çağında kendini gösterir. İlk başvuru anındaki hastaların %90'ı 20 yaş altındadır. Klinik özellikleri; 12-72 saat süren, peritonda, plevrada, eklemlerde ve deride inflamasyon ataklarıdır. Ataklarda ateş, plöretik göğüs ağrısı, karın ağrısı, artrit ve erizipel benzeri deri döküntüsü görülebilmektedir.

Ateş hastaların neredeyse tamamında gözlenmektedir. Bazı hastalarda tekrarlayan ateş tek bulgu olarak görülebilmektedir. Belirli bir paterni olmayan dirençli fakat atak sonlandığında kendini sınırlayan ateş görülür.

Karın ağrısı, hastaların yaklaşık % 80-90'ında görülen ateşten sonra en sık ikinci bulgudur. Steril peritonit şeklinde yaygın ya da bir kadrana sınırlı olabilir, peritonitin diğer formlarına benzer niteliktedir. Kıvrandırıcı vasıfta karın ağrısı, kabızlık ve ciddi olgularda paralitik ileus saptanabilir. İshal sık görülen bir bulgu değildir.

Artrit, hastaların %50-60'ında görülür. Artralji artritiden daha sık rastlanan bir bulgudur. Genellikle büyük eklemlerde, hasar bırakmayan, kendini sınırlayan artrit gözlenir. Erişkinlerde daha çok monoartiküler tutulum gözlenmekle birlikte çocuklarda simetrik/asimetrik poliartiküler tutulum daha sıktır. Daha çok ağrı ve şişlik ön plandadır. Sinoviyal sıvı örnekleri steril fakat nötrofilden zengin, $100.000/mm^3$ 'e kadar yüksek olabilen lökositozun olduğu efüzyon eşlik edebilir. Kas ağrısı da AAA hastalarının yaklaşık %20'sinde gözlenen sık bir bulgudur. Çok şiddetli olmayan, özellikle eforla birlikte belirginleşen, akşamları daha sık gözlenen alt ekstremitelerde hissedilen birkaç saat süren ağrı şeklinde kendini gösterir. Dinlenmeyle veya non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile rahatlama sağlanabilir. Uzamış febril miyalji sendromu, AAA'nın çok nadir görülen bulgularındandır. En az beş gün süren ağır ve engelleyici miyalji şeklinde tanımlanır. İnflamatuvar belirteçler yükselmişken, serum kreatin kinaz (CK) seviyeleri genellikle normaldir. Ateş ve en az bir M694V mutasyonu ile ilişkilidir.

Çok şiddetli, özellikle alt ekstremitelerde kas ağrısı ile bulgu veren ve steroid tedavisi gerektiren uzamış febril miyalji ve kolşisin tedavisine bağlı gözlenen kolşisin miyopatisi daha nadir gözlenen kas-iskelet sistemi bulgularıdır.

Göğüs ağrısı hastaların yaklaşık %15-20'sinde gözlenir. Tipik olarak tek taraflıdır. Plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, plevrit ve perikardit eşlik edebilir.

Cilt tutulumu nadiren gözlenir. En tipik cilt bulgusu ayak ve ayak bileği dorsusunda görülen erizipel benzeri eritemdir. Tek başına görülebileceği gibi diğer bulgularla birlikte de görülebilir.

Diğer bulguları arasında *tunika vaginalis* inflamasyonu nedeniyle skrotal ağrı görülebilmektedir. AAA, özellikle iki patojenik MEFV mutasyonu varlığında, Poliarteritis Nodosa (PAN) ve IgA vaskülit gibi vaskülitlere, inflamatuvar bağırsak hastalığına ve sakroiliit gelişimine de yatkınlık yaratmaktadır.

Tanı

Periyodik ateşi olan çocuklara tanı koymak zordur. Bu nedenle ilk yapılması gereken kimde genetik analiz yapılması gerektiğine karar vermek ve ardından genetik verileri iyi yorumlamaktır. *MEFV* geni 16. kromozomda bulunmaktadır. Şu ana kadar 340'tan fazla *MEFV* sekans varyantı rapor edilmiştir. Shinar ve arkadaşlarının periyodik ateş sendromlarında genetik test ile ilgili yayımladığı kılavuza göre MEFV genindeki 14 varyantın hepsinin test edilmesi gerekmektedir. Bunlar: *M94V*, *M694I*, *M680I*, *V726A*, *R761H*, *A744S*, *E167D*, *T267I*, *I692del*, *K695R*, *E148Q*, *P369S*, *F479L* ve *I591T*'dir. İlk 9 tanesi patojenik, son 5 tanesi ise önemi belirsiz varyantlardır. Bu kılavuza göre AAA ön tanısı olan hastada (açıklanmayan ateş atakları) genetik test sonuçlarıyla ilgili 5 farklı senaryo mevcuttur:

- Homozigot patojenik mutasyon var ise AAA tanısı doğrulanır ve parental genetik teste ihtiyaç duyulmadan tedavi başlanmalıdır.
- Bileşik heterozigot patojenik mutasyon var ve mutasyonlar farklı alellerde ise AAA tanısı doğrulanır ve tedavi başlanmalıdır.
- Farklı alellerde bir patojenik mutasyon ve bir önemi belirsiz mutasyon var ise tedavi başlanması için ataklar esnasında CRP yüksekliği ve/veya ataklar arasında SAA yüksekliği gibi klinik doğrulamalar gerekmektedir.
- İki tane önemi belirsiz varyant veya bir tane patojenik mutasyon var ise, klinisyen diğer periyodik ateş sendromlarını gözden geçirmelidir ve akut faz yanıtı seviyelerini ölçmelidir.
- Bir tane önemi belirsiz varyant var ise AAA tanısı pek olası değildir.

Yakın zamanda Rowczenio ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada otozomal dominant geçişli, metionin delesyonu (p.Met694) ile ortaya çıkan, klasik AAA bulguları olan ve kolşisine iyi cevap veren hastalar tanımlanmıştır.

Eurofever/PRINTO kriterlerinin AAA için validasyonu yapılmış ve duyarlılığı %96 özgüllüğü %73,1 olarak bildirilmiştir. Bu yeni kriterlerde, monogenik otoinflamatuvar hastalıklar için hem genetik analize hem de sadece klinik verilere göre sınıflama kriterleri tanımlanmıştır. Buna göre,

Genetik Sınıflama Kriterleri (Eurofever/PRINTO)

- Doğrulayıcı MEFV genotipinin bulunması (patojenik ya da olası patojenik varyantların homozigot ya da bileşik heterozigot mutasyonu) ve aşağıdakilerden en az 1 tanesi

- Atakların 1-3 gün sürmesi
- Artrit
- Göğüs ağrısı
- Karın ağrısı
- Doğrulayıcı olmayan MEFV genotipi (Trans bileşik heterozigotlar için; bir patojenik ve bir önemi belirsiz alel, önemi belirsiz iki alel, bir patojenik varyantın heterozigot mutasyonu) varlığında dört kriterden iki tanesi gereklidir.

Klinik Sınıflama Kriteri (Eurofever/PRINTO)

9 kriterin 6'sının olması gereklidir.

Varlığı:

1. Doğu Akdeniz etnik köken
2. Atakların 1-3 gün sürmesi
3. Göğüs ağrısı
4. Karın ağrısı
5. Artrit

Olmaması:

1. Aftöz stomatit
2. Ürtikeryal döküntü
3. Makülopapüler döküntü
4. Ağrılı lenf nodu

Tedavi

Kolşisin, AAA'da ana tedavidir. Atak sıklığını azaltır, hayat kalitesinin artırır ve ikincil amiloidoz gelişmesini önler. Önerilen başlangıç dozu:

- 5 yaş altı çocuklarda $\leq 0,5$ mg/gün
- 5-10 yaş arası çocuklarda 0,5 – 1 mg/gün
- 10 yaş üstü çocuklarda 1 – 1,5 mg/gün şeklindedir.

Yüksek hastalık aktivitesi ya da komplikasyon gelişmiş hastalarda daha yüksek başlangıç dozları ile başlanabilir. Hastaların çoğunda tedavi dozunun altında başlanıp, takipte toleransa ve hastalık aktivitesine göre ayarlanır. CRP ve SAA düzeyleri doz ayarlamada önemlidir. Atak sıklığında artış (son üç ayda her ay geçirmek veya son altı ayda 3 ataktan fazla olması) ve subklinik inflamasyonun devam etmesi (süregeleyen CRP veya SAA yüksekliği) durumunda kolşisin dozunun artırılması gerekmektedir. Çocuklarda maksimum doz 2 mg/gün'dür.

Yan etkilerin azaltılması açısından tedavi ikiye bölünmüş dozlar şeklinde verilebilir. Son çalışmalar ilacın tek doz ya da iki doz şeklinde kullanımının benzer klinik ve laboratuvar iyileşme sağladığını göstermektedir.

Kolşisin, AAA hastalarında kullanılan dozlarda güvenli bir ilaçtır. En sık görülen yan etkisi tedavinin ilk bir ayında hastaların %10'unda görülen gastrointestinal rahatsızlıktır (en sık ishal). Uzun dönem kolşisin kullanan hastalarda jejunal disakkaridaz aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir; bu da ishal ve laktoz intoleransını açıklayabilir. Bu durumda laktozsuz beslenme semptomatik rahatlama sağlar.

Nadir görülen yan etkileri arasında vitamin B12 eksikliği, geri dönüşlü periferik nörit, miyopati ve alopesi vardır. Azospermi ile ilişkisi bazı vaka sunumlarında bildirilmekle birlikte yalnızca çok yüksek dozlarda görülmüştür. Ortak görüş, erkeklerin konsepsiyon öncesi kolşisin tedavisinin kesilmesinin gerekmediği yönündedir. Gebelik ve laktasyon boyunca kolşisin kullanımı güvenlidir. Bozulmuş karaciğer ve böbrek fonksiyonu olan hastalarda kolşisin dikkatli kullanılmalıdır.

Hastaların yaklaşık %5-10'unda kolşisin direnci gözlenmektedir. Tolere edilebilen en yüksek doz kolşisin tedavisine rağmen son üç ayda her ay veya son

altı ayda üç ataktan fazla geçiren hastalarda ve subklinik inflamasyonu devam eden (süregelen CRP veya SAA yüksekliği) hastalarda kolşisin direncinden bahsedilebilir. Kolşisine dirençli ve toleransı düşük hastalarda ikinci basamak tedavi olarak anti IL-1 tedavi kullanılmaktadır; ancak kolşisin, amiloidoz gelişmesini önlediği için bu iki ilaç birlikte kullanılmalıdır.

IL-1 blokajı yanında, kronik artriti ya da sakroiliyiti olan AAA hastalarından *disease modifying anti rheumatismal drugs* (DMARD) ve anti-TNF ajanlar kullanılabilir.

Uzamış febril miyalji sendromunda semptomları baskılamak için kortikosteroidler gereklidir. NSAİİ kullanılabilir.

“European League Against Rheumatism” (EULAR) Önerileri

AAA konusunda uzman bir grup tarafından (*“Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe”, SHARE*) hastalık tanısı, tedavisi ve izlemi için genel öneriler bildirilmiştir.

1. AAA tanısı klinik tanıdır, genetik test tanıyı destekler ama negatif olması tanıyı dışlamaz.
2. Ekzon 10'da 680-694 pozisyonundaki homozigot veya kombine heterozigot hastalarda daha ciddi hastalık paterni beklenmelidir.
3. *E148Q* sık görülen ve önemi belirsiz bir varyanttır, tek başına AAA tanısı için yeterli değildir.
4. İki patojenik mutasyonu olmasına rağmen asemptomatik olan hastalarda AA amiloidoz için risk faktörleri (ırk, aile hikayesi, persistan akut faz yanıtı yüksekliği gibi) varlığında çok yakın ilaçsız izlem veya tedavi başlanması planlanmalıdır.
5. Klinik tanı konar konmaz kolşisin tedavisi başlanmalıdır. Tedavide ana hedef atakların tamamen kontrol altına alınması ve ataklar arasında subklinik inflamasyonun gözlenmemesidir.
6. Persistan ataklar ya da subklinik inflamasyon varlığı kolşisin dozunu artırmak için yeterlidir. Tolere edilebilen maksimum doza cevap vermeyen hastalarda alternatif biyolojik tedaviler kullanılmalıdır.

7. Fiziksel ya da duygusal stres AAA ataklarını tetikleyebilir.
8. Her altı ayda bir toksisite, klinik cevap ve uyum kontrol edilmelidir.
9. Karaciğer enzimleri düzenli bir şekilde kontrol edilmeli; üst sınırın iki katından fazla yükselme olursa kolşisin dozu azaltılmalıdır.
10. Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda kolşisin dozu azaltılmalıdır.
11. Kolşisin toksisitesi ciddi bir komplikasyondur.
12. Kolşisin konsepsiyon, gebelik ve laktasyonda kesilmemelidir, kolşisin kullanımı amniyosentez endikasyonu değildir. Erkeklerde de konsepsiyon öncesi kolşisine ara verilmemelidir, azo- veya oligospermi durumunda ileri konsültasyon planlanabilir.
13. Uzamış febril miyaljide semptomların giderilmesi için kortikosteroidler kullanılabilir, NSAİİ ve IL-1 blokörleri de alternatif tedaviler arasındadır.

Mevalonat Kinaz Eksikliği / Hiperimmünglobülin D Sendromu (HIDS)

Mevalonat kinaz (MVK) genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal resesif otoinflamatuar hastalıktır. Batı Avrupa’da daha sık görülmektedir. MVK enzimi kolesterol ve isopren biyosentezinde görev alır. Hastalık spektrumu iki fenotipin devamı şeklindedir; enzimatik aktivitenin hemen hiç olmadığı mevalonik asidüri ve enzimatik aktivitenin %1,8 - 28 arasında değiştiği hiperimmünglobülinemi D ve periyodik ateş sendromu.

Patofizyoloji

Mevalonik asit artışına ek olarak nonsterol isoprenoidlerin eksikliği GTPaz’ın ektopik aktivasyonuna neden olur ve sonuç olarak kaspaz-1 aktivasyonu aracılığıyla IL-1 artışı gerçekleşir.

RhoA, pyrin inflamazomunu kontrol eden önemli bir proteindir. PKN1 ve PKN2’yi aktive ederek, pyrin fosforilasyonunun gerçekleşmesini sağlar. Fosforillenmiş pyrin ise kendi etkilerini engeller. MVK fonksiyonundaki azalma RhoA aktivasyonunda görev alan geranilgeranil pirofosfat miktarında azalmaya sebep olur ve pyrin inflamazom birleşiminin daha kolay gerçekleşmesine

katkı sağlar. Bu da AAA ve HIDS arasında moleküler bağlantı olduğunu düşündürmektedir; ancak AAA'in aksine kolşisinin pyrin inflamazomu üzerindeki inhibitör etkisi HIDS hastalarında gözlenmemektedir. Bu durum muhtemelen kolşisinin hücre zarına geranilgeranilasyon ile bağlı olmayan RhoA'yı aktive edememesinden kaynaklanmaktadır.

Klinik Özellikler

HIDS, yaklaşık 3-6 gün süren tekrarlayan ataklarla seyreden bir hastalıktır. Eurofever verilerinden edinilen bilgilere göre hastaların %86'sında ataksız dönemler izlenirken %14'ünde devam eden hastalık söz konusudur.

Yüksek ateşe ek olarak, lenfadenopati (çoğunlukla servikal ve hassas), gastrointestinal sistem (karın ağrısı, ishal ve kusma), mukokütanöz (aftöz stomatit, ağrılı eritematöz maküler, makülopapüller, nodüler, ürtikeryal ve morbiliform döküntü, farenjit), kas-iskelet (artralji, miyalji, artrit) ve nörolojik sistem (baş ağrısı, mental retardasyon, serebellar sendrom) bulguları eşlik edebilir.

Tanı

Hastalık genellikle hayatın ilk yılında, ani başlayan, 3-7 gün süren ateş ve ilişkili diğer klinik bulgular ile kendini gösterir. Ataklar aylık döngülerle tekrarlar; aşılama, stres ve enfeksiyon ile tetiklenebilir. Erişkin hayatta yılda 6 atak geçiren hastalar olmasına rağmen zamanla atak sıklığı azalmaktadır.

Hastaların çoğu atak anında ve ataksız dönemlerde artmış IgD değerlerine sahiptir; ancak %20'sinde bu yükseklik gözlenmemektedir. IgD seviyeleri hastalık ciddiyeti ile ilişkili değildir. Ataklar anında idrar mevalonik asit atılımı artmış saptanır, bu sebeple mevalonik asit hastalığının tanı aracı ve biyobelirteci olarak kullanılabilir. HIDS, genetik taramanın yerine laboratuvar testinin yararlı olduğu tek otoinflamatuvar hastalıktır.

MVK geni 12. kromozomda bulunmaktadır. 210'dan fazla sekans varyantı tanımlanmıştır. En sık görülen mutasyonlar V377I homozigot ve V377I/I268T bileşik heterozigot mutasyonlardır. Amiloidoz gelişme riski bu hastalıkta nadir olsa da V377I/I268T genotipini taşıyan hastalar bu komplikasyon için risk altındadır. Yakın zamanda "signal transduction and activator of transcription signaling" (STAT1) geninde işlev kazancı mutasyonunun (p.R241Q), hasta-

lğın fenotip ekspresyonunda önemli role sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada ise, homozigot V377I mutasyonu taşıyan, semptomatik ve asemptomik fenotip gösteren iki kız kardeşten semptomatik olanda STAT1 mutasyonu gösterilmiştir.

Son Eurofever/PRINTO kriterlerine göre tanı için;

Klinik Sınıflama Kriterleri (Eurofever/PRINTO)

Aşağıdaki 6 kriterden en az 3'ünün bulunması gerekir. Duyarlılığı %91, özgüllüğü %82'dir.

- Başlangıç yaşı < 1 yaş
- Gastrointestinal semptomlar
- Ağrılı lenf nodları
- Aftöz stomatit
- Tetikleyiciler
- Makülopapüler döküntü

Genetik Sınıflama Kriterleri (Eurofever/PRINTO)

Doğrulamalı *MVK* genotipi (patojenik ya da olası patojenik varyantların homozigot ya da bileşik heterozigot mutasyonu) ve aşağıdakilerden birinin bulunması:

- Gastrointestinal semptomlar
- Servikal lenfadenit
- Aftöz stomatit

Bu kriterlerin HIDS için duyarlılığı %98 ve özgüllüğü %100'dür.

Tedavi

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) semptomatik tedavide kullanılmaktadır. Nadiren tam cevap sağlarlar. HIDS atakları kortikosteroide dramatik cevap verir. Lüzumu halinde ya da sürekli tedavi olarak kullanılabilir.

Statinlerin ve kolşisinin hastalık alevlenmesini önlemede etkinliklerinin az olduğu, günlük anakinra uygulanması ya da ataklarda lüzumu-halinde uygulamanın oldukça etkili olduğu gösterilmiştir

Kanakinumab tedavisinin etkinliği gösterilmiş olsa da IL-1 β yolak inhibisyonunun diğer monogenik otoinflamatuvar hastalıklardaki kadar etkili olmadığı, daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

SHARE (Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe) Önerileri

1. İnflamatuvar ataklar sırasında NSAİİ'ler semptomatik rahatlama sağlayabilir.
2. Kısa süreli glukokortikoid kullanımı atakları baskılamakta etkili olabilir.
3. Kolşisin ve statinler etkili değildir ve kullanılması önerilmez.
4. Kısa süreli IL-1 blokörü kullanımı atakları sonlandırmada ve steroid yan etkilerini azaltmada etkili olabilir.
5. Sık atakları ya da subklinik inflamasyonu olan hastalarda idame tedavide anti-IL1 ve etanersept kullanılması önerilir.
6. Eğer IL-1 blokörü yeterli dozda kullanılmasına rağmen işe yaramıyorsa diğer biyolojik ajanlar (IL-6 blokörleri veya anti-TNF ajanlar) denenebilir.
7. Seçilmiş vakalarda allojenik kemik iliği transplantasyonu önerilir.

TNF Reseptörü ile İlişkili Periyodik Sendrom (“*Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome*”, TRAPS)

TNF reseptör superfamily member-1A (TNFRSF1A) yanlış anlamlı (*missense*) mutasyonu sonucu oluşan otozomal dominant bir hastalıktır. İlk olarak İskoç/İrlandalı geniş bir ailede tanımlanmıştır ve *familial Hibernian fever* olarak adlandırılmıştır; ancak tüm ırkları etkileyebilmektedir.

Patogenez

TNFRSF1A geni, 12. kromozom üzerinde bulunur ve TRAPS’a neden olan sekans varyantlarının çoğu 2., 3. ve 4. ekzonlardadır. Patojenik mutasyonla-

rın büyük çoğunluğu (T50M, C33Y) ekstraselüler domaindeki sistein-sistein disülfid bağları değiştirir ve yüksek penetrans, ağır hastalık, artmış renal amiloidoz riski ile ilişkilidir. Diğer sık görülen mutasyonlar, R92Q ve P46L mutasyonlarıdır fakat bunlar düşük penetrans ve hafif hastalık (kısa süreli, atipik ataklar) ile ilişkilidir.

TNFRSF1A mutasyonları; TNF reseptör tip 1'in (TNFR1) endoplazmik retikulumda (ER) birikmesine, azalmış TNF bağlanmasına ve TNF bağımlı apoptozun azalmasına neden olur. ER içindeki birikim, reseptör temizlenmesinde aksama ve reaktif oksijen radikallerinde (ROS) artışa neden olur, bu artış da NF- κ B ve mitojen-aktif protein kinaz (MAPK) yolağının ve doğal immünitinin aktivasyonunu sağlar. TNFR1'in fazla birikimi otofajiyi de bozarak ROS üretimini artırarak indirekt yoldan NLRP3 inflamazomunu aktive eder.

Klinik Özellikler

TRAPS otoinflamatuvar hastalıklar içerisinde atak süresinin en uzun olduğu hastalıktır. Üç-dört haftaya kadar uzayan ataklarla karakterizedir. Genotipe bağlı olarak daha uzun ya da bir haftadan daha kısa süren ataklar da olabilir. Şikayetlerin başlangıç yaşı ortalama 4 yaşıdır. Ortalama tanı gecikmesi ise 10 yıldır; ancak hastaların %20'sinde ilk semptomlar erişkin çağda görülür. Tekrarlayan ateş ve buna eşlik eden miyalji, karın ağrısı, ürtikeryal kızarıklık, periorbital ödem/konjonktivit ataklar sırasında görülebilmektedir.

Kızarıklık; genellikle miyalji bölgesi üzerinde ekstremitelerde ya da gövdede, gezici, psödoselülit benzeri şekildedir. Lenfadenopati, karın ağrısı ve periorbital ödem çocuklarda daha sıktır. Hastaların %10'unda AA amiloidoz gelişir. Ataklar stres, menstrüal siklus, egzersiz, aşılarda ve enfeksiyonlarla tetiklenebilir.

Tanı

Shinar ve arkadaşları *TNFRSF1A* mutasyonlarını test etmeyi önermektedir. C30R, C33Y, D42del, T50M, C52Y, C55Y ve C73W patojenik; R92Q ve P46L ise önemi belirsiz varyantlardır.

Son Eurofever/PRINTO kriterlerine göre;

Klinik Sınıflama Kriterleri (Eurofever/PRINTO)

Varlığı:

- Ateş ≥ 7 gün (2 puan)
- Ateş 5-6 gün (1 puan)
- Gezici döküntü (1 puan)
- Periorbital ödem (1 puan)
- Miyalji (1 puan)
- Aile öyküsü olması (1 puan)

Olmaması:

- Aftöz stomatit (1 puan)
- Faringotonsillit (1 puan)

Skorun ≥ 5 olması gereklidir. Bu kriterlerin TRAPS için duyarlılığı %87, özgüllüğü %92'dir.

Genetik Sınıflama Kriterleri (Eurofever/PRINTO)

Doğrulamayı *TNFRSF1A* genotipi ve aşağıdakilerden en az bir tanesinin bulunması:

- Atakların 7 gün veya daha uzun sürmesi
- Miyalji
- Gezici döküntü
- Periorbital ödem
- Etkilenmiş aile bireyleri

Doğrulamayı *TNFRSF1A* genotipi bulunmaması halinde 5 kriterden en az 2 tanesi gereklidir.

Bu kriterlerin TRAPS için duyarlılığı %95 ve özgüllüğü %99'dur

Tedavi

TRAPS tedavisi AA amiloidozu önlemek ve iyi bir hayat kalitesi için klinik ve subklinik inflamasyonu kontrol etme temeline dayanmaktadır. NSAİİ ve kortikosteroidler akut ateş ataklarında, klinik bulguları kontrol etmek için

kullanılmaktadır. Anti-TNF (etanersept) tedaviden fayda görmekle birlikte zaman içinde etkinliği azalmaktadır. Diğer anti-TNF ajanlar, infliksimab ve adalimumabın ise bu hastalıkta kullanımı önerilmemektedir.

Diğer otoinflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi, IL-1 yolağının engellenmesi, TRAPS ataklarının ve AA-amiloidoz önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kanakinumab tedavisi IL-1 gen ekspresyonu ile birlikte TRAPS patogeneğinde rolü gösterilen MAPK14 ve NF-kB yolaklarını da baskılayarak pro-inflamatuvar sitokin üretimini azaltır. Anakinra ve kanakinumab tedavileri iyi sonuç vermektedir

SHARE (Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe) önerileri

- Ataklar esnasında NSAİİ kullanımı semptomatik rahatlama sağlayabilir.
- Kısa süreli glukokortikoid kullanımı (NSAİİ ile birlikte veya tek başına) inflamatuvar atakları durdurmada etkilidir fakat etkileri zamanla azalabilir.
- TRAPS hastalarının büyük çoğunluğunda IL-1 blokajı etkilidir.
- Etanersept bazı hastalarda etkili olabilir; ama etkisi zamanla azalabilir.
- Sık ataklar geçiren ve/veya ataklar arasında subklinik inflamasyonu devam eden hastalarda steroid kullanımını azaltmak için idame tedavide IL-1 blokajı ya da etanersept kullanılmalıdır.
- Yeteri dozda kullanılmasına rağmen yanıt alınamaması durumunda IL-1 blokörler ve etanersept arasında değişim yapılabilir.
- Monoklonal anti-TNF antikorların (infliksimab ve adalimumab) hastalık bulgularını artırma riski nedeniyle kullanılması önerilmemektedir.

Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendrom (“Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome”, CAPS)

CAPS, *NLRP3* genindeki *gain of function* (fonksiyon kazanımı) mutasyonu sonucu oluşan inflamazomun aşırı aktivasyonu nedeniyle oluşur. İnflamazomopatilerin prototipi olarak kabul edilir. Otozomal dominant olarak kalıtılır.

CAPS adı altında artık cryopyrin mutasyonlarıyla ilişkili tüm hastalıklar, literatürde artan hastalık ciddiyetlerine göre birbirlerinden ayrılan 3 farklı alt grup olarak tanımlanmaktadır:

1. Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom ("Familial cold autoinflammatory syndrome", FCAS)
2. Muckle-Wells sendromu (MWS)
3. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) (Chronic infantile neurologic cutaneous articular [CINCA] syndrome)

Patofizyoloji

NLRP3 geni; önceden *CIAS1* ("cold-induced autoinflammatory syndrome-1") geni olarak bilinen, 1. kromozomda bulunan, kriyopirin proteinini kodlayan bir gendir. Kriyopirin, NLRP3 inflamazomu içinde bulunur, çeşitli uyarılar ile aktive olan ve kaspaz-1 aktivasyonu aracılığıyla pro-IL-1'in IL-1 β 'ye dönüşmesini sağlar.

CAPS, *NLRP3* geninin NACHT domainindeki otozomal dominant ya da de-novo yanlış anlamalı (*missense*) mutasyonu sonucu ortaya çıkar. *NLRP3* geninin, çoğunluğu 3. ekzonda olmak üzere 200'den fazla sekans varyantı saptanmıştır. CINCA hastalarının büyük bir kısmında yine de *NLRP3* mutasyonu gösterilememiştir. Bu da mozaicism ya da bilinmeyen epigenetik faktörlerin de hastalığa yol açabileceğini göstermektedir.

Klinik Özellikler

CAPS, hastalık ciddiyetine göre kronik ya da akut aralıklı seyir gösterir. Akut faz yanıtları hemen her zaman yüksektir. Literatürde tanımlanan FCAS hastaları soğukla tetiklenen inflamasyon atakları ile karakterizedir. Ataklarda ateş, ürtiker, eklem semptomları ve konjonktivit (2 günden kısa süren) görülür. Soğuktan kaçınmak, birçok hastada hayat kalitesini artırır.

MWS, spektrumundaki hastalar daha ağır ve daha kroniktir. Ateş, eklem bulguları ve ürtikerin yanında hastalarda sensörinöral işitme kaybı ve göz tutulumu (episklerit, konjonktivit) görülebilmektedir. Ayrıca hastaların %25'inde amiloidoz eşlik edebilir.

NOMID veya CINCA, en ağır CAPS hastalarını tanımlamaktadır ve en ağır monogenik otoinflamatuar hastalıklardan biridir. Daha kronik ve süregelen bir özelliğe sahiptir. Hastalar devam eden ateş, döküntü, optik disk ödemi, üveit, dizlerde anormal kemik büyümesi ve santral sinir sistemi bulguları görülmektedir. Bu bulgulara değişken düzeylerde baş ağrısı, kronik menenjit, hidrosefali, zihinsel yetersizlik işitme kaybı eklenebilir. Tedavi edilmeyen olgularda mortalite yüksektir.

Tanı

Hastalığın klinik belirti ve bulgularını tanımak tanı için önemlidir. Son Eurofever/PRINTO kriterlerine göre CAPS olarak sınıflamak için;

Klinik Sınıflama Kriterleri (Eurofever/PRINTO)

Aşağıdaki 5 kriterden en az 2'sinin bulunması

- Ürtikeryal döküntü
- Soğuk/stres ile tetiklenen ataklar
- Sensörinöral işitme kaybı
- Kronik aseptik menenjit
- İskelet anomalileri

Bu kriterlerin CAPS için duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %91'dir.

Genetik Sınıflama Kriterleri (Eurofever/PRINTO)

Doğrulamayı patojenik *NLRP3* mutasyonu ve aşağıdakilerden bir tanesinin bulunması

- Ürtikeryal döküntü
- Kırmızı göz (konjonktivit, episklerit, üveit)
- Sensörinöral işitme kaybı

Doğrulamayı *NLRP3* mutasyonu bulunmaması halinde 3 kriterden en az 2 tanesi gereklidir.

Bu kriterlerin CAPS için duyarlılığı ve özgüllüğü %100'dür.

Shinar ve arkadaşlarının kılavuzuna göre NLRP3 gen analizi için ekzon 3'ün taranması önerilir. *R260W*, *D303N*, *L305P*, *E311K*, *T348M*, *L353P*, *A439V* patojenik; *V198M* ise önemi belirsiz varyantlardır. *T348M* varyantına sahip hastalarda semptomlar erken başlangıçlı ve kroniktir, işitme kaybı görülür.

CAPS hastalarının önemli bir kısmında mozaicism görülmektedir ve mutasyonlar rutin genetik analizler ile gösterilemeyebilir. Bu nedenle CAPS tanısından güçlü bir şekilde şüpheleniliyorsa, CAPS geninde mozaicism çalışılmalıdır.

SHARE Önerileri

- IL-1 inhibisyonu her yaşta CAPS'ın her alt tipi için endikedir.
- Organ hasarını önlemek için uzun süreli IL-1 inhibisyonu mümkün olan en erken zamanda başlanmalıdır.
- DMARD ("*disease modifying anti rheumatismal drugs*") etkinliği açısından yeterli kanıt yoktur.
- Semptomatik destekleyici tedavi için NSAİİ ve steroid tedavisi kullanılabilir fakat hiçbir zaman esas tedavi olarak düşünülmemelidir.
- Gereken hastalarda destekleyici (işitme cihazları, fizyoterapi, ortezler vs) tedavilerin kullanılması önerilir.

Sonuç

Ateş şikayeti ile başvuran bir çocukta, enfeksiyondan malignansiye kadar çok geniş bir spektrumda hastalıklar akla gelmelidir. Pediatristler ve özellikle de pediatrik romatologlar otoinflamatuvar hastalıkların özelliklerinin farkında olmalı ve tanı ve tedavi için doğru adımları atmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Abbara S, Grateau G, Ducharme-Bénard S, Saadoun D, Georgin-Lavialle S. Association of Vasculitis and Familial Mediterranean Fever. *Front Immunol.* 2019; 10: 763. doi: 10.3389/fimmu.2019.00763

2. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 3340–3348.
3. Chae JJ, Cho YH, Lee GS, et al. Gain-of-function pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 beta activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity* 2011; 34: 755–768.
4. De Benedetti F et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1908-1919.
5. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, et al. Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 1051–1056.
6. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 799–805.
7. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet.* 2002; 71: 198–203.
8. Gattorno M et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 1025-1032.
9. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 76: 173-178.
10. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1516–1520.
11. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 635–641.
12. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology* 2014; 53: 1125–1129.
13. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell* 2010; 140: 784–790.
14. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 2160–2167.
15. Marino, A., Tirelli, F., Giani, T., & Cimaz, R. (2020). Periodic fever syndromes and the autoinflammatory diseases (AIDs). *Journal of Translational Autoimmunity* 2020; 3. doi:10.1016/j.jtauto.2019.100031

16. Ozen S. What's new in autoinflammation?. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34: 2449-2456.
17. Ozen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol*. 2017; 23: 253. doi: 10.3389/fimmu.2017.00253
18. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10: 135–147.
19. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 644–651.
20. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*. 2016; 17: 914–921.
21. Rowczenio DM, Iancu DS, Trojer H, Gilbertson JA et al. Autosomal dominant familial Mediterranean fever in Northern European Caucasians associated with deletion of p.M694 residue-a case series and genetic exploration. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56: 209-213.
22. Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. *Curr Rheumatol Rep*. 2017; 19: 41. doi: 10.1007/s11926-017-0670-8.
23. Sag E, Demirel D, Demir S, et al. Performance of the new 'Eurofever/PRINTO classification criteria' in FMF patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50: 172-175.
24. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 1599–1605.
25. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 1636–1644.
26. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68: 2795-2805.
27. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 678–685.

TİP-I İNTERFERONOPATİLER

Dr. Erdal SAĞ*, Dr. Seza ÖZEN**

Tip-I interferonopatiler (*IFNpati*), tip-I interferon ($IFN\alpha/\beta$) sinyal yolağının aşırı ve kontrolsüz aktivasyonu sonucu ortaya çıkan monogenik otoinflamatuar bir grup hastalıktır. Tip-I IFN ailesi insanda 13 $IFN\alpha$, bir $IFN\beta$ ve diğer daha az bilinen alt tiplerden ($IFN\epsilon$, $IFN\tau$, $IFN\kappa$, $IFN\omega$, $IFN\delta$ and $IFN\zeta$) oluşan multi-genik bir sitokin ailesidir. Bu sitokin ailesi esas olarak çeşitli mekanizmalar yoluyla viral replikasyon döngüsünün birden fazla aşamasına müdahale eden gen transkripsiyon programını indükleyerek antiviral yanıt oluşumundan sorumludur. $IFN\alpha/\beta$ hücre yüzeyinde bulunan, *Patern Recognition Receptors* (*PRR*) adı verilen reseptörlerin yabancı veya kendi nükleik asitlerini tanınması ve aktive olması sonucu vücuttaki neredeyse bütün hücreler tarafından salınabilir. Salındıktan sonra $IFN\alpha$ reseptörüne (*IFNAR*) bağlanarak reseptör-aracılı Janus Kinaz 1 (*JAK1*) ve tirozin kinaz 2 (*TYK2*) kinazlarını ve “*signal transducer and activator of transcription*” (*STAT*) transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Bunun sonucunda IFN-stimüle genler (*ISG*) ifade edilir. Tip-I IFN ayrıca *STAT1*, *STAT2* ve *IFN-regulatory factor 9* (*IRF9*)’den oluşan “*IFN-stimulated gene factor 3*” (*ISGF3*) kompleksini uyarır, bu kompleks daha sonra “*IFN-stimulated response elements*” (*ISRE*) ile birleşerek antiviral genlerin ifadesini uyarır. Anti-mikrobiyal etkilerinin yanında pek çok sitokin, kemokin, pro- ve antiapoptotik proteinler ve metabolik yollara etkili çok sayıda protein ifadesinden de sorumludur. Haliyle Tip-I IFN yolağını pek çok noktada kontrol eden mekanizmalar bulunmaktadır. Fakat bu mekanizmalarda oluşabilecek en ufak bir hata çok ciddi otoinflamatuar hastalıklara yol açabilmektedir.

Gresser ve arkadaşlarının 1980 yılında fare ve sıçanlarda yaptığı çalışmalarda Tip-I IFN ile uygunsuz maruziyetin (hem çok uzun hem de yetersiz süre)

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

ölümcül sonuçları olabileceğini hatta konjenital viral enfeksiyonların embriyotoksik etkilerinin virüsün kendisinden ziyade konağın virüse karşı ürettiği IFN yanıtına bağlı olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışmaların arkasından Jean Aicardi ve Françoise Goutières tarafından ilk kez transplasental enfeksiyon kliniğine benzeyen, bazal ganglia kalsifikasyonu, ilerleyici ensefalopati, beyin-omurilik sıvısında (BOS) kronik lenfositoz ile seyreden fakat ailesel geçişli olan bir hastalık formu tanımlanmıştır. Hemen arkasından Lebon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda bu hastalığın BOS ve serumda artan Tip-I IFN aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aicardi-Goutières Sendromunun (AGS) fenotipik olarak intrauterin HIV-1 enfeksiyonu ve sistemik lupus eritematozus (SLE) ile örtüşen noktaları olduğu ve bunun da ortak patogenetik mekanizma olarak artmış Tip-I IFN yolağı aktivitesinden kaynaklandığı ise 2003 yılında gösterildi. Daha sonra bu grup hastalıklara ortak isim olarak Tip-I İnterferonopatiler ismi verildi.

Nadir hastalıklar kapsamında olan IFN ilişkili otoinflamatuvar hastalıklara tanı koymak çoğu zaman zordur. Klinisyenlerin olası hastalara tanı koymasını kolaylaştırmak amacıyla Sönmez ve ark. 2019 yılında “*IFN-ilişkili otoinflamatuvar hastalıklar için öncül klinik sınıflama kriterleri*”ni yayınladılar (Tablo I). Üç ve daha fazla klinik kriteri sağlayan ve IFN skorları yüksek olan hastalarda genetik tanı olmaksızın otoinflamatuvar interferonopati tanısının konulabileceğini gösterdiler. Bu hastalıklara ilişkin başlıca klinik özellikler Tablo II ’de verilmiştir.

Tablo I. IFN-ilişkili Otoinflamatuvar Hastalıklar için Öncül Klinik Sınıflama Kriterleri*

1. Cilt bulguları (nodüler eritem, soğuğa duyarlı akral bölgelerde viyole plaklar)
2. Vaskülopati (“ <i>chilblain</i> ” benzeri döküntü, mikroanjyopatik vaskülopati, akral bölgelerde gangren/ülser/enfarkt)
3. Lipodistrofi
4. Eklem bulguları (kontraktür, eroziv olmayan artrit)
5. Miyozit (yama şeklinde)
6. Santral sinir sistemi bulguları (bazal ganglia kalsifikasyonu, lökoensefalopati, beyaz cevher hastalığı, beyin omurilik sıvısında lenfositik bulgular)
7. Pulmoner tutulum (interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner fibroz, pulmoner hipertansiyon)
8. Ataklar halinde lökopeni/lenfopeni

*Tanı için en az üç kriter gereklidir. *9 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.*

Aicardi- Goutières Sendromu (AGS)

AGS esas olarak santral sinir sistemi (SSS) ve cildi etkileyen nadir bir genetik hastalıktır. Bazal ganglia kalsifikasyonu, beyaz cevher değişiklikleri ve erken başlangıçlı ilerleyici ensefalopati hastalığın tipik bulguları olsa da son zamanlarda yapılan çalışmalarda hastalığın, çok farklı prezentasyon, seyir ve prognoza sahip olduğu anlaşılmıştır. AGS, Tip-I interferonopatiler arasında ilk tanımlanmış ve hakkında en fazla bilgiye sahip olunan hastalıktır. Şimdiye kadar hastalıkla ilgili Tip-I IFN yolağını farklı noktalarda etkileyen yedi genetik kusur tespit edilmiştir. Bu genetik kusurlar sonucu kodlanan proteinler [*TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR* ve *IFIH1*(MDA5)] nükleik asit metabolizması ve sinyal yollarında bozukluklara yol açmaktadır.

Hastalığa yol açan mutasyonların büyük bölümü otozomal resesif kalıttır. Bunun yanında *IFIH1* ve bazı hastalarda *TREX1* ve *ADAR* mutasyonları monoallel dominant kalıtımla hastalığa yol açabilirler. *TREX1* ve *RNASEH2B* en sık saptanan genetik mutasyonlardır. Hastalıktan sorumlu her bir mutasyon Tip-I IFN yolağının farklı bir noktasında etkilidir.

TREX1 tek sarmallı ve çift sarmallı DNA (ssDNA ve dsDNA) moleküllerinin yıkımından sorumlu bir DNA 3' tamir ekzonükleazıdır. Bu yolaktaki bir hata, ortamda özellikle ssDNA moleküllerinin birikimine neden olur. Fakat ssDNA birikiminin tek kaynağı DNA-tamir-kontrol yolağı değildir. Bunun yanında retro-elemanlar olarak bilinen endojen retrovirus kaynaklı nükleik asit ürünleri de bu birikime katkıda bulunur. Burada *reverse* transkriptaz aktivitesi sonucu oluşan ssDNA'lar birikmektedir. Bu ssDNA molekülleri siklik GMP-AMP (cGAMP) sentaz (cGAS) tarafından algılanır ve cGAMP üretimi artar. cGAMP, STING'in ("*stimulator of interferon genes*") ligandı olarak görev alır ve TBK1-IRF3 (serin/treonin-protein kinaz-IFN regülatuar faktör 3) aracılığıyla kontrolsüz Tip-I IFN üretilmesine yol açar.

RNase H2 kompleksi trimerik (*RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*) bir ribonükleazdır. Bu kompleksin esas görevi DNA replikasyonu sırasında ortaya çıkan RNA-DNA hibritlerinden ribonükleotidlerin çıkarılmasını sağlamaktır. Bu kompleksi oluşturan proteinlerden herhangi birinin eksikliğinde ortamda RNA-DNA hibritler birikmeye başlar. Bu hibritler hem TLR9 (*Toll-like receptor 9*) üzerinden direk, hem de cGAS ve STING aracılığıyla Tip-I IFN üretimine yol açmaktadır.

SAMHD1 deoksinükleotid havuzunu dengede tutmaya çalışan bir nükleazdır. Sitozolik DNA'nın yanında RNA'yı de yıktığı gösterilmiştir. Eksikliğinin IFN artışına nasıl yol açtığı bilinmemekle birlikte *TREX1* 'e benzer şekilde DNA birikimi ve cGAS üzerinden IFN artışına yol açtığı düşünülmektedir.

IFIH1 ("IFN-induced helicase C domain-containing protein 1") normalde ekzojen viral dsRNA'yı tanır. Bu proteinde gelişecek işlev kazancı ("gain-of-function") mutasyonlar proteinin aktivasyon eşiğini aşağı çekerek endojen dsRNA'larla da etkileşime girmesine neden olmaktadır. Mutasyonun şiddetine göre liganddan bağımsız şekilde kendiliğinden Tip-I IFN yolağını da aktifleştirebilmektedir.

ADAR1, RNA üzerinde etkili adenozin deaminazdır. Sitozolik RNA esas uyarı kaynağıdır, mutasyonu sonucu *IFIH1* gibi MAVS (mitokondriyal anti-viral sinyal proteini) üzerinden nükleer faktör kappa-B (NFkB) aracılığıyla Tip-I IFN üretimini artırır.

Crow ve arkadaşları tarafından 2015 yılında 374 AGS hastasının klinik belirtileri, mutasyonlara göre izlenen farklılıklar, hastalığın seyri ve tedavi yanıtlarının sunulduğu en geniş hasta serisi bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre hastaların %22,8'i intrauterin etkilenmeye bağlı konjenital enfeksiyonlara benzer nörolojik etkilenmeyle (örn; zayıf beslenme, huzursuzluk, anormal tonus, anormal hareketler, nöbetler) doğumdan itibaren bulgu vermektedir. Bunun yanında hastaların %68,6'sında ise hayatlarının ilk bir yılı içerisinde subakut ensefalopati ve kazanılmış becerilerin kaybıyla hastalık bulguları ortaya çıkmaktadır. Hastaların yaklaşık %8-9'u 1 yaş sonrası tanı alır, bu hastalarda en sık *ADAR* ve *IFIH1* mutasyonu olduğu görülmüştür. AGS hastalarında en sık gözlenen nörolojik bulgular spastisite, distoni, nöbetler, kortikal körlük, ilerleyici mikrosefali ve psikomotor gelişim geriliğidir. Hastaların bir kısmında bazal ganglia kalsifikasyonu olmaksızın bilateral striyatal nekroz (hepsinde *ADAR* mutasyonu mevcut) ve sendromik olmayan spastik paraparezi olduğu da görülmüştür. Hastaların büyük çoğunluğunda motor, konuşma ve bilişsel fonksiyonlar zamanla tamamen yitirilir.

TREX1 mutasyonu olan hastaların doğumdan itibaren en geç 12 ay içinde hastalık bulgularının ortaya çıktığı ve bu hastalarda tanı anında normal nörolojik gelişimin neredeyse hiç görülmediği saptanmıştır. Bunun aksine *ADAR* ve *IFIH1* mutasyonu olan hastaların yaklaşık üçte birinin, 1 yaş sonrası bulgu

verdiği ve tanı anında yarıdan fazla hastanın nörolojik gelişiminin normal olduğu görülmüştür.

Bu bulguların yanında pernio (“*chilblain*”), glom, hipotiroidi, kardiyomi-yopati, intraserebral vaskülit, periferal nöropati, bağırsak inflamasyonu, siste-mik lupus eritematozus ve anti fosfolipit sendrom AGS ile birlikte görülebilen diğer bulgulardır.

“*Chilblain*” lezyonları, AGS ile en sık görülen birlikteliktir. Hastaların yakla-şık %30’unda görülmektedir. AGS ile ilişkili mutasyonların hepsinde görüle-bilmekle birlikte *SAMHD1* mutasyonu bulunan hastaların yaklaşık %54’ünde görülmektedir. Glom; AGS hastalarının %6’sında görülen, ikinci sık eşlik eden bulgudur. Mutasyonların her biri ayrı ayrı ele alındığında *SAMHD1* mu-tasyonu olan hastaların yaklaşık %20’sinde glom gözlenirken *ADAR* ve *IFIH1* mutasyonu olan hastalarda glom bildirilmemiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda glom ilk altı ayda bulgu vermektedir. Endokrin anormallik-ler hastaların %3-4’ünde görülebilmektedir. Bunlar arasında en sık hipotiroidi görülmekle birlikte santral diabetes insipidus, diabetes mellitus, hiperparati-roidi, adrenal yetmezlik diğer bildirilen endokrin bozukluklardır. Endokrin bozukluklar en sık *TREX1* mutasyonu bulunan hastalarda görülmektedir. Has-taların yaklaşık %3’ünde ise infantil başlangıçlı hipertrofik kardiyomiyopati bildirilmiştir. Bu hastalarda da en sık saptanan mutasyonun da *TREX1* olduğu görülmüştür.

Hastaların serum IFN aktivitelerini tespit edebilmek için IFN ile uyarılmış gen ifade skorları (*ISG-IFN stimulated genes*) kullanılmaktadır. *TREX1*, *RNA-SEH2A*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR* ve *IFIH1* mutasyonu olan hastaların neredeyse hepsinde plazma IFN skorları yüksek saptanmış fakat *RNASEH2B* mutasyonu olan hastaların %30’unda bu skor normal saptanmıştır.

Bunun yanında santral sinir sistemi IFN aktivitesi için de BOS pterin düzeyi ölçülmektedir ve AGS hastalarında bu düzeyin yüksek olduğu gösterilmiştir. Hem BOS pterin düzeyi hem de plazma IFN skoru hastalık aktivitesi ile yakın ilişkilidir.

Hastaların yaklaşık %20’sinin 15 yıl ve daha fazla yaşayabildiği görülmüştür. Ölüm en sık ilk beş yaş içerisinde görülür. En yüksek ölüm riski *TREX1* mu-tasyonu olan hastalarda görülmüştür.

SAVI (“STING Associated Vasculopathy of Infancy”)

SAVI ilk kez 2014 yılında tanımlanan, sistemik inflamasyon, akral siyanoz, ekstremitte uçlarında doku kaybı ve interstisyel akciğer hastalığı ile seyreden bir hastalıktır. Hastalığa otozomal dominant işlev kazancı *TMEM173* mutasyonu yol açmaktadır. *TMEM173* geni STING proteinini kodlamaktadır. Mutasyonu sonucunda kendiliğinden aktive olan STING, TBK1-IRF3 üzerinden Tip-I IFN üretimine yol açar. Hastalığın tanımlandığı ilk makalede altı hastanın bulguları verilmiştir. Hastaların hepsinde yaşamın ilk iki ayında hastalık bulguları başlamıştır. Hastalarda tekrarlayan ateş ataklarıyla birlikte sistemik inflamasyon bulguları, ilk olarak akral bölgelerde telenjiektatik, püstüler veya sulu yaralar şeklinde başlayan, ileri dönemlerde özellikle soğukta kötüleşen cilt ülserleri görülmektedir. Küçük damar hasarı ve mikrotrombotik damar değişiklikleri kulak kıkırdağında skarlaşma, nazal septum perforasyonu ve parmak uçlarında doku kaybına yol açabilmektedir. Hasarlı ciltten yapılan biyopsilerde kapiler ağa sınırlı, mikrotrombozların da eşlik edebildiği, çok belirgin vasküler inflamasyon göze çarpmaktadır. Buna rağmen orta ve büyük damar tutulumu gözlenmemektedir.

Hastalarda görülen en önemli bulgulardan biri ise interstisyel akciğer hastalığıdır. Bunun yanında hiler ve paratrakeal lenfadenopati de dikkati çekmektedir. Hastalardan alınan akciğer biyopsisinde karışık tipte lenfositik infiltrasyon, interstisyel fibroz ve amfizematöz değişiklikler görülmüştür.

Bu bulguların yanında bir hastada simetrik seropozitif poliartrit, iki hastada ise miyozit ve kas atrofisi görülmüştür. İki hasta pulmoner komplikasyonlar ve ikincil enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilmiştir.

Vaskülitik deri lezyonları ve yüksek IFN skoru nedeniyle AGS ile karışma ihtimali olmakla birlikte iki hastalık arasında çok önemli iki fark bulunmaktadır. AGS’de hiçbir hastada akciğer tutulumu, SAVI’de ise hiçbir hastada nörolojik etkilenme şimdiye kadar gösterilmemiştir.

Spondiloenkondromatozis (SPENCD)

Esas olarak bir iskelet displazisi olmakla birlikte SLE geliştirme riski ve AGS ile klinik ortak noktaları olması nedeniyle SPENCD’in de bir IFNpati olabileceği düşünülmüştür. TRAP (“*Tartarate-Resistant Acid Phosphatase Type 5*”) isim-

li lizozomal bir proteazı kodlayan *ACP5* genindeki otozomal resesif mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Karakteristik metakarpal ve vertebral lezyonların, uzun kemiklerde saptanan enkondromların yanında değişken immün disfonksiyon ve nörolojik etkilenme de görülmektedir. SPENCD diğer IFNpatilerin aksine otoimmün bulguların daha belirgin olduğu bir hastalıktır. Hastalığın en belirgin özellikleri otoimmün sitopeni ve erken başlangıçlı SLE'ye yatkınlıktır. Bunun yanında AGS'de olduğu gibi intrakraniyal kalsifikasyonlar ve buna bağlı spastisite ve nöbetler de görülebilmektedir. Hastaların IFN skorları diğer IFNpatilerde olduğu gibi yüksektir. Hastalarda birden fazla otoimmün hastalık birlikte bulunabilmektedir. Bazı hastalarda ise immün yetmezlik bulgularının olduğu görülmüştür. Hastalığın mortalitesi yüksek olmamakla birlikte morbiditesi çok fazladır. Orta-ağır zihinsel yetersizlik ve gelişim geriliği hastalığın morbiditesini artırmaktadır.

Proteozom ilişkili otoinflamatuvar sendromlar (PRAAS)

PRAAS daha önceleri Nakajo-Nishimura Sendromu, Japon Otoinflamatuvar Sendrom ve Lipodistrofi (JASL), JMP sendromu (eklem kontraktürü, kas atrofisi, mikrositik anemi, pannikülit ve lipodistrofi) ve CANDLE ("*Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lypodystrophy and Elevated temperature*") olarak bilinen bir grup hastalıktan oluşan bir spektrumdur. Bu hastalık grubu süt çocukluğu döneminde başlayan anüler eritematoz deri lezyonlarıyla birlikte pannikülit, lipodistrofi, hepatomegali, artralji, tekrarlayan ateş, eklem kontraktürleri, kas atrofisi ve bazal ganglia kalsifikasyonları ile bulgu vermektedir. İlk önceleri $\beta 5i$ (indüklenabilir proteozom komponenti) proteinini kodlayan *PSMB8* genindeki otozomal resesif veya kombine heterozigot işlev kaybı mutasyonların hastalığı yol açtığı dolayısıyla monogenik kalıtmı bir hastalık olduğu düşünülmüştür. Fakat daha sonra klinik bulguları uyumlu olmakla birlikte heterozigot veya hiç mutasyonu olmayan hastaların da varlığı gösterilmiştir. Bunun yanında diğer proteozom alt ünitelerini kodlayan *PSMB9*, *PSMA3* ve *PSMB4* genlerinin de benzer sonuçlar yarattığı görülmüştür. Dolayısıyla sanılanın aksine monogenik bir hastalık olmadığı saptanmıştır. Proteozomlar hatalı katlanmış veya hasarlanmış proteinlerin yıkıldığı bir kontrol sistemidir. PRAAS hastalarının hasarlı bölgelerden alınan cilt biyopsilerinde hem sağlıklı kontrollere hem de diğer otoinflamatuvar hastalıklarla takipli hastalara göre daha fazla

übikitin-zengin inklüzyon birikimi olduğu görülmüştür. Bunun yanında genotipten bağımsız olarak, hastalardan elde edilen hücrelerde artmış ISG ekspresyonu ve devamlı STAT1 fosforilasyonu saptanmıştır. Fakat proteozom stresi ile IFN α aktivasyonu arasındaki bağ hala anlaşılamamıştır.

COPA sendromu

COPA sendromu periferik mononükleer hücrelerde ISG imzasıyla karakterize bir immün disregülasyon bozukluğudur. Yaşamın ilk aylarında öksürük ve takipne, izlemde erken başlangıçlı poliartiküler artrit, progresif akciğer hastalığı ve sıklıkla böbrek tutulumu ile karakterizedir. Coatomer kompleks 1'in alfa alt ünitesini (COPa) kodlayan *COPA* genindeki otozomal dominant mutasyonlar hastalığa sebep olmaktadır. COPa proteini golgi ve endoplazmik retikulum (ER) arasındaki retrograd veziküler trasporttan sorumludur. COPa hastalarında bu bağ ortadan kalkar, ER stresine bağlı proinflamatuvar transkripsiyonel mekanizmalar devreye girerek otoinflamatuvar bir yanıt oluşturur. Fakat bunun yanında COPa hastalarında ISG imzasının yanında otoantikör üretimi, artmış Th17 ve proinflamatuvar sitokin üretimi de saptanır. Dolayısıyla hastalığın otoimmün veya otoinflamatuvar olduğu konusunda hala net bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Diğer İnterferonopatiler

ISG15 mutasyonu yeni tanımlanan IFNpatilerden biridir. *ISG15*, hücre içinde USP18 adı verilen Tip-I IFN üretimi inhibitörü ile birlikte çalışır. Mutasyon sonucu bu kontrol ortadan kalktığı için hastalarda artmış IFN yanıtı görülmektedir. Hastalarda tipik olarak intrakraniyal kalsifikasyon görülmüştür. Aslında *ISG15* mutasyonu olan hastalarda mikobakteriyal hastalıklara Mendelyan yatkınlık (MSMD) olduğu görülmüştür. Fakat yapılan fonksiyonel analizler sonucunda MSMD hastalarında hücre dışı, IFNpati ile seyreden hastalarda ise hücre içi *ISG15* eksikliği olduğu saptanmıştır. Bu yolaktaki bir diğer önemli protein olan *USP18* mutasyonu ise intrauterin TORCH (*Toksoplazmozis*, "*Ot-her*" -*sifiliz*, *varisella*, *kızamık*, *parvovirus* ve *HIV*-, *Rubella*, *CMV* ve *Herpes simplex*) enfeksiyonlarına benzer bir tablo oluşmasına neden olmaktadır. Bu hastalarda da yine IFN skorlarının yüksek olduğu görülmüştür.

Singleton-Merten Sendromu (SMS), erken başlangıçlı ağır aort ve kalp kapak kalsifikasyonu, diş anomalileri (erken başlangıçlı dental inflamasyon, periodontit ve diş kökü erüpsiyonu), glokom, psoriatik cilt lezyonları, osteopeni ve akroosteolizin görüldüğü nadir bir hastalıktır. Hastalığa “*melanoma differentiation-associated protein 5*” (MDA5) proteinini kodlayan otozomal dominant işlev kazancı *IFIH1* mutasyonu neden olmaktadır. Eş zamanlı olarak RIG-I isimli proteini kodlayan *DDX58* mutasyonu saptanan hastalarda da SMS’e benzer şekilde glokom, aort kalsifikasyonu ve iskelet anomalilerinin olduğu fakat diş anomalilerinin olmadığı görülmüştür. Bu gruba da atipik SMS adı verilmiştir. Hem MDA5 hem de RIG-I sitozolik dsDNA sensörü olarak görev yapmaktadır. SMS ve atipik SMS’in ortak patogeneizde buluşma sebebi, bu proteinleri kodlayan genlerin mutasyonu sonucunda MAVS (mitokondriyal anti-viral sinyal proteini) üzerinden NFkB aracılığıyla Tip-I IFN üretiminin artmasıdır. Bu hastaların da IFN skorlarının yüksek olduğu gözlenmiştir.

X-linked reticulate pigmentary disorder (XLPDR) yaygın retiküler deri hiperpigmentasyonu, karakteristik yüz görünümü, tekrarlayan pnömoni, bronşiektazi, hipospadias, kronik ishal ve büyüme geriliği ile seyreden yeni tanımlanmış bir IFNpati dir. Hastalığa DNA polimeraz alfa proteinini kodlayan *POLA1* genindeki mutasyonlar neden olmaktadır. Bu mutasyon sonucunda TBK1 ve IKK üzerinden IFN yanıtı oluşumuna neden olmaktadır. Hastalarda esas olarak gastrointestinal sistem, kornea ve üriner sistemi etkileyen çok farklı bir otoinflamatuvar seyir gözlenmekle birlikte otoimmün bulgular neredeyse hiçbir hastada görülmemiştir.

Tedavi

IFNpati hastaları daha önceleri yüksek doz steroidler ve ayrıcı tanıdaki diğer otoinflamatuvar hastalıklarda kullanılan biyolojik ajanlar (anti-IL1 ve anti TNF ilaçlar) ile tedavi edilmeye çalışılmış fakat genellikle başarılı sonuç alınamamıştır. Patogeneizde rol oynayan mekanizmalar gün yüzüne çıktıktan sonra bu hastalardan alınan hücrelerin deney ortamında JAK inhibitörleriyle (Barisitinib, Tofasitinib, Ruksolitininib) ortak kültürleri sonucu ISG ifadesi ve STAT1 fosforilasyonunda azalma gösterilmiştir. Hemen arkasından 18 monogenik IFNpati hastasıyla yapılan bir çalışmada Barisitinib (JAK1/2 inhibitörü) tedavisinin klinik bulgularında, inflamasyon belirteçlerinde ve IFN skorlarında

belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Tedaviye bağlı olarak en belirgin yan etkinin BK viremi ve azotemi olduğu görülmüştür. Günümüzde JAK/STAT yolağını spesifik olarak engelleyecek ajanlarla ilgili çalışmalar hala devam etmektedir.

Sonuç

Monogenik otoinflamatuar hastalıklar hakkında bilgilerimiz her geçen gün daha da artmaktadır. Özellikle genomik sekanslama teknolojilerindeki gelişmeler sayesinde hem hastalığa neden olan genin saptanması hem de fonksiyonel analizlerle desteklenerek olası patogenetik mekanizmaların aydınlatılması çok daha hızlı olabilmektedir. Fakat hala akıllarda bu hastalık grubuyla ilgili cevaplanmayı bekleyen sorular bulunmaktadır. Örneğin Tip-I IFN ve diğer moleküller tüm dokularda sentezlenebiliyorsa neden özellikle belirli sistemler (santral sinir sistemi ve cilt gibi) daha fazla inflamasyona maruz kalıyor? Ya da aynı mutasyon, örneğin *IFIH1*, neden bazı hastalarda AGS'ye neden olurken diğerlerinde SMS'ye neden oluyor? Bu sebeple Tip-I IFN aracılı inflamasyon ile ilgili çalışmalar hala devam etmektedir ve her geçen gün ortaya çıkan yeni mekanizmalar ve hedef moleküller bu hastalık için yeni tedavi umutlarını da beraberinde getirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aicardi J, Goutieres F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann Neurol*. 1984; 15: 49-54.
2. Briggs TA, Rice GI, Adib N, et al. Spondyloenchondrodysplasia due to mutations in ACP5: A Comprehensive Survey. *J Clin Immunol*. 2016; 36: 220-234.
3. Crow YJ, Black DN, Ali M, et al. Cree encephalitis is allelic with Aicardi-Goutieres syndrome: implications for the pathogenesis of disorders of interferon alpha metabolism. *J Med Genet*. 2003; 40: 183-187.
4. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *Am J Med Genet A*. 2015; 167A: 296-312.

5. Crow YJ, Hayward BE, Parmar R, et al. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi-Goutieres syndrome at the AGS1 locus. *Nat Genet.* 2006; 38: 917-920.
6. Crow YJ, Leitch A, Hayward BE, et al. Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutieres syndrome and mimic congenital viral brain infection. *Nat Genet.* 2006; 38: 910-916.
7. Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutieres syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15: 429-440.
8. Crow YJ. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1238: 91-98.
9. Davidson S, Steiner A, Harapas CR, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Interferonopathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2018; 20: 38. doi: 10.1007/s11926-018-0748-y.
10. Goubau D, Schlee M, Deddouche S, et al. Antiviral immunity via RIG-I-mediated recognition of RNA bearing 5'-diphosphates. *Nature.* 2014; 514: 372-375.
11. Gresser I, Morel-Maroger L, Riviere Y, et al. Interferon-induced disease in mice and rats. *Ann N Y Acad Sci.* 1980; 350: 12-20.
12. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol.* 2014; 14: 36-49.
13. Lebon P, Badoual J, Ponsot G, et al. Intrathecal synthesis of interferon-alpha in infants with progressive familial encephalopathy. *J Neurol Sci.* 1988; 84: 201-208.
14. Liu Y, Holdbrooks AT, De Sarno P, et al. Therapeutic efficacy of suppressing the Jak/STAT pathway in multiple models of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2014; 192: 59-72.
15. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med.* 2014; 371: 507-518.
16. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A, O'Garra A. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15: 87-103.
17. Meuwissen ME, Schot R, Buta S, et al. Human USP18 deficiency underlies type 1 interferonopathy leading to severe pseudo-TORCH syndrome. *J Exp Med.* 2016; 213: 1163-1174.
18. Pestka S, Krause CD, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev.* 2004; 202: 8-32.
19. Rice GI, Bond J, Asipu A, et al. Mutations involved in Aicardi-Goutieres syndrome implicate SAMHD1 as regulator of the innate immune response. *Nat Genet.* 2009; 41: 829-832.
20. Rice GI, Del Toro Duany Y, Jenkinson EM, et al. Gain-of-function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. *Nat Genet.* 2014; 46: 503-509.

21. Rice GI, Forte GM, Szyrkiewicz M, et al. Assessment of interferon-related biomarkers in Aicardi-Goutieres syndrome associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, and ADAR: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 1159-1169.
22. Rice GI, Kasher PR, Forte GM, et al. Mutations in ADAR1 cause Aicardi-Goutieres syndrome associated with a type I interferon signature. *Nat Genet.* 2012; 44: 1243-1248.
23. Rutsch F, MacDougall M, Lu C, et al. A specific IFIH1 gain-of-function mutation causes Singleton-Merten syndrome. *Am J Hum Genet.* 2015; 96: 275-282.
24. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest.* 2018; 128: 3041-3052.
25. Sönmez HE, Karaaslan C, de Jesus AA, et al. A clinical score to guide in decision making for monogenic type I IFNopathies. *Pediatr Res* 2020; 87: 745-752.
26. Starokadomskyy P, Gemelli T, Rios JJ, et al. DNA polymerase-alpha regulates the activation of type I interferons through cytosolic RNA:DNA synthesis. *Nat Immunol.* 2016; 17: 495-504.
27. Watkin LB, Jessen B, Wiszniewski W, et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis. *Nat Genet.* 2015; 47: 654-660.
28. Yang YG, Lindahl T, Barnes DE. Trex1 exonuclease degrades ssDNA to prevent chronic checkpoint activation and autoimmune disease. *Cell* 2007; 131: 873-886.
29. Zhang X, Bogunovic D, Payelle-Brogard B, et al. Human intracellular ISG15 prevents interferon-alpha/beta over-amplification and auto-inflammation. *Nature* 2015; 517: 89-93.

JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT

Dr. Selcan DEMİR*, Dr. Yelda BİLGİNER**

Jüvenil idiyopatik artrit (JİA), 16 yaşından önce ortaya çıkan ve en az altı hafta devam eden artrit ile karakterize kronik idiyopatik inflamatuvar bir hastalıktır. Kesin tanı için diğer artrit sebeplerinin dışlanması gereklidir. Çocukluk çağında ortaya çıkan artritleri sınıflandırmak için 1970’li yıllarda çabalar başlamıştır. Bu heterojen grubu JİA şemsiyesi altında toplamak için 2 kez sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur. Amerikan Romatoloji Birliği (“*American College of Rheumatology*”, ACR) 1972 yılında, Jüvenil Romatoid Artrit (JRA) olarak adlandırdıkları hastalığı klinik formlarına göre sistemik başlangıçlı, oligoartiküler ve poliartiküler tip olmak üzere üç alt tipe ayırmıştır. “*European League Against Rheumatism*” (EULAR) pediatrik romatoloji grubu, 1977 yılında hastalığı jüvenil kronik artrit (JKA) olarak adlandırıp klinik formlarına göre oligoartiküler, romatoid faktör (RF) pozitif poliartiküler, RF negatif poliartiküler, jüvenil spondilartropati, jüvenil ankilozan spondilit, jüvenil psoriatik artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkili artrit olarak sınıflandırmışlardır. Uluslararası bir sınıflandırma oluşturmak amacıyla 1995 yılında Avrupalı ve Amerikalı romatologlar hastalığı jüvenil idiyopatik artrit (JİA) olarak adlandırıp “*International League Against Rheumatism*” (ILAR) sınıflamasını oluşturmuşlardır. ILAR sınıflandırma kriterleri 1997 ve 2001 yıllarında güncellenmiştir (Tablo I).

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

Tablo 1. Jüvenil idiopatik artrit ILAR sınıflaması (20 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)**Sistemik başlangıçlı JİA**

Tanım: En az 2 hafta devam eden ve en az 3 gün süren ateşin eşlik ettiği bir ya da daha çok eklemde artrit ve aşağıdakilerden en az bir tanesinin varlığı:

1. Eritematöz döküntü
2. Yaygın lenfadenopati
3. Hepatomegali ve/veya splenomegali
4. Serozit

*Dışlama: 1, 2, 3, 4

Oligoartiküler JİA

Tanım: İlk 6 ay içinde 4 ve daha az eklemi etkileyen hastalık. İki alt grubu tanımlanmıştır:

Sürekli oligoartrit: Tüm hastalık seyri boyunca 4'ten fazla eklemi tutmayan

Uzamış oligoartrit: İlk 6 aylık oligoartiküler gidişten sonra 4'ten çok eklemi etkileyen hastalık

*Dışlama: 1, 2, 3, 4, 5

RF negatif poliaritiküler JİA

Tanım: Hastalığın ilk 6 aylık seyri içinde 5 veya daha fazla eklemi etkileyen artrit; RF testinin negatif olması

Dışlama: 1, 2, 3, 4, 5

RF pozitif poliaritiküler JİA

Tanım: Hastalığın ilk 6 aylık seyri içinde 5 veya daha fazla eklemi etkileyen artrit; en az 3 ay ara ile tekrarlanan 2 veya daha fazla RF testinin pozitif olması

*Dışlama: 1, 2, 3, 5

Psoriatik artrit

Tanım: Artrit ve psoriasis, veya artrit ve aşağıdakilerden en az bir tanesinin varlığı:

1. Daktilit
2. Tırnaklarda noktalanma veya onikolizis
3. Birinci derece akrabalarda psoriasis

*Dışlama: 2, 3, 4, 5

Entezit ilişkili artrit

Tanım: Artrit ve entezit veya aşağıdakilerden en az ikisinin varlığında artrit veya entezit:

1. Sakroiliyak eklem duyarlılığı ve/veya inflamatuvar spinal ağrı
 2. HLA B27 pozitifliği
 3. > 6 yaş erkek
 4. Akut ön üveit (genellikle ağrı, kızarıklık ve fotofobinin eşlik ettiği)
 5. Birinci derece akrabalarda ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit, sakroiliyitin eşlik ettiği inflamatuvar bağırsak hastalığı,
- Reiter sendromu veya akut ön üveit

*Dışlama: 1, 4, 5

Sınıflandırılmayan JİA

Tanım: Yukarıdaki hiçbir tanımlamaya uymayan veya birden çok tanımlamaya uyan artrit

Dışlama ölçütleri

1. Psoriasis veya birinci derece akrabada psoriasis öyküsü
2. 6 yaşından büyük HLA-B27 pozitif erkek hastada artrit
3. Birinci derece akrabada ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit, sakroiliyitin eşlik ettiği inflamatuvar barsak hastalığı, Reiter sendromu veya akut ön üveit
4. En az 3 ay ara ile tekrarlanan 2 veya daha fazla RF IgM testinin pozitif olması
5. Sistemik JİA bulgularının varlığı

Epidemiyoloji

Jüvenil idiyopatik artrit ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına karşın hastalığın net bir insidans ve prevalans değeri bulunamamıştır. Yapılan çalışmalarda çeşitli ülkelerde saptanan ortalama insidans değerleri 5,3-19,6 /100.000 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte Türkiye’de yapılan bir çalışmada JİA prevalansı 64/100.000 olarak bulunmuştur.

Farklı etnik ve sosyoekonomik gruplar arasında hastalık başlangıcında ve seyrinde farklılıklar bildirilmiştir. Beyaz ırkta çocuklarda çoğunlukla oligoartiküler başlangıç görülürken, Afrikalı-Amerikalı çocuklarda daha fazla poliartiküler tutulum görülmektedir. Asya kökenli bireyler arasında da entezitle ilişkili artrit sıklığının yüksek oranda gözlendiği bildirilmiştir. Genetik faktörlerin bu farklılıklara katkıda bulunması muhtemeldir. Gelişmiş ülkelerde JİA’nın özellikle kızlarda daha sık görülmesine karşın gelişmekte olan ülkelere hastalık erkeklerde daha sık görülmektedir. Demirkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ülkemizde ilk sırayı oligoartiküler JİA’nın aldığı görülmüştür, fakat entezit ilişkili artrit oranının ve erkeklerde hastalık sıklığının batı ülkelerine oranla daha fazla olduğu görülmüştür.

Etiyopatogenez

JİA hastalığının etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Genetik faktörler, çevresel maruziyetler ve immünolojik mekanizmaların etkileşimlerinin hastalığın patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir. JİA’ya genetik yatkınlığın çoğu, “major histocompatibility complex” (MHC) lokusları tarafından belirlenir. Çoklu MHC lokusları JİA’nın gelişimi ile ilişkilidir ve genel olarak bu ilişkiler yetişkin romatoid artrit’te (RA) görülenlerden belirgin şekilde farklıdır.

Genetik faktörler

Jüvenil idiyopatik artrit’in etiyolojisinde genetik faktörlerin rolü vardır. Özellikle ikiz ve kardeş çalışmaların JİA genetik yatkınlığına dikkat çekmiş, hatta kardeşlerde hastalığın benzer klinik tablolarla seyredebileceği gösterilmiştir.

Günümüze kadar hastalığın farklı alt grupları ile ilişkilendirilmiş HLA-ilşkili ve HLA-ilşkisiz bazı genetik faktörler tanımlanmıştır. Yapılan geniş kapsamlı

GWAS (“genome-wide association study”) çalışmalarında hastalığa yatkınlıkta en çok etkili olan genetik varyantların human leukocyte antigen (HLA) bölgesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

HLA İlişkili Genetik Faktörler

Çoklu HLA lokusları JİA’nın gelişimi ile ilişkilidir ve JİA alt tipleri spesifik HLA alellerine bağlıdır. HLA ilişkili genetik faktörlerden en bilineni *HLA B27* ve entezit ilişkili artrit birlikteliğidir. Oligoartiküler JİA; *HLA:A2*, *HLA DRB1:01*, *DRB1:08*, *DRB1:11*, *DRB1:13*, *DPB1:02* ve *DQB1:04* alelleri ile ilişkili bulunmuştur. Poliartiküler RF negatif JİA’nın ise *HLA DRB1:08* ve *DPB1:03* alelleri ile ilişkisi gösterilmiştir. Sistemik JİA’nın da *HLA DRB1:01* ve *HLA-DRB1:04* ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Juvenil psoriatik artrit ile ilgili genetik çalışmalar az sayıda hasta içerdiği için farklı sonuçlar elde edilmiştir ancak bu çalışmaların ortak noktası juvenil psoriatik artrit ve HLA B27 ile birlikteliğini göstermeleridir.

HLA İlişkisiz Genetik Faktörler

JİA ile ilişkili olabilecek HLA olmayan genlerin spektrumu hızla genişlemektedir. Bununla birlikte, JİA riskine katkısı HLA genlerinden daha az görünmektedir ve etkileri JİA’ya özgü olmayabilir. Poliartiküler RF pozitif JİA’lı 155 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, bu alt grup *TNFAIP3*, *STAT4* ve *PTPN22* mutasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Bu mutasyonlar erişkin RA’da sık görülen mutasyonlar olduğu için poliartiküler RF pozitif JİA’nın erişkindeki RA’nın eşdeğeri olduğunu düşündürmektedir. Sistemik JİA ile IL-1, IL-6 ve TNF yolaklarını içeren genlerdeki bazı mutasyonlar arasında ilişkiler gösterilmiştir. Bu çalışmalar hastalığın tedavisine yönelik yaklaşımlar geliştirilmesinde faydalı olmuştur. Erişkin ankilozan spondilit ile bağlantısı GWAS’lar ile doğrulanmış olan ERAP1 (endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1) polimorfizmi, entezit ilişkili artrit gelişimi ile de ilişkili bulunmuştur.

Çevresel etkenler

Juvenil idiyopatik artrit’te genetik yatkınlığın çevresel faktörler ile etkileşimi hastalığın ortaya çıkışı ya da alevlenmesi için oldukça önemlidir. Hastalığı

iyileştirebilecek veya kötüleştirebilecek potansiyel çevresel etkiler arasında enfeksiyon, antibiyotik kullanımı, anne sütü alamama sayılabilir.

Enfeksiyonlar, çevresel etkenler arasında en çok suçlanan faktörlerdir. Hastalık enfeksiyonla birlikte ya da enfeksiyon sonrası süreçte ortaya çıkabilir. Özellikle enterik enfeksiyonlar,

parvovirus B19, rubella, kabakulak, hepatit B, Epstein-Barr virus ve mikoplazma enfeksiyonu sonrasında klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir.

Antibiyotik kullanımının mikrobiyomu bozarak otoimmün bir hastalık olan JİA'ya yol açtığı düşünülmektedir. Horton ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada özellikle son bir yılda antibiyotik kullanımının JİA gelişimi ile ilişkisi saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise özellikle iki yaşın öncesinde antibiyotiğe maruz kalmanın JİA riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Anne sütü alımının az oluşu suçlanan bir başka etkidir. Yapılan retrospektif çalışmalarda oligoartiküler JİA tanılı çocukların yaşlılarından daha kısa süre anne sütü ile beslendiği ortaya konulmuştur. Juvenil idiyomatik artrit ile ilişkilendirilen diğer sebepler arasında vitamin D eksikliği, annenin gebelikte sigara kullanımı, sosyoekonomik durum gibi faktörler de sayılmaktadır.

İmmünolojik mekanizmalar

Juvenil idiyomatik artrit'in patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. JİA'da immünopatolojik mekanizmalar da alt gruplara göre farklılık gösterebilir. Hem hümmoral hem hüccresel bağışıklık sisteminin komponentleri JİA'nın patogenezeine katkıda bulunur. JİA' da genel olarak baskın olan Th1 hücrelerdir. Bu hücrelerden salınan mediatörler makrofajları uyararak inflamatuvar sitokinlerin (özellikle IL-1, IL-6 ve TNF) salınmasına yol açmaktadır. Eklemde oluşan inflamasyon sonucu sinovit ve eklem içi sıvı miktarında artma olmaktadır. Sinovit, villoz hipertrofi ve subsinovyal dokuda hiperemi ile karakterizedir. Kronik inflamasyon sonucu oluşan sinoviyal hipertrofi ve sinovit ise pannus olarak adlandırılmaktadır.

Oligoartiküler ve poliartiküler JİA alt grupları baskın olarak hümmoral immün sistemin rol aldığı otoimmün hastalıkları gibi görünmektedir. Antinükleer antikor pozitifliği (ANA) ve RF pozitifliği sıktır. Bunun aksine, sistemik JİA'nın

baskın olarak doğal bağışıklık sisteminin dâhil olduğu bir otoinflamatuvar hastalık olduğu düşünülmektedir. Bu grupta ANA pozitifliği görülmez ve kontrolsüz makrofaj, monosit, nötrofil aktivasyonu sonucu inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, IL-18) salınımı ile karakterizedir. Bunun yanı sıra entezit ilişkili artrit alt grubunun da otoreaktif T hücrelerin ve otoantikörlerin bulunmaması nedeniyle doğal bağışıklık sisteminin bir hastalığı olduğu düşünülmektedir.

OLİGOARTİKÜLER JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT

Oligoartiküler JİA genellikle kız çocuklarında görülür (5:1) ve altı yaşından önce başlar. Hastalığın ilk altı ayında 1-4 eklem tutulması ile karakterizedir. ILAR sınıflamasına göre oligoartiküler tip, hastalığın altı aylık izlem süresinden sonra yeni eklem tutulumu olup olmamasına göre iki grupta değerlendirilir:

- a. Sürekli (Persistan) oligoartiküler JİA: 6 aydan sonra da tutulan eklem sayısı 4 veya daha azdır.
- b. Uzamış (Extended) oligoartiküler JİA: 6 aydan sonra tutulan eklem sayısı 4'ün üzerindedir.

Hastaların % 70 kadarında ANA pozitifliği bulunur. Daha çok alt ekstremitte eklemleri asimetrik olarak tutulur. En sık diz, ikinci sıklıkta da ayak bileği tutulur. Erken dönemde küçük eklem tutulumu hastalık seyrinde tutulan eklem sayısının artabileceğini ya da psoriatik artrit gelişebileceğinin habercisi olabilir. Kalça tutulumu çok nadirdir ve kötü prognoz göstergesidir. Hastalığın başlangıç döneminde üst ekstremitte tutulumu ve artmış eritrosit sedimentasyon hızı olması hastanın uzamış oligoartiküler forma değişebileceğinin göstergeleri olabilir. Bu grupta temel morbidite nedeni eklemde çok göz tutulumudur. Çocukların ortalama %25-30'unda sinsi olarak başlayan kronik ön üveit ortaya çıkmaktadır. Antinükleer antikor varlığı üveit için bir risk faktörüdür. Tek veya her iki göz birden tutulabilir, hatta eklem bulgularının ortaya çıkışından önce üveit başlayabilir. Bu grupta üveit sessiz seyredebileceği için hastanın görme ile ilgili yakınması olsun olmasın 3-4 ayda bir üveit taraması yapılması gereklidir. Bir çocuk, tek eklemde artrit ile başvurduğunda, özellikle ağrı ve kızarıklığın şiddetli olduğu durumlarda septik artrit ve osteomiyelit ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.

POLİARTİKÜLER JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit beş ve/veya daha fazla eklem tutulumu ile karakterizedir. Hastalık RF pozitif veya negatif olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

RF Negatif Poliartiküler JİA

RF negatif poliartiküler JİA herhangi bir yaşta görülebilir. Ancak çoğunlukla erken çocukluk yaşlarında görülür. Tüm JİA vakalarının % 20-30'unu oluşturur. RF negatif poliartrit herhangi bir yaşta görülebilir. Ancak çoğunlukla erken çocukluk yaşlarında görülür. RF negatif olan hastaların % 20'si erişkin seronegatif romatoid artrite benzer.

RF Pozitif Poliartiküler JİA

RF pozitif poliartiküler JİA 8 yaşından sonra görülür ve erişkin tip RA'nın çocuklardaki karşılığı olduğu düşünülmektedir. Tüm JİA vakalarının % 5-10'unu oluşturur. Ancak RF pozitif hastalık 8 yaşından önce nadiren görülür.

Her iki grupta da kızlar daha çok etkilenir. Başlangıçta artrit genellikle simetrikidir. Nadiren asimetrik poliartrit olarak başlayabilir. Elde özellikle proksimal küçük eklemler ve metakarpofalangeal eklemler ile el bileğinin simetrik olarak tutulumu tipiktir. Kalça, boyun, omuz, temporomandibuler eklem tutulumu da görülebilir. Özellikle kalça tutulumu yüksek morbidite ile ilişkilidir. Hastalık RF pozitif olanlarda daha ağır seyreder ve romatoid nodül oluşumu görülebilir. Bu hastaların eklemlerinde bazen saatlerce süren sabah tutukluğu görülebilir. Poliartiküler JİA ciddi eklem sekeli bırakabilir. Ayırıcı tanıda, diğer romatolojik hastalıklar, malignansiler, reaktif artrit ve kemik displazileri vardır.

SİSTEMİK BAŞLANGIÇLI JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT

Sistemik başlangıçlı tip JİA'da, artrit ile birlikte en az iki hafta süren ateşe; çabuk solan eritematöz döküntü, yaygın lenfadenopati, hepatomegali/splenomegali veya serözitten en az birinin eşlik etmesi ile tanı konur. Hemen tamamlamada ANA ve RF negatiftir. Juvenil idiyopatik artritli hastaların yaklaşık %10-20'sini oluşturmaktadır. Her iki cinsiyette görülme oranı eşittir.

Ateş karakteristik olarak gün içinde 2 kez pik yapar, 39 °C ye kadar yükselir. Daha sonra normale iner. Hastaların çoğunda ateşle beraber çoğunlukla gövde ve proksimal ekstremitelerde pembe renkli, ateşin düşmesi ile kendiliğinden solan tipik olarak maküler, ortası soluk döküntüler ortaya çıkar. Döküntünün eşlik ettiği, nedeni bilinmeyen ateş sebebi ile araştırılan hastalarda artrit olmasa da sistemik başlangıçlı JİA mutlaka düşünülmelidir. Çünkü hastaların %20 sinde hastalık başlangıcında artrit görülmez. Bu şekilde sistemik bulgularla gelen çocuklarda malignite ve enfeksiyonlar akılda tutulmalıdır.

Eklem tutulumu oligoartiküler ya da poliartiküler olabilir. Tutulan eklemler çoğunlukla diz, dirsek, el-ayak bileği ve kalça eklemleri olmakla birlikte herhangi bir küçük eklem de tutulabilir. Kalça eklemi tutulduğunda çoğunlukla bilateral-dir ve sekel bırakabilir. Poliartit geliştikten sonra tipik ateş ve döküntü atakları çoğunlukla kaybolur. Bu durumda hastalık poliartiküler tipten ayırt edilemez. Sistemik başlangıçlı JİA'lı hastalarda genellikle üveit görülmez. Hastaların yaklaşık üçte birinde belirgin lenfadenopati ve/veya hepatosplenomegali görülür.

Sistemik JİA olan hastaların çoğu serozit ile başvurabilirler. Bu serozitlerin %33'u perikardittir ve steroid tedavisine çok hızlı yanıt verir.

Sistemik JİA'nın aktif döneminde akut faz reaktanlarında ve özellikle de ferritin düzeyinde belirgin yükselme vardır. En korkulan komplikasyonu makrofaj aktivasyon sendromudur (MAS). MAS, sistemik hiperinflamasyonun görüldüğü, histiyosit proliferasyonunun kontrol edilemediği, inflamatuvar sitokinlerde anormal artışla karakterize yaşamı tehdit edici bir klinik tablodur. Prognoz erken tanı ve hızlı tedavi ile ilişkilidir. Tanıda hemofagositik lenfositosis (HLH)-2004 tanı rehberi kullanılmaktadır. Uluslararası Histiyosit Birliği'nin kılavuzlarına göre HLH tanısı için şu sekiz kriterden beş tanesinin bulunması gerekir: Ateş, splenomegali, sitopeni (2 ya da 3 hücre serisini tutan), hipertrigliseridemi veya hipofibrinogenemi (ya da ikisi), hiperferritinemi, solubl interlekin-2 reseptör alfa düzeyinde artış, *Natural Killer* (NK) hücre aktivitesinde azalma ve kemik iliği, dalak veya lenf nodlarında hemofagositozun varlığıdır. MAS ile komplike olan ve olmayan 428 sistemik JİA hastası ile 2016 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada MAS sınıflandırma ölçütleri belirlenmiştir. Buna göre sistemik JİA tanılı bir hastada, hastanın MAS tablosunda olduğunu göstermek için en belirleyici ölçüt yüksek ferritin düzeyi olup ayrıca trombosit ve fibrinojen değerlerinde düşüş ile AST ve trigliserid değerlerinde yükselme

parametrelerinden herhangi ikisinin daha varlığı yeterli bulunmuştur (Tablo II). Tanı sırasında dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta hastanın henüz trombositopeniye girmeden trombosit sayısındaki göreceli düşüşün MAS için önemli bir uyarıcı olduğudur.

Tablo II. Sistemik JİA'da Makrofaj Aktivasyon Sendromu 2016 Kriterleri (22 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Bilinen ya da şüpheli sistemik Jüvenil idiyopatik artritli olan ateşli bir hastada*,
Ferritin > 684 ng/ml ile aşağıdakilerden herhangi ikisinin olması;

1- Trombosit sayısı $\leq 181 \times 10^9/\text{lt}$

2- AST >48 IU/lt

3- Trigliserit >156 mg/dl

4- Fibrinojen ≤ 360 mg/dl

* Laboratuvar anormalliklerini açıklayacak eşlik eden immün aracılı immüntrombositopeni, infeksiyöz hepatit, visseral leishmaniazis veya ailesel hiperlipidemi gibi durumlar olmamalıdır.

ENTEZİT İLİŞKİLİ ARTRİT

Artrit ile entezit birlikteliği veya tek başına artrit veya entezit ile aşağıdakilerden en az ikisinin olması şeklinde tanımlanır:

- 1- Sakroiliyak eklem hassasiyeti ve/veya inflamatuvar spinal ağrı,
- 2- HLA-B27 pozitifliği
- 3- Altı yaşından büyük erkek çocukta oligoartrit
- 4- Birinci veya ikinci derece en az bir akrabada HLA-B27 ilişkili hastalık olması

Bu çocuklar hem JİA özelliklerini hem de jüvenil spondilartropati özelliklerini taşıyabildikleri için sınıflamak oldukça güçtür. Bu çocuklar doğrudan spondilartrit tablosu ile başlamayan ancak zaman içinde spondilartritlerden birine dönüşme olasılığı taşıyan olgulardır.

Entezit ilişkili artrit çoğunlukla erkek çocuklarda görülür ve altı yaşından sonra ortaya çıkar. Tümmünde RF ve ANA negatif, yaklaşık %60'ında HLA B27 pozitif olarak saptanır. Entezit, tendonların kemiğe yapışma bölgelerinin inflamasyonudur. En çok dizde ve topukta görülür.

Bu grup hastalarda görülebilen eklem tutulumu çoğunlukla alt ekstremiteye yerleşen, asimetrik ve oligoartiküler tiptedir. Oligoartiküler JIA'dan en önemli farkı kalça eklemine çok daha sık

olarak etkilenebilmesidir. Bu dönemde aksiyel iskelet sisteminde tutulum nadirdir. Bazı hastalarda artrit sakroiliyak ve spinal eklemlere ilerleyebilir ve klinik olarak ankilozan spondilit tablosu ortaya çıkar. Sakroiliyit varlığı, poliartiküler tutulum, yüksek sedimentasyon değeri ve ayak bileği artritinin kötü prognoz göstergeleri olduğu bildirilmiştir. Üveit entezitle ilişkili artritli hastaların %10-20'sinde görülür. Üveit akut, ağrılı ve fotofobik iritis, sklera ve konjunktivanın belirgin kızarıklığı ile karakterizedir.

JÜVENİL PSORİYATİK ARTRİT

Psoriyatik artrit, artrit ile birlikte psoriyazis veya aşağıdakilerden en az ikisinin olması şeklinde tanımlanır.

- 1- Daktilit
- 2- Tırnak bozuklukları (yüksük tırnak veya onikolizis)
- 3- Birinci derece akrabada psoriyazis olması

Genellikle 9–12 yaşları arasında başlar ve kız çocuklarında erkeklere oranla daha sık görülür. Artrit olguların yaklaşık yarısında cilt lezyonlarından önce ortaya çıkar. Genellikle asimetrik küçük eklem tutulumu görülür, oligo ya da poli artrit şeklinde başlayabilir. Özellikle distal interfalangeal eklem tutulumu psoriyatik artrit düşündürür. Bir parmağın hem metokarpofalangeal, hem proksimal interfalangeal hem de distal interfalangeal eklemi birden tutulur ve 'sosis parmak' denilen spesifik görüntü ortaya çıkar. Sakroiliyit veya aksiyel tutulum da olabilir. Sakroiliyit genellikle tek taraflıdır. Tipik olarak psöriyatik plaklar eklemlerin ekstansör yüzlerine ve saçlı deriye yerleşir. Tırnaklarda yüksük tırnak görünümü, subungal hiperkeratoz, onikoliz gibi değişiklikler görülür. Kronik ön üveit görülebilir bu nedenle 3–6 ay aralarla göz muayenesi gerekmektedir.

Tedavi

Jüvenil idiyopatik artrit tedavisinde amaç, yaşam kalitesini iyileştirmek ve geri dönüşümsüz hasarı önlemek amacıyla inflamatuvar bulguları iyileştirmek-

tir. JİA tedavisi bir ekip işidir. Bu ekipte çocuk romatolojisi uzmanı, fizyoterapist, göz hastalıkları uzmanı, ortopedi ve travmatoloji uzmanı, çocuk psikiyatristi ve hasta ailesi etkin olarak yer almalıdır.

JİA'nın yönetiminin önemli bir amacı, çocuğun normal psikososyal ve sosyal gelişimini teşvik etmek ve hastalığın yol açabileceği olası zorluklarla mücadele etmeyi öğretmektir. Akran grubu aktivitelerine ve okula düzenli katılımın, yüzme gibi spor aktivitelerinin kuvvetle teşvik edilmesi gerekir. Eklem fonksiyonunu mümkün olduğunca korumak veya düzeltmek amacıyla fizyoterapi, JİA hastalarına tedavi edici yaklaşımın önemli bir bileşenidir.

JİA'lı çocuklarda hastalık seyrinin düzenli olarak takibi ve tedavi edici müdahalelerin etkinliğinin değerlendirilmesi önemlidir. Tedavilere yanıtın izlenmesinde Pediatrik romatologlar tarafından Amerikan Romatoloji Birliği'nin (ACR) *pediatrik çekirdek seti* ("*pediatric core set*") yaygın olarak kullanılır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan bu 6 çekirdekli seride en az 3 veride % 30 ya da % 50 düzelmenin olması aranır (Tablo III).

Tablo III. *Jüvenil İdiopatik Artrit Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi**

Ölçütler	• Aktif eklem sayısı • Kısıtlı eklem sayısı • Hekim genel değerlendirme (GAS) • Ebeveyn/hasta genel değerlendirme • Fonksiyonel beceri (CHAQ skoru) • ESH GAS: Görsel Analog Skala, 0-10 cm
ACR Pedi 30	6 ölçütten en az 3'ünde minimum % 30 iyileşme olması ve hiç bir ölçütte %30'dan fazla kötüleşme olmaması
ACR Pedi 50	6 ölçütten en az 3'ünde minimum % 50 iyileşme olması ve hiç bir ölçütte %50'den fazla kötüleşme olmaması
ACR Pedi 70	6 ölçütten en az 3'ünde minimum % 70 iyileşme olması ve hiç bir ölçütte %70'ten fazla kötüleşme olmaması

ACR Pedi 30: Amerikan Romatoloji Derneği Pediatrik Yanıt Kriterleri 30, "American College of Rheumatology Response Pediatric Criteria 30".

ACR Pedi 50: Amerikan Romatoloji Derneği Pediatrik Yanıt Kriterleri 50, "American College of Rheumatology Response Pediatric Criteria 50".

ACR Pedi 70: Amerikan Romatoloji Derneği Pediatrik Yanıt Kriterleri 70, "American College of Rheumatology Response Pediatric Criteria 70".

*3 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Çocuklarda hastalık aktivitesini değerlendirmek amaçlı 2009 yılında “*Juvenil Arthritis Disease Activity Score (JADAS)*” tanımlanmıştır (Tablo IV). Bu ölçüt, klinisyenler arasında hastalığı değerlendirmede tutarlılık sağlamak, hastanın tek bir sayı ile hastalığı hakkında daha net fikir sahibi olmasını temin etmek ve klinik çalışmalarda örneklem büyüklüğünü azaltmak için oldukça avantajlı bulunmaktadır. JADAS, 1 veya 1’den küçük ise klinik olarak inaktif kabul edilir. JADAS, poliJIA için 3,8 e eşit veya küçük ise, oligo JIA için 2,0’a eşit veya küçük ise minimal hastalık aktivitesi ve genel olarak 4’ten büyük ise aktif hastalık olarak değerlendirilir.

Tablo IV: *Juvenil İdiopatik Artrit Hastalık Aktivite Skoru (JADAS) (5 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)*

1-Doktor-Görsel Analog Skor (D-GAS):	0-10 arası puanlama ile hastalık durumunun klinisyen tarafından değerlendirilmesidir. En kötü skor 10’dur.
2-Hasta/Aile Görsel Analog Skor (P-GAS):	0-10 arası puanlama ile hastanın kendisinin durumunu değerlendirmesidir. Değerlendirmeyi sekiz yaş altı çocuklarda ebeveynleri yaparlar. En kötü skor 10’dur.
3-Aktif eklem sayısı(71, 27,10 eklem)	Aktif eklem; eklem şişliği, şişlik yok veya saptanamıyorsa (servikal eklem ve kalçada olduğu gibi); hareketle hassasiyet/ağrı ve hareket kısıtlılığı olarak tanımlanmaktadır.
4-Sedimentasyon	Sedimentasyon değeri en yüksek 10 olacak şekilde yeniden hesaplanmaktadır. SEDİM: (mm/ saat)-20/10. Eğer sedimentasyon hızı <20 ise 0, >120 ise skor 10 olarak değerlendirilmektedir.

Bu dört maddenin toplanması ile JADAS hesaplanır.

Juvenil idiyopatik artrit heterojen bir hastalık olduğu için alt gruplar arasında da tedavi algoritmaları değişiklik göstermektedir. Başlangıç tedavisi non-steroid anti-inflamatuvar

ilaçların (NSAAİ) yanında geleneksel hastalık düzenleyici anti-romatizmal ilaçlara (“*Disease modifying anti-rheumatic drugs*”, DMARD) dayandırılır. Sistemik kortikosteroidler veya eklem içi steroid enjeksiyonları bu tedavilerle birlikte kullanılabilir. Bazı hastalar geleneksel DMARD’lara yanıtız ise biyolojik ajan başlanmasına ihtiyaç duyabilirler.

Eklem içi kortikosteroid enjeksiyonları, JİA'lı çocukların tedavisinde, özellikle oligoartritli hastalarda, inflamatuvar semptomların hızlı bir şekilde rahatlatılmasını sağlamak ve fonksiyonel iyileşme sağlamak ve düzenli sistemik tedavi ihtiyacını ortadan kaldırmak için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Eklem içi kortikosteroid enjeksiyonlarının kullanımı, eklem kontraktürlerine sekonder deformitelerin önlenmesinde önemli bir rol oynar. Enjeksiyon bölgesinde deri altı atrofik cilt değişiklikleri, periartiküler kalsifikasyonlar, kristal kaynaklı sinovit ve septik artrit potansiyel gelişebilecek komplikasyonlardır.

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar JİA tedavisinin birinci basamağını oluştururlar. Bu ilaçlar düşük dozlarda analjezik etki ile ağrıyı azaltırlar, yüksek dozlarda anti-inflamatuvar etki gösterirler. Çocuklarda kullanım için sadece birkaç NSAİİ onaylanmıştır: en yaygın olanları naproksen, ibuprofen ve indometazindir. Hem COX-1 hem de COX-2 enzim inhibitörü olan meloksikamın kontrollü bir çalışmada çocuklarda etkili ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır.

Tedavide çoğunlukla NSAİİ yalnız başına etkili olamadıkları için DMARD'lar eklenir. DMARD'lar JİA tedavisinin temel taşı oluştururlar. Bu ilaçların analjezik ve anti-inflamatuvar etkileri hemen başlamaz; haftalar sürebilir.

Metotreksat (MTX), hastalık kontrolündeki etkinliği nedeniyle JİA'nın tedavisinde en yaygın olarak kullanılan DMARD'dır. Randomize çalışmalarda, MTX'in tedavi edici dozunun haftada 15 mg/m² olduğu gösterilmiştir. MTX tedavisi sırasında tam kan sayımı, karaciğer enzimleri ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesi önerilmektedir. Folik asit takviyesi, karaciğer enzim anormallikleri, oral ülserasyonlar ve bulantı oluşumunu önlemeye yardımcı olabilir.

Leflunomid MTX ile benzer etkinlik ve güvenliğe sahip olabilen alternatif bir DMARD'dır. Bununla birlikte, çocukluk çağı artritinde bu ilaçla klinik deneyim azdır.

Kortikosteroidler, anti-inflamatuvar ilaçlar içinde en etkili olanıdır. Ancak yan etkilerinin fazla olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Sistemik kortikosteroidler esas olarak sistemik JİA'nın eklem dışı belirtilerinin tedavisinde kullanılır. Yüksek dozda intravenöz metilprednizolon (1-3 gün 10-30 mg/kg/gün) sistemik JİA ve MAS tedavisinde hızlı etki sağlamak için kullanılabilir. Oral prednizon (1-2 mg/kg/gün, en fazla 60 mg/gün) ile devam tedavisi gerekebilir. Kısa bir düşük doz prednizon (örn., 0.5 mg/kg/gün) diğer tedavilere dirençli

şiddetli poliartrit için veya yakın zamanda başlatılan bir DMARD ya da biyolojik ajanın tam terapötik etkisini beklerken düşünülebilir.

Etanersept, insan TNF reseptörüne karşı üretilmiş olan dimerik bir füzyon proteindir. Üretilmiş ilk biyolojik ilactır. MTX tedavisine dirençli JİA'lı hastalar üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmada haftada 0.8 mg/kg'lık subkütan uygulama ile etkinliği gösterilmiştir. Özellikle periferik eklem artritleri üzerinde çok etkilidir. Poliartiküler JİA'lı olgularda ise en etkin tedavi seçenekleri arasındadır. Daha sonra yapılan çalışmalar ilacın sürekli klinik faydasını ve kabul edilebilir güvenlik profilini doğrulamıştır. JİA'da Etanersept'in hastalık aktivitesini, yaşam kalitesini, büyüme hızını iyileştirdiği ve radyografik eklem hasarının ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir.

İnfliksimab, kimerik insan/fare anti-TNF etkili monoklonal antikorudur. Hücre yüzeyindeki tüm TNF-alfa reseptörlerini bağlar. İnfliksimab, Etanerceptten farklı olarak hem çözünen hem de hücre üzerindeki TNF reseptörlerini etkiler. 3–6 mg/kg (en yüksek dozu 200 mg), 4-8 haftada bir intravenöz uygulanır. İlacın etkinliği yaklaşık birinci ayda ortaya çıkar. İnfliksimab özellikle aksiyel iskelet sisteminin etkilendiği spondiloartropatilerde, inflamatuvar barsak hastalıklarında, psoriatik artrit ve üveitlerde etkilidir. Ama herhangi bir JİA alt grubunda onayı yoktur. İnfliksimab tedavisinin metotreksat ile birlikte kullanılması ilacın etkinliğini belirgin olarak arttırmaktadır. İnfüzyon sırasında anafilaktik reaksiyonlar görülebilir. Bu reaksiyonları önlemek amacı ile infüzyon oncesinde ya da sırasında antihistaminik, parasetamol ve steroid uygulanabilir. Uzun süreli uygulamada otoantikor oluşumu görülebilir.

Adalimumab, TNF-alfa'ya karşı üretilmiş bir insan monoklonal antikorudur. Adalimumab, infliximaba göre daha az immünojenik ve daha uzun yarı ömürlüdür. İlaç her iki haftada bir 40 mg dozunda subkütan olarak kullanılmaktadır. Çocuklardaki kullanım dozu ise 24 mg/m²/14 gündür.

Abatasept, insan CTLA4'ün hücre dışı kısmını ve bir insan IgG1'inin Fc bölgesinin bir parçasını içeren çözünür bir füzyon proteindir. Abatasept'in JİA'daki etkinliği, en az bir DMARD'a yetersiz cevap veya intoleransı olan 190 poliartiküler JİA tanılı hastada çift kör randomize kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir.

Aktif sistemik JİA'da rol oynayan proinflamatuvar sitokinler IL-1 ve IL-6 dir. *Anakinra*, insan rekombinan IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1 reseptörüne

bağlanarak, IL-1 aktivitesini azaltır. Çocuklarda 1-2 mg/kg/gün dozundan, subkütan enjeksiyon yolu ile kullanılır. Yapılan çalışmalarda, JİA'nın sistemik alt tipi olan hastaların IL-1 reseptör antagonisti anakinra'ya mükemmel yanıtları gözlenmiştir. Sistemik JİA olan çocuklarda IL-1'e karşı diğer bir monoklonal antikör olan kanakinumab'ın etkinliği ve güvenliği iki çift kör plasebo kontrollü çalışma ile gösterilmiştir. Kanakinumab, bir monoklonal IgG1 antikoru olup; IL-1 β 'nın izoformu gibi davranıp molekülün etkinliğini azaltır. Kullanım dozu 40 kg'ın altındaki çocuklar için 4 mg/kg/ 4-8 haftada bir, 40 kg'ın üstündeki çocuklar için ise 150 mg/doz/8 haftada bir olarak önerilmektedir.

Tosilizumab, monoklonal IL-6 reseptör antikordur. Tosilizumab aktif sistemik veya poliartiküler JİA tanılı iki yaş ve üzeri çocuklarda kullanılabilir. Kullanım dozu çocuğun ağırlığı 30 kg'ın altında ise 12 mg/kg, üstünde ise 8 mg/kg/2-4 haftadır. Sistemik JİA'da daha önceki tedavilere yanıtızsızlık durumunda, özellikle düzelmeyen, etkin seyreden artrit durumlarında ve poliartiküler JİA'da kullanımı uygundur.

Tofasitinib bir JAK inhibitörüdür ve JAK 1, JAK 2 ve STAT 1 aktivasyonlarını inhibe ederek etki gösterir. Tofasitinib'in poliartiküler JİA'daki etkinliği umut vericidir.

Prognoz

Özellikle son 20 yılda erken dönemde uygulanan eklem içi steroid enjeksiyonları, metotreksat ve biyolojik ajanlar hastalığın prognozunu büyük ölçüde iyileştirmiştir. Yıllar içinde JİA nedeniyle fiziksel engellilik oranının düştüğü gözlenmektedir.

Erken dönemde kalça ve el bileği tutulumu, RF pozitifliği ve aktif sistemik bulguların uzun sürmesi JİA'da kötü uzun dönem sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Oligoartiküler hastalığa sahip çocukların çoğunda kalıcı remisyon sağlanırken, çok az bir kısmı sürekli poliartiküler hastalığa ilerler. Sistemik JİA'lı bir grup hasta ilaç tedavisine tam klinik yanıt verirken bir kısmı erişkin hayatı boyunca devam eden kronik poliartiküler faza ilerlerler.

CARRA tarafından yapılan bir çalışmada entezitle ilişkili artrit hastalarında diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha şiddetli ağrı ve azalmış fiziksel fonk-

siyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca yine bu grupta anti-TNF tedavi ile diğer gruplara göre daha düşük inaktif hastalık olasılık oranı bildirilmiştir.

Pek çok kronik hastalıkta olduğu gibi JİA tanılı çocukların da psikososyal acıdan dikkatli izlenmeleri gerekmektedir. Sağlıklı yaşlıları ile karşılaştırıldığında JİA'lı hastalarda daha yüksek depresyon, anksiyete, yorgunluk ve uyku bozukluğu oranları gözlenmiştir. Bu sebeple multidisipliner yaklaşım bu çocukların yaşam kalitesini iyileştirmek için ön koşuldur.

KAYNAKLAR

1. Ansell B, Beeson M, Hall P et al. HLA and juvenile psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 836-837.
2. Brewer EJ, Bass JC, Cassidy JT: Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1972; 23: 712-719.
3. Brunner HI, Lovell DJ, Finck BK, Giannini EH. Preliminary definition of disease flare in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1058-1064.
4. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J. Section on Rheumatology; Section on Ophthalmology. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006; 117: 1843-1845.
5. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 658-666.
6. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2385-2395.
7. Espinosa M, Gottlieb BS. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rev* 2012; 33: 303-313.
8. Fink CW and the Task Force for Classification criteria. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995; 22: 1566-1569.
9. Gedalia A, Press J, Buskila D. Diffuse musculoskeletal pain syndromes in pediatric practice. *J Clin Rheumatol* 1996; 2: 325-330.
10. Gewanter HL, Baum J. The frequency of juvenile arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 556-557.
11. Gowdie PJ, Tse SM. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59: 301-327.
12. Hamilton ML, Gladman DD, Shore A et al. Juvenile psoriatic arthritis and HLA antigens. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 694-697.

13. Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1260-1263.
14. Marzan KA, Shaham B. Early juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38: 355-372.
15. Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis associated HLA alleles. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1843-1853.
16. Oen K, Fast M, Postl B. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975-92: cycles in incidence. *J Rheumatol* 1995; 22: 745-750.
17. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445-2449.
18. Petty RE, Laxer RM, Wedderburn LR. Chronic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology* (7th ed). Philadelphia: Elsevier, 2016: 188-273.
19. Petty RE, Southwood T, Baum J, et al. Revision of the proposal classification criteria for juvenile idiopathic arthritis; Durban 1997. *J Rheumatol* 1998; 25: 1991-1994.
20. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-392.
21. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007; 369: 767-778.
22. Ravelli A, Minoia F, Davi S. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 481-489.
23. Ringold S, Beukelman T, Nigrovic PA et al. CARRA Registry Site Principal Investigators. Race, ethnicity, and disease outcomes in juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatol* 2013; 40: 936-942.
24. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2396-2406.
25. Silva-Ramirez B, Cerda-Flores RM, Rubio-Perez N, et al. Association of HLA DRB1 alleles with juvenile idiopathic arthritis in Mexicans. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 124-127.
26. Symmons DP, Jones M, Osborne J, et al. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol* 1996; 23: 1975-1980.

REAKTİF ARTRİT

Dr. Kübra CEBECİ*, Dr. Ezgi Deniz BATU**

Reaktif artrit, bir enfeksiyonun iyileşmesinden haftalar sonra oluşan ve immün reaksiyonların eklem aralığında inflamasyon gelişimini tetiklemesi ile karakterize bir durumdur. İlk olarak Hipokrat zamanında, cinsel birliktelik sonrası gelişen eklem şişliklerinden söz edilmiştir. Literatürde bildirilen ilk olgu, artrite konjunktivitinin eşlik ettiği bir hastadır ve 1494 yılında yayınlanmıştır. “Reaktif artrit” terminolojisi ise ilk kez 2003 yılında kullanılmıştır.

Epidemiyoloji

Reaktif artritle ilgili epidemiyolojik veriler değişkenlik gösterir, çünkü klinik tablo değişkendir, çoğunlukla etken mikroorganizma elde edilemez ve özgül bir laboratuvar tanısı yoktur. Ayrıca reaktif artrite neden olan enfeksiyöz etkenlerin farklı coğrafik bölge ve zaman dilimindeki sıklıkları değişebilir ve bu değişiklikler, reaktif artrit sıklığını da etkiler. Reaktif artrit sıklığı genç erişkinlerde 10-40/100.000 hastadır, fakat çocuk ve ergenlerdeki sıklığı net olarak bilinmemektedir.

Reaktif artrit, 40 yaşın altı popülasyonun, özellikle 20-29 yaş aralığındaki genç erişkinlerin hastalığıdır. Çocuklarda ise sıklığının daha az olduğu düşünülmektedir. Cinsiyete özgü fark belirtilmemekle birlikte, ürogenital patojenlerin sebep olduğu reaktif artritin erkeklerde yaklaşık 9 kat daha sık görüldüğü raporlanmıştır. Bu durum, erkek hastalarda *Chlamydia trachomatis*’e karşı daha az antikor üretimi ve enfeksiyon kontrollünün kadın hastalardan daha zor olması ile ilişkilendirilmiştir.

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

** Doktor Öğretim Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

Etiyopatogenez

Mikroorganizmalar

Reaktif artrite neden olan mikroorganizmalar çoğunlukla gastrointestinal ve genitoüriner patojenlerdir. Etken genellikle bakteri olmakla birlikte bazı protozoalar da reaktif artrite yol açabilmektedir. Bu geniş etken spektrumunun en önemli ortak özelliği ise hücre içi mikroorganizmalar olmalarıdır (Tablo I). Küçük çocuklarda enteropatojenler, adolesan ve genç erişkinlerde ise üropatojenler daha sık etkindir. *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter jejuni*, hastalıkla ilişkisi en çok tanımlanan gastrointestinal patojenlerdir. *Shigella* enfeksiyonu sonrasında %7, *Salmonella* enfeksiyonu sonrası ise %1-7 ve *Clostridium* sonrası % 2-3 oranında reaktif artrit gelişebildiği rapor edilmiştir. Çocukluk çağında en sık tetikleyici olan enterik ajan ise *Yersinia*'dır ve % 5-35 oranında reaktif artrite neden olabilmektedir.

Tablo I. Reaktif artrit gelişimine neden olan mikroorganizmalar*

· <i>Chlamydia trachomatis</i>
· <i>Ureaplasma urealyticum</i>
· <i>Mycoplasma spp.</i>
· <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
· <i>Entamoeba histolytica</i>
· <i>Giardia lamblia</i>
· <i>Chlamydia psittaci</i>
· <i>Salmonella spp.</i>
· <i>Shigella spp.</i>
· <i>Yersinia spp.</i>
· <i>Clostridium spp</i>
· <i>Escherichia coli</i>
· <i>Cryptosporidium spp.</i>
· <i>Campylobacter jejuni</i>
· <i>Chlamydia pneumoniae</i>

*6 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Chlamydia trachomatis ve *Ureaplasma urealyticum*, reaktif artritle en sık ilişkili olduğu bilinen ürogenital patojenlerdir. *Chlamydia trachomatis*'e bağlı üretrit geçiren erişkin erkek hastaların %1'inde reaktif artrit gelişmektedir.

Reaktif artritli hastaların %36-50'sinde ise *Chlamydia trachomatis* saptanabilmektedir. *Chlamydia pneumoniae*, nadiren de olsa reaktif artritle ilişkili olduğu saptanmış bir solunum patojenidir.

Patogenez

Reaktif artrit, enfeksiyon sonrası konağın immün cevabındaki disregülasyonun bir sonucu olarak oluşur. Her mikroorganizma reaktif artrite neden olmaz; ayrıca aynı enfeksiyonu geçiren bir bireyde reaktif artrit gelişebilirken, farklı bir bireyde reaktif artrit gelişmeyebilir. Dolayısıyla, sorumlu tutulan mikroorganizmaların tipleri ve hastaların genetik farklılıkları arasındaki etkileşimin hastalıktan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Fakat patogenez henüz net olarak açıklanamamıştır.

Reaktif artritli hastaların eklem sıvılarında ve dolaşımdaki monositlerde, artriti tetikleyen mikroorganizmaya ait protein yapıları ve DNA fragmanları saptanmıştır. Eklem aralığındaki fragmanlar, buradaki *Toll-Like* reseptör (TLR) 2 ve 4 tarafından patojen olarak algılanarak konak immün sistemini aktive eder ve bunun sonucunda eklem aralığında steril inflamasyon gelişir. Bir araştırmada TLR 2 ve 4'ü kodlayan genlerde bazı polimorfizmleri taşıyan bireylerin, özellikle *Salmonella* sonrası daha fazla reaktif artrit geliştirdiği gösterilirken, bir başka araştırmada ise reaktif artriti olan hastaların %60'ının eklem sıvısında *Chlamydia trachomatis* üremesi gösterilmiştir. *Ureaplasma urealyticum* da *Chlamydia trachomatis*'e benzer şekilde, bazı hastaların sinoviyal sıvısından izole edilmiştir. Eklem aralığından mikroorganizmanın bir fragmanın değil kendisinin elde edilmesi nedeniyle bazı uzmanlar, bu iki mikroorganizmanın reaktif artrit değil, septik artrit etkeni olduğunun savunmaktadırlar. *Salmonella* ve *Yersinia* gibi enterik patojenlerin neden olduğu düşünülen reaktif artrit olgularında ise eklem sıvısı kültürlerinde mikroorganizma elde edilememiş ve eklem aralığında DNA'ya rastlanmamıştır.

HLA B27, 25 alt tipi olan MHC sınıf 1 molekülünün bir alelidir. Enfekte hücredeki viral peptitler, HLA'lar aracılığı ile CD8 pozitif sitotoksik T hücrelere sunulur. HLA B27 pozitif olan bireylerde negatif olanlara göre, reaktif artrit riskinin 5 kat artmış olduğu belirlenmiştir. HLA B27 pozitif olan reaktif artritli bireylerde, eklem aralığında interferon gama düzeyi HLA B27 negatif olan-

lara göre belirgin derecede düşük saptanmış, bu durum *Salmonella*, *Shigella*, *Chlamydia trachomatis* gibi hücre içi patojenleri bu hastaların etkin öldürmemelerine bağlanmıştır. Diğer taraftan, HLA B27, antijen sunucu kompleksin bir parçası olduğu için, patojen varyantlar artrite neden olabilecek mikroorganizmaların T hücrelere sunumunu kolaylaştırır ve bu durum otoimmün bir yanıtla sonuçlanır. Bir başka teoriye göre ise, HLA B27 pozitifliği, bizzat otoimmüniteyi uyarak reaktif artrit gelişimine neden olur. HLA B27 pozitifliği yalnızca artmış reaktif artrit gelişimi riski ile değil; hastalığın şiddeti ve komplikasyonları ile de ilişkilidir. HLA B27 pozitif saptanan reaktif artrit formunun, bakteriler tarafından tetiklenen bir spondiloartropati olarak kabul edilmesi gerektiğini savunan uzmanlar da vardır.

Hastaların mikrobiyom farklılıklarının da reaktif artrit gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir. Bir çalışmada, reaktif artritli grubun bağırsak florasında *Peptococcacea* ailesinde azalma saptanırken; *Salmonella*, *Shigella* ve *Yersinia* 'nın yer aldığı aile olan *Erwinia* 'larda artış saptanmıştır.

Klinik Bulgular

Reaktif artrit, ürogenital veya gastrointestinal bir enfeksiyonun başlangıcından genellikle 1-3 hafta sonra ortaya çıkar. Hastanın primer enfeksiyonu geçmiş ya da devam ediyor olabilir. Sıklıkla alt ekstremitenin büyük eklemlerini (diz, ayak bileği gibi) asimetrik olarak tutan steril bir inflamasyon gelişir, yorgunluk ve iştahsızlık da tabloya eşlik eder. Etkilenen eklem, muayenede şiş ve ağrılıdır. HLA B27 pozitif olan bireylerde artrit genellikle daha şiddetli seyreder. Semptomların zamanla şiddeti azalır ve en geç altı ay içinde iyileşme beklenir.

Klasik tutulum alt ekstremitte büyük eklemlerinden bir veya ikisi olmakla beraber, vertebra eklemlerinin tutulumu, sakroiliit ve entezit de görülebilir. Bu farklı tutulumların varlığı, hastalık şiddeti ile paraleldir. Entezit, hastaların yaklaşık %30'unda görülür, erişkinlerde daha sıklıkla aşil tendonu veya plantar aponörozun yapışma yerinde görülürken, ergenlerde beşinci metatars tabanında ve başında, patellar tendonun yapışma yerinde ve femur başına tutunan tendon bölgesinde görülmektedir. Nadiren üst ekstremitte ve küçük eklemlerin poliartiküler tutulumu da görülebilir, ancak bu hastaların kliniği oldukça siliktir.

Mukopürülan akıntının eşlik ettiği konjunktivit, reaktif artrit en sık oküler tutulumudur ve erişkinlerin %30'unda izlenir. Genellikle eklem ağrısı başladıktan birkaç gün sonra başlar, bilateral ve şiddetli değildir. Kendini sınırlar ancak bazen de tablo ilerleyerek episklerit, keratit veya korneal ülserasyon ile sonuçlanabilir. Konjunktivitten sonra en sık oküler tutulum ön üveittir; fotofobi, ağrı ve görüş kısıtlılığı ile kendini gösterir.

Genitoüriner tutulum, özellikle genitoüriner ve enterik patojenler nedeni ile gelişen reaktif artrit tablolarına eşlik edebilir. Reaktif artrite ekstraartiküler tutulum olarak eşlik eden genitoüriner etkilenim, primer enfeksiyondan farklı bir kavramdır. Erkek hastalarda disüri, pollaküri, hemorajik sistit ve prostatit; kadın hastalarda servisit, üretrit, salpenjit ve vulvovajinit gelişebilir.

Çocuk hastalarda sıklıkla yalnızca kas-iskelet sistemi ile ilgili bulgular görülür; konjunktivit ve üretrit nadiren eşlik eder. Çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların tamamında geliş anında artrit mevcut iken, hastaların %35'inde artrite ek olarak üretrit ve konjunktivit de olduğu görülmüştür.

Reaktif artrit en bilinen dermatolojik tutulumu, *balanitis sirsinata* ve *keratoderma blenorjikadır*. Balanitis sirsinata, reaktif artritli erkek hastaların %20-40'ında görülür, penis ucunda küçük, dairesel ve ağrılı ülserler ile karakterizedir. Keratoderma blenorjika, hastaların %5-10'unu etkiler ancak reaktif artrit için çok karakteristik bir bulgudur. Lezyonlar tipik olarak avuç içi, ayak tabanı, skrotum, gövde veya skalpte görülür. Püstüller olarak çıkar, zamanla hiperkeratotik olur, pullanırlar ve birleşerek psöriyatik plaklara benzer bir hal alırlar. Bu iki cilt bulgusu dışında eritema nodozum ve oral ülserler, reaktif artrite eşlik edebilecek diğer cilt ve mukoza lezyonlarıdır.

Hastalarda geçici kardiyak bloklar, proksimal aortit ve kapak yetmezliği, miyokardit ve perikardit gelişebilir ancak kardiyovasküler tutulum oldukça nadirdir.

Tanı

Reaktif artrit geliştiğinde, çoğunlukla enfeksiyon durumu gerilemiş olduğu için, ne dışkı tetkikleri ne de idrar tetkikleri mikroorganizma ile ilgili fikir vermeyebilir. Bu nedenle tanıda, geçirilmiş enfeksiyon kanıtları elde edilmeye

çalışılır, bunun için de en çok serolojik tanı metotları kullanılır. *Chlamydia trachomatis* sonrası gelişen reaktif artrit için sinovial sıvı kültüründe mikroorganizma aranabilir veya sinovial sıvıda PCR ile mikroorganizma tespit edilmeye çalışılabilir fakat seroloji incelemesi önerilmez. Çünkü seroloji sağlıklı kişilerde de pozitif olabilir, *Chlamydia pneumoniae* ile çapraz reaksiyon sonucu pozitifleşebilir ve hücre içi mikroorganizma olduğu için oluşan antikor cevabı yeterli olmayabilir. *Yersinia*'ya bağlı reaktif artrit oluşan hastalarda, *Yersinia* spesifik IgA enfeksiyonun üzerinden aylar geçse de tespit edilebilir. ELISA ile kanda *Yersinia* spesifik lipopolisakkarit veya western blot ile *Yersinia* dış membran proteinini pozitifliği de geçirilmiş enfeksiyon kanıtıdır. *Salmonella*'ya bağlı reaktif artrit olgularında, *Salmonella* spesifik IgA veya IgM pozitifliği tanıya oldukça yardımcıdır, serumda *Salmonella* lipopolisakkariti de aranabilir. Bu iki mikroorganizmaya ait bu fragmanlar, özellikle lenf nodlarını rezervuar olarak kullandıkları için, aylar hatta yıllar boyu dolaşımda kalabilir. Ancak *Chlamydia trachomatis*'ten farklı olarak, eklem sıvısında DNA'larına rastlanamaz, bu nedenle eklem sıvısında PCR çalışılması veya kültürün tanıya bir faydası yoktur. *Chlamydia pneumoniae* 'ye karşı oluşan antikorlar, mikrommunfloresan (MIF) ile kanda tespit edilebilir, bu antikorlar *Chlamydia trachomatis* ile çapraz reaksiyon vermez ve *Chlamydia pneumoniae* spesifiktir.

Hastalığın başlangıç safhalarında lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri yüksek saptanır, ancak süreç ilerledikçe normale döner. Fakat akut faz reaktanlarında yükselme olmaması, reaktif artriti ekarte ettirmez. Kronik olgularda hafif normokrom normositer anemi görülebilir. Antinükleer antikor (ANA) veya romatoid faktör (RF) pozitif değildir. HLA B27 pozitif olabilir. HLA B27 pozitif bireylerde klinik olarak hastalık daha şiddetli seyredir ve genellikle akut faz reaktanları daha yüksek düzeydedir.

Tanı klinik olarak düşünüldüğünde, görüntüleme yapmak genellikle gerekmemektedir. Fakat, eğer klinisyen tanıyı görüntüleme ile doğrulamak istiyorsa kontrastlı manyetik rezonans görüntülemenin eklem inflamasyonunu göstermede etkinliği yüksektir. Direkt grafide de eklem aralığında genişleme, yumuşak dokuda şişlik, periartiküler osteopeni gibi bazı bulgular tespit edilebilir.

Sinoviyal sıvı örneği alınacak olursa, inflamatuvar nitelikte olduğu görülür. Sinoviyal sıvı direkt mikroskopik incelemesinde mikroorganizma saptanmaz,

nötrofil hakimiyeti vardır, beyaz küre sayısı 2.000-64.000/mm³ arasındadır.

Reaktif artrit, genellikle seronegatif spondiloartropati grubunun içine dâhil edilir. Amerikan Romatoloji Cemiyeti tarafından 1999 yılında, reaktif artrit sınıflaması ve tanımlaması için bir rehber yayınlanmıştır. Buna göre kesin reaktif artrit tanısı için 2 majör ve 1 minör kriter yeterlidir. Yalnızca 2 majör kriter veya 1 majör ve 1 minör kriter varlığında ise reaktif artrit tanısı olasıdır ancak kesin değildir (Tablo II).

Tablo II. *Reaktif artrit tanı kriterleri**

Majör Kriterler:

1. Artrit

√ Monoartrit/oligoartrit

√ Alt ekstremité

√ Asimetrik

2. Geçirilmiş enfeksiyon kanıtı

√ Artritten 3 gün-6 hafta önce, en az 1 gün süren ishal veya idrar yolu enfeksiyonu

Minör Kriterler:

1. Tetikleyici enfeksiyon kanıtı

- Pozitif idrar kültürü
- Pozitif servikal/üretal sürüntü örneği
- Pozitif dışkı kültürü

2. Persistan sinoviyal enfeksiyon kanıtı

- Pozitif seroloji
 - Pozitif PCR
-

**6 numaralı kaynaktan alınmıştır.*

Ayırıcı Tanı

Mono ve oligoartrit yapan tüm klinik tablolar, reaktif artrit ayırıcı tanısına girer.

Reaktif artritin klasik prezentasyonu, asimetrik, büyük eklem tutulumu olduğu için, juvenil idiyopatik artritin (JIA) özellikle oligoartiküler alt tipi, reaktif artrit ile karışabilir. Bazı hastalarda hastalık başlangıcında net ayırım yapıla-

maz ancak erken dönem tedavileri benzerdir. Reaktif artritte eklem bazen kızarıklık olabilir fakat JIA'da eklem kızarıklığı görülmez. Ayrıca reaktif artritte ağrı genellikle daha şiddetlidir. Reaktif artritli bazı hastalarda simetrik poliartrit görülmesi nedeniyle, nadiren poliartiküler JIA ile karışabilir. Poliartiküler JIA'dan farklı olarak, reaktif artritte romatoid faktör pozitif değildir ve sakroiliyak eklem veya lomber vertebra tutulumu daha sık görülmektedir.

Parvovirüs, hepatit virüsleri, HIV, rubella gibi etkenler reaktif artritten; birden fazla eklemi simetrik tutması ile ayırt edilebilir.

Septik artritte de reaktif artrite benzer şekilde tek eklem tutulur, ancak eklem sıvısı ponksiyonunda çoğunlukla pürülan materyal gelir, direk mikroskopik incelemede mikroorganizma veya bol polimorfonükleer lökosit görülür. Genellikle etken mikroorganizma kan kültüründe de saptanır, dolayısı ile hastada ateş, genel durum bozukluğu, lökositoz ve CRP yüksekliği gibi sistemik enfeksiyonu telkin eden belirti ve bulgular da görülmektedir.

Gut artritinde de monoartiküler tutulum izlenir ancak eklem sıvısında ürat kristalleri beklenir. Zaten gut artritli çocuklarda çok nadir olarak görüldüğü için çocuklarda ayırıcı tanıda ön planda düşünmemek gerekir.

Akut romatizmal ateşte neden, beta hemolitik streptokoklardır. Klinik olarak reaktif artrite benzer şekilde asimetrik ve monoartiküler tutulum vardır, boğaz kültürü veya kan ASO (anti streptolizin O) düzeyi pozitifliği ile reaktif artritten uzaklaşılır. Diğer taraftan akut romatizmal ateşte, reaktif artritin cilt bulguları ya da göz bulguları beklenmez.

Tedavi

Reaktif artritin tedavisinde hedefler, ağrıyı ve inflamasyonu azaltmak, eklem hasarını en aza indirmek, nüksü ve kronikleşmeyi önlemektir. Hastaların üçte ikisinde süreç kendini sınırlar, özellikle kronik olgularda eklem dışı tutulumun ipuçları aranmalı ve sisteme özgü tedaviler vakit kaybedilmeden başlanmalıdır.

Etkilenen eklemdaki inflamasyon ve ağrıyı azaltmak için ilk seçenek tedavi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardır (NSAİİ). En çok ibuprofen, indometazin veya naproksen kullanılır. Hastaların büyük çoğunluğu bu tedaviye cevap

verir. Yanıtsız olgularda veya şiddetli poliartrit varlığında kısa süreli sistemik steroid tedavisi denenebilir. Özellikle az sayıda büyük eklem tutulduğu olgularda, eklem içi steroid enjeksiyonu da seçenekler arasındadır.

Steroidlere ve NSAİİ'lere cevapsız hastalarda ise hastalık modifiye edici ilaçlar (*disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD) kullanılabilir. İlk seçenek metotreksat veya sülfasalazindir. Artiritin daha dirençli olduğu hastalarda ise biyolojik tedaviler (özellikle anti-TNF ilaçlar) kullanılabilir.

Antibiyotik tedavisi ile primer enfeksiyon etkin bir şekilde tedavi edildiğinde, reaktif artrit gelişimi önlenabilir. Ancak, reaktif artrit geliştikten sonra antibiyotik kullanımının semptomlar veya prognozu iyileştirme üzerinde olumlu bir etkisi gösterilememiştir. Dolayısıyla, hastalık şiddetli seyretmiyor, altta yatan herhangi bir immün yetmezlik mevcut değil ve primer enfeksiyon iyileşti ise, antibiyotik kullanımının reaktif artrit seyrini değiştirmedeği düşünülmekte, bu nedenle genellikle antibiyotik kullanımı önerilmemektedir.

Prognoz

Reaktif artrit prognozu oldukça değişkendir, bireysel faktörler ve etken mikroorganizmanın tipi, prognozun temel belirleyicileridir. Hastaların çoğunda belirtiler 6 aydan kısa süre içinde geriler, ancak hastaların % 4-20'sinde reaktif artrit 6 aydan uzun sürer ve kronikleşir. Bazı hastalarda ise, iyileştikten yıllar sonra nüksedebilir ve eklem harabiyetine neden olabilir. Yirmi-altı çocuk hastanın katıldığı bir çalışmada hastaların %58 inde tam remisyon sağlanırken, %27 hastada semptomlar kronikleşmiş, %12 hastada ise nüks etmiştir.

Chlamydia, diğer etkenlere kıyasla, kronik artropati ile daha çok ilişkilidir. *Yersinia*'nın etken olduğu reaktif artritli çocuklarda ise çoğunlukla hastalığın iyi seyrettiği ve NSAİİ tedavisine iyi yanıt verdiği rapor edilmiştir. Etken mikroorganizmanın kendisinin veya bir parçasının eklem aralığında kalıcı olması, olayın kronikleşmesinden sorumlu tutulmaktadır.

HLA B27'nin pozitif olduğu hastalarda, sakroiliit ve ankilozan spondilit görülme riski artmıştır, hastalar ilerleyen dönemlerde spondiloartropati geliştirebilirler. Artrit klinik olarak daha şiddetli seyreder, kronikleşme riski yüksektir ve bu hastalarda eklem dışı tutulum daha sıktır.

Sonuç

Sonuç olarak, reaktif artrit, genellikle enterik veya genitoüriner bir enfeksiyonu takiben gelişen ve anormal bir immün yanıt sonucu oluşan eklem şişliğidir. İnflamatuar bir durum olduğu için tedavisi JİA ile benzerlik göstermektedir. Fakat genellikle eklem yakınmaları altı aydan kısa sürer ve çocuklarda eşlik eden diğer klinik bulgular (konjunktivit, üretrit gibi) erişkinlere göre çok daha az görülür. Ayırıcı tanı çoğunlukla hastanın başvurusu anında değil, takibi sırasında netleşir.

KAYNAKLAR

1. Bas S, Kvien T, Buchs N, Fulpius T, Gabay C. Lower level of synovial fluid interferon γ in HLA B27 positive than in HLA B27 negative patients with Chlamydia trachomatis reactive arthritis. *Rheumatology* 2003; 42: 461-467.
2. Bas S, Scieux C, Vischer T. Male sex predominance in Chlamydia trachomatis sexually acquired reactive arthritis: are women more protected by anti-chlamydia antibodies? *Annals of the rheumatic diseases* 2001; 60: 605-611.
3. Cuttica R, Scheines E, Garay S, Romanelli M, Maldonado JC. Juvenile onset Reiter's syndrome. A retrospective study of 26 patients. *Clinical and experimental rheumatology* 1992; 10: 285-288.
4. Dworkin MS, Shoemaker PC, Goldoft MJ, Kobayashi JM. Reactive arthritis and Reiter's syndrome following an outbreak of gastroenteritis caused by Salmonella enteritidis. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33: 1010-1014.
5. Faus S, Montauti JM, Puig L. Reiter's syndrome after administration of intravesical bacille Calmette-Guérin. *Clinical infectious diseases* 1993; 17: 526-527.
6. García-Kutzbach A, Chacón-Súchite J, García-Ferrer H, Iraheta I. Reactive arthritis: update 2018. *Clinical rheumatology* 2018; 37: 869-874.
7. Gérard HC, Schumacher HR, El-Gabalawy H, Goldbach-Mansky R, Hudson AP. Chlamydia pneumoniae present in the human synovium are viable and metabolically active. *Microbial pathogenesis* 2000; 29: 17-24.
8. Hannu T, Mattila L, Siitonen A, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis attributable to Shigella infection: a clinical and epidemiological nationwide study. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64: 594-598.
9. Hannu T, Puolakkainen M, Leirisalo-Repo M. Chlamydia pneumoniae as a triggering infection in reactive arthritis *Rheumatology* 1999; 38: 411-414.
10. Hamdulay S, Glynne S, Keat A. When is arthritis reactive? *Postgraduate medical journal* 2006; 82: 446-453.

11. Hughes RA, Keat AC. Reiter's syndrome and reactive arthritis: a current view. *Seminars in arthritis and rheumatism* 1994; 24: 190-210.
12. Kim PS, Klausmeier TL, Orr DP. Reactive arthritis: a review. *Journal of Adolescent Health* 2009; 44: 309-315.
13. Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2003; 62: 655-658.
14. Manasson J, Shen N, Garcia Ferrer HR et al. Gut Microbiota Perturbations in Reactive Arthritis and Postinfectious Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2018; 70: 242-254.
15. Nikkari S, Rantakokko K, Ekman P, et al. Salmonella triggered reactive arthritis: Use of polymerase chain reaction, immunocytochemical staining, and gas chromatography-mass spectrometry in the detection of bacterial components from synovial fluid. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1999; 42: 84-89.
16. Pennisi M, Perdue J, Roulston T, Nicholas J, Schmidt E, Rolfs J. An overview of reactive arthritis. *Journal of the American Academy of PAs* 2019; 32: 25-28.
17. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2014; 13: 546-549.
18. Sieper J, Rudwaleit M, Braun J, van der Heijde D. Diagnosing reactive arthritis: role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46: 319-327.
19. Silveira L, Gutierrez F, Scopelitis E, Cuellar M, Citera G, Espinoza L. Chlamydia-induced reactive arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America* 1993; 19: 351-362.
20. Singh R, Shasany A, Aggarwal A, et al. Low molecular weight proteins of outer membrane of *Salmonella typhimurium* are immunogenic in *Salmonella* induced reactive arthritis revealed by proteomics. *Clinical & Experimental Immunology* 2007; 148: 486-493.
21. Szamocki S, Martyn Hemphill C, Green JS. Reactive arthritis: can't see, can't pee, can't climb a tree.... *Trends in Urology & Men's Health* 2016; 7: 17-20.
22. Taccetti G, Trapani S, Ermini M, Falcini F. Reactive arthritis triggered by *Yersinia enterocolitica*: a review of 18 pediatric cases. *Clinical and experimental rheumatology* 1994; 12: 681-684.
23. Toivanen A. Managing reactive arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 117-121.
24. Toivanen A. Bacteria-triggered reactive arthritis. *Drugs* 2001; 61: 343-351.
25. Tsui FW, Xi N, Rohekar S, et al. Toll like receptor 2 variants are associated with acute reactive arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2008; 58: 3436-3438.

ÇOCUKLUK ÇAĞI VASKÜLİTLERİ

Dr. Ümmüşen KAYA AKCA*, Dr. Seza ÖZEN**

Çocukluk çağı vaskülitleri, damar duvarında inflamasyon ile karakterize olan vasküler stenoz, tıkanıklık, anevrizma ve/veya rüptüre neden olarak doku hasarına yol açabilen multisistem hastalık grubudur. Hastalığın insidansı ve prevelansı ile ilgili net veriler yoktur. İngiltere’den yapılan geniş ölçekli bir çalışmada primer vaskülit insidansı çocukluk yaş grubunda 22,8/100.000 olarak raporlanmıştır. Fakat, hastalık sıklığı coğrafi farklılık göstermektedir. Kawasaki hastalığı (KH) ve Takayasu arteriti (TA) en çok Japonya’da izlenirken, immünglobülin A vaskülit (IgAV) ise Kuzey Amerika ve Avrupa’da daha yaygın görülmektedir. IgAV ve KH genel olarak en sık görülen vaskülitlerdir. Diğer vaskülitler daha nadir izlenmektedir. Ülkemizde yapılan 15 merkezin katıldığı bir çalışmada çocukluk çağı vaskülitlerinden en sık IgAV (% 81,6) izlenmiş olup, Kawasaki hastalığı %9, poliarteritis nodosa (PAN) % 5,6, Takayasu arteriti % 1,5, granülomatöz polianjitis (GPA) % 0,4 ve Behçet hastalığı ise % 1,9 oranında saptanmıştır. Poliarteritis nodozanın ülkemizde daha sık görüldüğü rapor edilmiştir.

Hastalığın klinik durumunu ve şiddetini; patolojik değişikliğin türü, tutulum yeri, tutulan damarın büyüklüğü ve vasküler hasarın sistemik boyutu belirler. Bazı vaskülitlerin (IgAV ve KH gibi) başlangıcı genellikle ani olur, birkaç gün ile bir hafta içinde, genellikle biyopsi gerektirmeden hastalığın karakteristik özellikleri ile tanı koyulur. Bununla birlikte, vaskülitlerin çoğunda, klinik daha sinsidir. Haftalar ile aylar boyunca gelişen sürekli inflamasyon sonucu çeşitli belirti ve semptomlar ortaya çıkar. Bu durumda, teşhis genellikle daha zordur. Vaskülit taklit eden diğer durumların dışlanması gerektirir.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

Vaskülit şüphesi uyandıran semptomlar; nedeni bilinmeyen ateş, kilo kaybı, halsizlik, cilt bulguları (purpura, livedo retikularis, nodüller, ülserler), artralji, artrit, miyalji, miyozit, hipertansiyon gelişimi ve nörolojik bulgular olarak örnek verilebilir. Laboratuvar bulgularında ise anemi, lökositoz, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein değerleri, idrar bulguları, antikor pozitifliği gibi bulgular vaskülit şüphesi uyandırmaktadır.

VASKÜLİTLERİN SINIFLANDIRILMASI

Vaskülitleri sınıflandırmak için öncelikle 1990 yılında “*American College of Rheumatology*” (ACR) tarafından sınıflama ölçütleri geliştirilmiştir. Fakat bu ölçütler erişkinlerde daha sık görülen özelliklere dayanmakta olup vaskülit olan birçok çocuğu sınıflandıramamıştır.

Daha sonra 1994 yılında Chapel Hill Uzlaşı Konferansı’nda (“*The Chapel Hill Consensus Conference*”, CHCC), vaskülit terminolojisi geliştirilmiştir. Sonrasında çocukluk çağındaki vaskülitleri sınıflandırmak için 2008 yılında Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) /Pediatrik Romatoloji Uluslararası Araştırmalar Organizasyonu (PRINTO) / Avrupa Pediatrik Romatoloji Derneği (PRES) iş birliği ile ‘Ankara 2008 kriterleri’ yayınlanmıştır. Bu kriterlerde çocukluk çağı poliarteritis nodoza, Takayasu arteriti, granülomatoz poliarterit ve HSP için sınıflandırma kriterleri de geliştirilmiştir. Fakat, vaskülit patogenezindeki önemli gelişmeler ve önceki adlandırma sistemine dahil olmayan önemli vaskülit kategorilerini de eklemek için 2012 ‘de CHCC kriterleri güncellenmiştir (Tablo I). Şu anda primer sistemik vaskülitler için tanı kriterleri yoktur. Bununla birlikte pratikte hem CHCC tarafından sağlanan tanımlar hem de sınıflandırma kriterleri tanı amaçlı kullanılmaktadır.

Tablo I. 2012 Uluslararası Chapel Hill Uzlaşı Konferansı’nda kabul edilen vaskülit sınıflaması*

Büyük damar vaskülitleri

Takayasu arteriti
Dev hücreli arterit

Orta damar vaskülitleri

Poliarteritis nodoza
Kawasaki hastalığı

Küçük damar vaskülitleri
ANCA ilişkili vaskülitler

- Mikroskopik polianjiitis
- Granümatöz polianjiitis (Wegener)
- Eozinofilik granümatöz polianjiitis

İmmün kompleks ilişkili küçük damar vaskülitleri

- Anti-glomerüler bazal membran hastalığı
 - Kriyoglobülinemik vaskülit
 - IgA vaskülit (Henoch-Schönlein purpurası)
 - Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (anti-C1q vaskülit)
-

Değişken çapta damarları tutan vaskülitler

- Behçet hastalığı
 - Cogan sendromu
-

Tek organ vaskülitleri

- Kütanöz lökositoklastik vaskülit
 - Kütanöz arterit
 - Birincil merkezi sinir sistemi vaskülitleri
 - İzole aortit
 - Diğerleri
-

Sistemik hastalıkla ilişkili vaskülitler

- Lupus vaskülit
 - Romatooid vaskülit
 - Sarkoid vaskülit
 - Diğerleri
-

Etiyolojisi bilinen vaskülitler

- Hepatit C virüs ilişkili kriyoglobülinemik vaskülit
 - Hepatiti B virüs ilişkili vaskülit
 - Sifiliz ilişkili aortit
 - İlaç ilişkili immün kompleks vaskülit
 - İlaçlara bağlı ANCA ilişkili vaskülit
 - Kanser ilişkili vaskülit
 - Diğerleri
-

*24 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

BÜYÜK BOY DAMARLARI TUTAN VASKÜLİTLER

Büyük damar vaskülitleri esas olarak aortu ve dallarını etkiler. Bu grupta yer alan dev hücreli arterit sıklıkla temporal arter tutulumu ile gider ve çocukluk çağında görülmez.

Takayasu arteriti

Takayasu arteriti ; aortu ve ana dallarını etkileyen nadir, kronik, granülomatöz bir vaskülitir. Kesin insidansı bilinmemekle beraber, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki çalışmalarda insidansı yaklaşık 1-2,6/100.000 kişi olarak rapor edilmiştir. Çocukluk çağında her dönemde görülebilmektedir. Bebeklik döneminde bile bildirilmiş vakalar mevcuttur.

Patogenez

Takayasu arteritinde arteriyel hasardan sorumlu kesin faktörlerin bilinmemesi ile birlikte, hastalığın otoimmün ve/veya otoinflamatuvar olduğuna ve patogeneze bazı genetik ve çevresel faktörlerin katkısı olduğuna inanılmaktadır. Tanımlanamayan antijenler (muhtemelen enfeksiyöz) hücre aracılı veya humoral yollardan otoimmün hasara neden olabilir. TA'nın akut fazında, inflamatuvar lezyonlar aortun adventisyasında bulunan vasa vasorum'dan kaynaklanır ve esas olarak $\gamma\delta$ T lenfositleri, sitotoksik lenfositler ve T yardımcı hücrelerden oluşan perivasküler hücresel infiltrasyon ile karakterizedir. TA'nın kronik evresinde, intimal fibrozise sıklıkla iyi organize olmuş fibröz aterosklerotik plaklar eşlik eder. Ayrıca, aortik endotelial hücrelere karşı oluşturulan otoantikorların, TA patogenezinde anahtar bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalar tüberkülozda rastlanan granülomlar ve Langerhans dev hücrelerinin TA hastalarında da görülmesi nedeniyle olası tüberküloz enfeksiyonunun etiyojide yeri olduğunu savunsa da, bu ilişki net olarak gösterilememiştir.

Klinik Bulgular

Hastalığın erken döneminde ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri, artralji, döküntü gibi spesifik olmayan semptomlarla karakterize bir inflamatuvar dönem izlenir. Bu aşama, bulguların spesifik olmaması nedeniyle çocuklarda genellikle tanınmaz. Hastalığın kronik döneminde inflamasyon ilerledikçe stenozlar gelişir ve arteriyel oklüzyona ikincil iskemi bulguları klinik olarak ortaya çıkar. Çocuklarda en sık bulgu arteriyel hipertansiyon (%82) olup diğer sık izlenen bulgular arasında baş ağrısı (%31), ateş (%29), dispne (%23) ve kilo kaybı (%22) yer almaktadır. Periferik arter nabız değişiklikleri çocukluk çağında sık izlenirken, üfürüm, klaudikasyon, göz tutulumu erişkinlerin aksine çocukluk çağında nadirdir.

Sınıflama kriterleri

Ankara 2008 kriterleri Tablo II’de gösterilmiştir. Bu kriterlerin duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %99.9 olarak tespit edilmiştir.

Tablo II. *Takayasu arteriti tanı kriterleri (EULAR/PRINTO/PRES, Ankara 2008 kriterleri)**

Zorunlu kriter: Aorta ya da ana dallarında anjiyografide (konvansiyonel/bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans grafi) anevrizma, dilatasyon, daralma, oklüzyon veya damar duvarında kalınlaşma bulguları (fibromuskuler displazi veya benzer patolojilerin dışlanması şartı ile) yanında aşağıdaki beş ölçütten en az birinin olması

Periferik arter nabızlarının zayıflaması/ kaybolması/ eşit olmaması ve/veya klaudikasyon

Dört ekstremitede kan basıncı farklılığı (İki ekstremitte arasında sistolik kan basıncında 10 mm Hg’den fazla fark tespit edilmesi)

Büyük arterler üzerinde üfürüm duyulması veya trill alınması

Hipertansiyon (Sistolik/diyastolik kan basıncının boya göre >95p olması)

Artmış akut faz yanıtı (Sedimentasyon veya CRP değerlerinde yükseklik)

**36 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.*

Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme Yöntemleri

Takayasu arteriti için spesifik bir laboratuvar belirteci bulunmamaktadır. Ancak, akut faz reaktanlarının (eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein) hastalık aktivitesi ile ilişkisinin güçlü olduğu bilinmektedir. Akut faz reaktanları çoğunlukla yüksektir ve eşlik eden kronik hastalık anemisi olabilir. Fakat, akut faz yanıtının normal olduğu durumlarda da aktif vaskülit görülebileceği unutulmamalıdır.

Görüntüleme yöntemlerinden konvansiyonel anjiyografi, manyetik rezonans anjiyografi (MRA), BT anjiyografi (BTA) veya Doppler ultrasonografi incelemelerinden biri veya kombinasyonları tanıda kullanılabilir. Konvansiyonel anjiyografi, tanıda hem çocuklarda hem de yetişkinlerde altın standart olarak kabul edilse de arteriyel duvar patolojilerini göstermemektedir.

MRA ile BT anjiyografisi ise arteriyel duvar kalınlığı ve intramural inflamasyonun saptanmasına izin veren kesitsel aortik duvar görüntüleri sağlar. TA'nın doğru bir şekilde teşhis edilmesine ve hastalık aktivitesinin izlenmesine yardımcı olabilirler.

Kalp tutulumu ve/veya miyokardit aramak için kardiyak manyetik rezonans görüntüleme kullanımı son zamanlarda artmaktadır. Erişkinlerde florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) arteriyel duvarın metabolik aktivitesi ve detaylı lümenografiyi birleştiren böylece hastalık aktivitesi ve anatomisi hakkında bilgi sağlayan güçlü bir teknik olabilir. Ancak çocuklarda duyarlılığı ve özgülüğü iyi tanımlanmamıştır.

Çocuklardaki histolojik bulgulara, granülomların baskın olduğu yetişkin başlangıçlı TA'nın histolojik çalışmalarının aksine, genellikle lenfositik inflamasyon ve neovaskülarizasyon izlenir. Granülomların çocuklarda izlenmesinin, doku örneklemesi sırasında hastalık süresinin kısa olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Tedavi

Glukokortikoidler TA tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Başlangıçta remisyon sağlanmasında önemli rol oynamalarına rağmen relapsların çoğu steroid azaltma döneminde ortaya çıkmaktadır. Hastalarda steroid tedavisini azaltabilmek için ikinci immünsupresif tedavi gerekmektedir. Metotreksat (MTX), azatiyopürin, mikofenolat mofetil (MMF), siklofosfamid ve anti-TNF ilaçlar tedavide kullanılabilecek ilaçlardır. Siklofosfamidin ciddi hastalık durumunda kullanılması önerilmektedir.

Özen ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada; yaygın hastalığı olan altı TA tanılı çocukta, steroid ve siklofosfamid indüksiyonu sonrasında MTX tedavisinin etkili ve güvenli olduğu; relapsları önlediği rapor edilmiştir. Anti-TNF ile yapılan çalışmalarda hastaların yüksek oranda remisyon sağladığı bildirilmiştir.

Bazı hastalarda vasküler stenozdan kaynaklanan organ iskemisini ve hipertansiyonu kontrol altına almak için cerrahi müdahale gerekebilir. Ancak vasküler cerrahi veya revaskülarizasyon işlemi öncesi vaskülitik süreci kontrol altına almak önemlidir.

ORTA BOY DAMARI TUTAN VASKÜLİTLER

Bu grupta Kawasaki hastalığı ve poliarteritis nodoza yer almaktadır. Kawasaki hastalığı ayrı bir bölüm olarak anlatılacaktır.

Poliarteritis Nodoza

Poliarteritis nodoza (PAN) vücutta birden çok organ sistemini etkileyebilen, ağırlıklı olarak orta çaplı arterlerin duvarlarında nodüller ile karakterize nekrotizan bir vaskülitir. Hastalık, nispeten iyi huylu kütanöz formdan ölümcül olabilen sistemik forma kadar karşımıza çıkabilir. PAN çocuklarda üçüncü en sık izlenen sistemik bir vaskülit olarak kabul edilmesine rağmen, epidemiyolojisi ile ilgili kesin veriler yoktur. Yetişkinlerde, tahmini yıllık insidansı 2-9/1.000.000 arasında değişmektedir. Çocuklarda cinsiyet dağılımı açısından fark izlenmemiş olup, hastalığın ortaya çıkış yaşı geniş bir dağılım göstermektedir.

Etiyopatogenez

Poliarteritis nodozada vasküler hasara yol açan immünopatogenez muhtemelen heterojendir. Bazı çalışmalarda enfeksiyonlar tetikleyici olarak PAN ile ilişkilendirilse de çocuklarda bu ilişki net gösterilememiştir. Streptokok enfeksiyonunun önemli bir tetikleyici olabileceği ve bakteriyel süperantijenlerin hastalık gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Hepatit B enfeksiyonu ile ilişkili PAN, ikincil vaskülitler grubuna dahil edilmiştir. Çocuklarda rutin aşılama programı nedeniyle çok sık görülmemektedir. Patogenezdeki immünolojik süreçlerin diğer sistemik vaskülittekilere benzer olduğu ve immün kompleksleri, kompleman aktivasyonunu, hücre adezyon moleküllerini, sitokinleri, büyüme faktörleri, nötrofilleri, T ve B hücrelerini içerdiği belirtilmiştir. PAN tanılı hastalara ait patolojik incelemede bu infiltratların özellikle makrofaj ve T lenfositlerden zengin olduğu belirtilmiştir.

Genetik yatkınlık gösteren faktörler de hastalık gelişiminde etkilidir. Ailesel Akdeniz ateşi genetik mutasyonu (MEFV) olanlarda PAN hastalığının daha sık izlendiği rapor edilmiştir. Adenosin deaminaz 2 (ADA2) enzimini kodlayan CECR1 genindeki mutasyonlar, aralıklı ateş, erken başlangıçlı inme veya

diğer nörovasküler bulgular, livedoid döküntü, hepatosplenomegalinin izlenmediği sistemik PAN benzeri vaskülopati tablosuna neden olmaktadır. Otozomal resesif geçiş gösterdiği bilinen ADA-2 eksikliğinin özellikle akrabalık öyküsü pozitif olan PAN hastalarında mutlaka akla gelmesi gerekmektedir.

Klinik bulgular

Sistemik PAN hastalığının ana klinik özellikleri; halsizlik, ateş, kilo kaybı, cilt bulguları, miyalji, karın ağrısı, artralji (bazen de artritis) gibi semptomlardır. Ek olarak renal bulgular (hematüri, proteinüri, hipertansiyon ve renal-perirenal hematoma), nörolojik bulgular (fokal kusurlar, hemipleji, görme kaybı, mononöritis multipleks ve organik psikoz), iskemik kalp tutulumu ve erkek çocuklarda testis tutulumu ortaya çıkabilecek diğer bulgulardır. Gastrointestinal sistem tutulumu kanama, perforasyon ve karaciğer infarktı olarak ortaya çıkabilir. Renal sistemde arkuat arter ve lobar arter gibi orta çaplı damar tutulumu olduğu için glomerül kapillerlerin etkilendiği glomerülonefrit bulguları beklenmez. Sistemik PAN kohortunun incelendiği bir çalışmada klinik özellikler açısından ateş (%87) en sık semptom iken, kas ağrısı (%83), cilt bulguları (%88), renal bulgular (%19), şiddetli gastrointestinal (%10) ve nörolojik bulgular (%10) izlenmiştir.

Cilt lezyonları değişkendir ve IgAV döküntüsünü taklit edebileceği gibi nekrotik veya periferik gangren ile ilişkili olabilir. Livedo retikularis karakteristik bir özelliktir ve bazen etkilenen arterlerin üstünde ekstremitelerde subkutan nodüller olarak karşımıza çıkabilir.

PAN sınıflandırma kriterlerine baktığımızda (Ankara 2008 kriterleri) histopatolojik veya anjiyografik bulgu zorunlu kriter olarak tutulmuştur. Bu bulguya ilave olarak Tablo III'de belirtilen 5 kriterden (cilt tutulumu, miyalji, hipertansiyon, periferik nöropati ve böbrek tutulumu) birinin eşlik etmesi durumunda sınıflandırma için yeterli sayılmıştır.

Tablo III. Çocukluk çağı PAN kriterleri* (EULAR/PRINTO/PRES, Ankara 2008 kriterleri)

Zorunlu kriter: Orta veya küçük çaplı arterlerde nekrotizan vaskülit veya anjiyografik anormallik (anevrizma, stenoz, oklüzyon) ve aşağıdaki beş kriterden birinin varlığı

Deri tutulumu (livedo retikularis, deride nodüller, yüzeysel veya enfarktlar)

Miyalji veya kas hassasiyeti

Hipertansiyon

Periferik nöropati (duyusal periferik nöropati veya motor mononeuritis multiplex)

Böbrek tutulumu

*36 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme Yöntemleri

Hastalığın spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Laboratuvar değerlendirmesinde lökositoz, trombositoz, yüksek akut faz reaktanları sık görülen bulgulardır. Hafif anemi de görülebilir. Bu hasta grubunda anti-nükleer antikor ve anti nötrofil sitoplazmik antikor tipik olarak negatiftir. İdrar incelemeleri renal arter tutulumunu yansıtabilir. Proteinüri, hematüri ve hatta böbrek fonksiyonlarında azalma meydana gelebilir.

Renal, çölyak, mezenterik arter gibi orta çaplı arterlerin duvarındaki nekrotizan vaskülit yansıtan anevrizmaların gösterilmesi tanı için gereklidir. Anevrizma dışındaki perfüzyon kusurları, kollateral arterlerin varlığı ve küçük renal arterlerin gecikmiş boşalması gibi anevrizmal olmayan işaretlerin de PAN tanısını destekleyebileceği rapor edilmiştir. Konvansiyonel anjiyografi, altın standart olarak yerini korusa da tanıda ve takipte MRA ve özellikle BTA invazif olmayan teknikler olarak alternatif oluşturmaktadırlar. MRA küçük anevrizmaları veya mikroanevrizmaları tespit edemeyebilir. BTA ise büyük anevrizmaları, tıkaçıcı lezyonları, renal kortikal iskemi ve enfarktüs alanlarını gösterebilir, ancak radyasyon maruziyeti ve kateter arteriyografisine kıyasla daha küçük arterleri etkileyen vaskülitik değişiklikleri saptamada duyarlılığının düşük olması endişe yaratmaktadır.

PAN hastalığının karakteristik histopatolojik değişiklikleri, damar duvarının içinde veya çevresinde belirgin bir inflamatuvar yanıt ve eşlik eden orta veya

küçük çaplı arterlerde fibrinoid nekrozdur. PAN hastalığından şüphelenilen hastalardan cilt biyopsisi yapılırken orta çaplı arterler dermiste yer aldığı için derin biyopsi yapılması gerekmektedir. Cilt dışında hastalık tutulumunun belirgin olduğu dokudan da (kas, sural sinir, böbrek, karaciğer ve testis gibi) biyopsi yapılabilir ancak birden fazla organ tutulumu varsa en az invazif olan seçilmelidir.

Tedavi

PAN tedavisinde ilk olarak indüksiyon amaçlı üç ile altı ay boyunca remisyonu sağlamak için siklofosamid gibi bir sitotoksik ajan ve yüksek doz kortikosteroid (1-2 mg/kg) uygulanması önerilmektedir. Şiddetli tutulumu olanlarda 3 gün art arda intravenöz bolus steroid tedavisi uygulandıktan sonra oral steroid ile tedaviye devam önerilmektedir. Tanı anında hayatı tehdit eden bir durum mevcutsa plazmaferez de düşünülebilir. Remisyon sağlandıktan sonra günlük veya günaşırı prednizon tedavisine idame olarak oral azatiyopürin sıklıkla eklenir ve tedaviye 12-18 ay devam edilir. Azatiyopürin alternatifi metotreksat veya mikofenolat mofetil olabilir. Standart tedaviye cevap veremeyen çocuklarda anti-TNF'ler (infliximab ve adalimumab) alternatif olabilir. Bunun dışında yanıt alınamayan vakalarda ritüksimab tedavisinin bir seçenek olabileceği belirtilmiştir.

KÜÇÜK ÇAPLI DAMARLARI TUTAN VASKÜLİTLER

Patogenezdeki son gelişmeler ışığında küçük çaplı damarları tutan vaskülitler etiyolojik nedene göre ANCA ilişkili vaskülit (AAV) ve immün kompleks ilişkili vaskülitler olarak iki ana gruba ayrılmıştır.

Antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili küçük damar vaskülitleri

Chapel Hill Uzlaşı konferansında 2012 yılında ANCA ilişkili küçük damar vaskülitleri adı altında granümatöz polianjitis, mikroskopik polianjitis ve eozinofilik granümatöz polianjitis (EGPA-Church Strauss sendromu) tanımlanmıştır.

Granülatöz Polianjitis (GPA/ Wegener granüloatozu)

Çocuklarda GPA insidansı hakkında kesin bir veri olmamakla birlikte son çalışmalarda insidansının 0.8-1.2/100.000 olarak bildirilmiştir. Pediatrik popülasyonda hastalık, yaşamın ikinci on yılında ve kızlarda daha sık izlenmektedir. Bu grup hastalıklar çocukluk çağında nadir görülse de ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedirler.

Etiyopatogenezi

ANCA ilişkili vaskülitlerin etiyopatogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır ancak invitro ve invivo deneysel veriler, hastalık gelişiminde proteinaz 3 (PR3) ve myeloperoksidaz'a (MPO) karşı otoimmün yanıtın güçlü bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Hastalık gelişiminde tolerans kaybı sonucu patolojik düzeyde ANCA üretimi gerçekleşir. Dolaşımdaki nötrofillerin aktive olması ve sitokin etkisine maruz kalması salınan proinflatuar sitokinler (tümör nekrozis faktör α , IL-1beta) nötrofillerden hücre yüzeyine PR3 ve MPO göçüne neden olur. Antinötrofilik sitoplazmik antikorlar hücre yüzeyine ulaşan bu yapılara bağlanınca nötrofiller degranüle olur ve oksijen radikalleri salgılanıp vaskülitik süreci başlatır. Bu esnada kompleman yolu da aktive olur ve diğer inflammatuar hücrelerde bu bölgeye toplanır. Çevresel faktörlerin (enfeksiyonlar, ilaç gibi) genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici olabileceğini belirten çalışmalar vardır. Özellikle *Staphylococcus aureus* gibi bakterilerin süperantijen yoluyla adaptif immüniyeti uyarıp aşırı ANCA üretimine neden olduğu belirtilmiştir.

Klinik Bulgular

Hastalığın başlangıcında en sık görülen özellikler yorgunluk, kilo kaybı ve ateş gibi konstitüsyonel semptomlardır. Üst ve alt solunum yolu inflamasyonuna eşlik eden renal tutulum üçlüsü, çocukluk çağı GPA'sı için karakteristiktir. Daha az sıklıkla kas-iskelet sistemi, cilt bulguları, gastrointestinal sistem, sinir sistemi ve gözlerde tutulum izlenebilir. Pulmoner tutulum kronik öksürük, nefes darlığı, hemoptizi, alveoler kanama, solunum fonksiyon testlerinde anormallik ile bulgu verebilir. Başvuru sırasında üst solunum yolu bulguları ve semptomları, alt solunum yolu özellikleri kadar yaygın olabilir. Üst solu-

num yolu bulguları en sık nazal tutulumla bağlı bulgular olarak ortaya çıkar. Kronik sinüzit, tekrarlayan burun kanaması, semer burun deformitesi, otit, mastoidit izlenebilmektedir. Subglottik stenoz erişkine göre pediatrik popülasyonda daha sık izlenmektedir. Renal tutulum olarak ise en sık proteinüri ve hematüri izlenmekle birlikte akut renal yetmezlik tablosu ile de hasta başvuru-razabilmektedir. Ankara 2008 sınıflandırma ölçütleri sıklıkla tanı ölçütü olarak kullanılmaktadır (Tablo IV).

Tablo IV: Granülatöz Polianjiit tanı ölçütleri* (EULAR/PRINTO/PRES, Ankara 2008 kriterleri)

Granülatöz polianjiitis tanı ölçütleri (Aşağıdaki 6 kriterden en az 3 tanesinin pozitifliği gerekmektedir).

1. Histopatolojik bulgular (Arter duvarı, perivasküler veya ekstrasvasküler alanda granülatöz inflamasyon)
2. Üst solunum yolu tutulumu (Kronik pürülan/kanlı burun akıntısı, septum perforasyonu veya semer burun deformitesi, kronik/rekürren sinüzit)
3. Laringo-trakeal-bronşial tutulum (Subglottik, trakeal ya da bronşiol stenoz)
4. Pulmoner tutulum (Arka-ön akciğer grafisi veya akciğer bilgisayarlı tomografisinde nodül, kavite veya infiltrasyon)
5. ANCA (PR3 ANCA veya c-ANCA)
6. Renal tutulum (Proteinüri, hematüri ya da nekrotizan pausiimmun glomerulonefrit)

*36 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Laboratuvar bulguları

Laboratuvar tetkiklerinde sıklıkla normokromik normositik anemi, lökositoz, trombositoz ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein seviyeleri izlenir. Ancak lokalize hastalıkta bu testlerin normal saptanabileceği akılda tutulmalıdır. Tam idrar tetkikinde proteinüri ve hematüri izlenmesi renal tutulum açısından önemlidir. Hastaların yaklaşık %98'inde ANCA pozitifliği gösterilmiştir. Pediatrik GPA tanılı 124 hastadan oluşan bir çalışmada, hastaların %98'inde ANCA pozitifliği (c-ANCA %73/p-ANCA %29) saptanmıştır. GPA için c-ANCA'nın daha hassas ve spesifik olduğu rapor edilmiştir.

Tedavi

Tedavide glukokortikoidlerin ve siklofosfamidin (CYC) agresif kullanımından önce, hastalığın pediatrik ve yetişkin dönemde mortalitesi yüksektir. GPA'da tedavinin hastalık şiddetine dayanması ve iki aşamaya ayrılması önerilmiştir. Bu aşamalar remisyon indüksiyonu ve remisyon sürdürme olarak adlandırılmıştır. İndüksiyon tedavisinde remisyon elde edilinceye kadar CYC'yi sadece üç ile altı ay boyunca uygulamak ve daha sonra devamında daha az agresif tedaviye geçmek, CYC kümülatif yükünü azaltmak için kullanılan baskın strateji olmuştur. CYC tedavisinin oral ve intravenöz kullanımını karşılaştıran çalışmada etkinliklerinin ve remisyon hızlarının benzer olduğu, ancak intravenöz CYC alan grupta lökopeninin daha az izlenirken relaps sayısının ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Glukokortikoidler, remisyon indüksiyonu ve remisyonun sürdürülmesinde tedavinin temel taşıdır. Kritik hastalarda başlangıçta yüksek doz intravenöz metilprednizolon kullanılabilir. Remisyon indüksiyonu için CYC'ye alternatif olarak daha az şiddetli GPA (yaşamı tehdit etmeyen veya renal tutulumu olmayan) hastalarında metotreksat denenmiştir. İki grup arasında remisyon açısından fark olmasa da relaps oranı MTX alan grupta daha sık izlenmiştir. İndüksiyon tedavisinde ritüksimab ile CYC tedavileri de karşılaştıran erişkinlerde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Başlangıç tedavisine iyi yanıt vermeyen kliniği ağır seyreden ve böbrek yetmezliği olan vakalarda plazma değişimi alternatif olabilir. Remisyon indüksiyonunu takiben en az 18 ay boyunca kullanılan azatiyopürin idame tedavisi olarak kabul edilmiştir. Diğer bazı ilaç rejimleri azatiyopürin ile karşılaştırılmıştır, ancak hiçbirinin anlamlı olarak daha iyi olduğu kanıtlanmamıştır. Mikofelat mofetil daha az etkili gibi görünmektedir. Metotreksat bir alternatif olarak düşünülebilir; bununla birlikte böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Tedaviye dirençli ve sık relaps geçiren hastalarda infliximab, ritüksimab, intravenöz immunoglobulin tedavi seçenekleri arasındadır.

Mikroskopik Polianjitis (MPA)

MPA hastalığının tipik klinik belirtileri hızla ilerleyen glomerülonefrit ve alveoler kanamadır, ancak her organ sistemi etkilenebilir. Yetişkinlerde, hastaların %75-80'inde pANCA/MPO-ANCA pozitifliği saptanabilir. Çocuklarda ve yetişkinlerde böbrek sınırlı MPA formları tanımlanmıştır. MPA'nın esas

olarak böbrekleri ve akciğerleri etkilediği klasik bilgisine rağmen, diğer organ tutulumları olabileceği unutulmamalıdır.

Eozinofilik granümatöz polianjitis (EGPA)

Çocukluk çağı EGPA hastalığı olan 33 çocuğun incelendiği bir çalışmada, tüm hastalarda periferik kanda eozinofili ve astım öyküsü saptanmıştır. Ayrıca, tüm hastalarda histopatolojik olarak eozinofili ve/veya vaskülit kanıtı bulunmuştur. Antinötrofil sitoplazmik antikorlar, EGPA tanılı çocukların sadece %25’inde pozitif bulunmuştur. Yetişkinlerle karşılaştırıldığında, çocuklarda kardiyomiyopati ve pulmoner infiltratlar dahil olmak üzere kardiyopulmoner tutulum ve mortalite daha yüksek saptanırken, periferik sinir tutulumu daha düşük saptanmıştır. Çocuklarda EGPA, primer hipereozinofilik sendrom ve eozinofilik lösemi arasında önemli bir klinik örtüşme vardır; tedavi edici yaklaşımlar farklı olduğu için, bunların pediatrik pratikte ayrımı önemlidir.

İmmün kompleks ilişkili küçük damar vaskülitleri

İmmün kompleks ilişkili vaskülit, ağırlıklı olarak küçük damarları etkileyen immünglobülin ve/veya kompleman bileşenlerinin damar duvarında birikmesi ile karakterizedir. Anti-glomerüler bazal membran hastalığı, kriyoglobuline-mik vaskülit, IgAV ve hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (eski adıyla C1q vaskülit) immün kompleks vaskülitleri şemsiyesi altında toplanmaktadır.

İmmünglobülin A vaskülit

İmmünglobülin A vaskülit (IgAV/eski adıyla Henoch-Schönlein purpurası) çocuklarda en yaygın izlenen sistemik vaskülitlerdir. Çocuklarda 26,7-86/100.000’e kadar artan insidans verileri bildirilmiştir. En sık 3–15 yaşları arasında görülmektedir. Erkekler kızlara göre daha çok etkilenmektedir (1.8:1). Mevsimsel farklılıklar vardır. IgAV daha sık kış, nadiren yaz mevsiminde görülür. Ailesel Akdeniz Ateşi mutasyonu olan hastalarda daha yaygın olduğu gösterilmiştir.

İmmünglobülin A vaskülit, damar duvarlarında immünglobülin A (IgA) içeren immün kompleks birikimi ile karakterize sistemik bir vaskülitir. IgAV, granüloamatöz olmayan, ağırlıklı olarak küçük çaplı damarların tutulduğu vaskülit grubunda yer almaktadır. Genellikle deri, eklemler, gastrointestinal sistem ve böbrekleri içeren semptomlarla kendini gösteren sınırlı bir hastalıktır.

Etiyopatogenez

Hastalığın etiyojisi kesin olarak bilinmemektedir. IgAV hastalarının yaklaşık %50'si üst solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenmektedir. En sık bildirilen patojenler grup A β -hemolitik streptokok, *Staphylococcus aureus* ve parainfluenza virüslerdir. İlaçlarla ilişkili IgAV vakaları da tanımlanmıştır. IgAV'nin etnik varyasyonlarının genetik yatkınlık ile ilişkili olabileceği düşünülerek yapılan çalışmalarda HLA-DRB1*01 aleli, IgAV'ne duyarlılık ile ilişkili bulunmuştur.

IgA1'in glikolizasyonundaki defekt, IgAV patogenezinde önemli bir rol oynar. Glikolizasyon defekti olan IgA1'in anti-glikan antikorları tarafından tanındığı ve nefritojenik immün kompleks oluşturdukları ileri sürülmüştür. İmmün kompleksler nefritten sorumlu ana faktör gibi görünmektedir. IgAV'ın karakteristik bulgusu da, etkilenen organların damar duvarlarında IgA içeren immün komplekslerinin birikmesidir.

Klinik bulgular

Hastalık başlangıcı genellikle akutur, temel belirtiler birkaç gün ile haftalar arasında ortaya çıkar. Düşük dereceli ateş veya halsizlik gibi spesifik olmayan konstitüsyonel bulgular sıklıkla mevcuttur. İlk başvuru semptomları genellikle purpura ve eklem ağrısıdır.

Cilt

İmmünglobülin A vaskülit tanısında cilt lezyonlarının varlığı zorunlu kriterdir. Karakteristik döküntü palpabl purpuradır, ancak eritematöz, maküler, ürtiker ve büllöz lezyonlar görülebilir. Döküntü genellikle eritematöz, maküler

veya ürtiker vasıfta başlar ve daha sonra peteşi ve purpuraya dönüşür. Purpurik lezyonlar tipik olarak alt ekstremitelerin ekstansör yüzeyleri ve kalçalar üzerinde simetrik olarak dağılır. Kol, yüz ve kulak tutulumu özellikle küçük çocuklarda görülebilir. Purpura, yerçekimi ve basınca bağlı alanlarda daha sık görülür. Çocuklarda büllöz lezyonlar erişkinlerden daha nadirdir. Lezyonlar haftalarca devam eden kahverengimsi bir pigmentasyon bırakabilir. Lokalize subkütanöz ödem görülebilir.

Artrit / Artralji

Artrit, IgAV olgularının %15'inde ilk belirtidir. IgAV'lı hastaların yaklaşık üçte birinde eklem tutulumu görülür. Artrit, IgAV'ın ikinci en sık görülen klinik özelliğidir. Artrit genellikle oligoartikülerdir ve alt ekstremitelerde büyük eklemlerini (kalçalar, dizler ve ayak bilekleri) etkiler. Üst ekstremiteler (dirsekler, bilekler ve eller) nadiren etkilenebilir. Artrit, kendi kendini sınırlar ve deformite bırakması beklenmez. Periartriküler yumuşak doku ödemi intraartiküler tutulum kadar semptomlardan sorumludur.

Gastrointestinal Sistem

İmmünglobülin A vaskülitli çocukların yaklaşık yarısında gastrointestinal tutulum gelişir. Gastrointestinal semptomlar hafiften (karın ağrısı, kusma, bulantı) ciddi bulgulara (intussussepsiyon, gastrointestinal kanama, bağırsak iskemisi ve perforasyon) kadar uzanır. Gastrointestinal tutulumun en sık görülen semptomları; karın ağrısı, kusma ve kanamadır. İnvajinasyon IgAV'ın ciddi bir komplikasyonudur.

IgAV'ın ilk sunumu purpura olmasına rağmen, gastrointestinal semptomlar hastaların yaklaşık %15-35'inde deri lezyonlarının başlangıcından önce ortaya çıkabilir. Purpura olmadan gastrointestinal semptomları olan hastalarda IgAV tanısı koymak çok zordur.

Renal tutulum

İmmünglobülin A vaskülitli olguların %20-55'inde böbrek bulguları bildirilmiştir. Hastalığın başlangıcından haftalar ve aylar içinde nefrit gelişebilir.

Hastaların %80'inde başvurudan sonraki ilk 4 hafta içinde ve %95'inde 3 ay içinde nefrit gelişir. Hastalığın aktif döneminde, haftalık tam idrar tetkiki yapılmalıdır. Böbrek tutulumu mikroskopik hematüri, proteinüri, nefrotik ya da nefritik sendrom ve böbrek yetmezliği ile ortaya çıkabilir. Mikroskopik hematüri, böbrek tutulumunun en sık görülen bulgusudur.

Bunun dışında skrotal tutulum IgAV'ın %2 ile %38 arasında iyi tanımlanmış bir komplikasyonudur. En yaygın skrotal semptomlar; etkilenen testis veya skrotumun ağrı, şişlik ve hassasiyetidir. IgAV'lı çocuklarda diğer sistem tutulumlarından nörolojik belirtiler çok nadirdir. En sık görülen nörolojik semptomlar mental durum değişiklikleri, baş ağrısı ve nöbetlerdir. Akciğer tutulumu çok nadirdir ve erişkinlerde daha sıktır. Klinikte yaygın alveoler kanama, interstisyel pnömoni ve interstisyel fibroz şeklinde karşımıza çıkabilir.

Ankara 2008 sınıflandırma ölçütleri de sıklıkla tanı kriteri olarak kullanılmaktadır (Tablo V). Atipik kliniği olanlarda (döküntü yok veya atipik döküntü), etkilenen organın biyopsisi (cilt veya böbrek) tanı için yardımcı olabilir.

Tablo V. *İmmünglobülin A vaskülit tanı kriterleri** (EULAR/PRINTO/PRES, Ankara 2008)

Zorunlu kriter: Purpura (Trombositopeni olmadan, alt ekstremitelerde daha yoğun purpura veya peteşi) ve aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi

Karın ağrısı

Histopatoloji (IgA depolanmasının baskın olduğu lökositoklastik vaskülit; veya IgA depolanmasının baskın olduğu proliferatif glomerulonefrit)

Artrit veya artralji

Böbrek tutulumu

**36 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.*

Laboratuvar Bulguları

İmmünglobülin A vaskülit için tanısal bir kan testi yoktur. Gastrointestinal kanama durumunda normokromik anemi görülebilir. Hafif düzeyde akut faz reaktanları artabilir. Trombosit sayısı ve pıhtılaşma testleri normaldir. Serum total IgA seviyesi bir tanısal test olmasa da hastaların yaklaşık yarısında serum

IgA konsantrasyonları yüksek saptanabilir. Serum kompleman seviyelerinin normal sınırlar içinde olması beklenir.

Tedavi

İmmünglobülin A vaskülit genellikle çocuklarda kendini sınırlayan bir hastalıktır. Çoğu hasta için sadece destekleyici tedavi (hidrasyon, yatak istirahati, karın ve böbrek komplikasyonlarının izlenmesi) yeterlidir. Eklem tutulumu için steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. IgAV'da kortikosteroid tedavisi, şiddetli karın ağrısı, orşit, serebral vaskülit, pulmoner kanama ve diğer ciddi organ veya hayatı tehdit eden vaskülit belirtileri olan hastalarda kullanılmaktadır. Şiddetli karın ağrısı, gastrointestinal kanama veya yetersiz oral sıvı alımı olan hastalar hidrasyon ve sık değerlendirme için yatırılarak izlenmelidir.

Organ veya yaşamı tehdit eden durumlarda sitotoksik immünoşüpresanların kullanımı veya plazma değişimi gerekebilir. Böbrek tutulumu uzun süreli prognozda önemli bir role sahiptir. IgAV'da 223 pediatrik hastanın prospektif izlemi sonucu prednizon profilaksisinin nefrit gelişimini etkilemediği gösterilmiştir. Persistan proteinürisi olan hastalarda sekonder glomerüler hasarı önlemek için ACE inhibitörleri önerilmektedir. Şiddetli IgAV nefriti olan hastalarda ise, intravenöz bolus metilprednizolon ve/veya oral prednizolon ile siklofosfamid tedavisi önerilmektedir. İdame tedavisinde ise steroid tedavisi ile azatiyopürin veya mikofenolat mofetil kombinasyonunun kullanılabileceği belirtilmiştir.

Prognoz

İmmünglobülin A vaskülitinin çocukluk çağında prognozu genellikle iyidir. Semptomların ortalama süresinin dört hafta kadar sürdüğü bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık üçte biri özellikle ilk dört ay içinde tekrarlar. Geç morbidite de böbrek tutulumu önemlidir. Bir çalışmada hastaların %1.8'inde takipte uzun süreli böbrek tutulumu geliştiği raporlanmıştır. Başvuru sırasında nefritik veya nefrotik sendromu olan çocuklarda uzun dönemde böbrek yetmezliği riski artar.

DEĞİŞKEN ÇAPTA DAMARLARI TUTAN VASKÜLİTLER

Bu grupta Behçet hastalığı ve Cogan sendromu bulunmaktadır. Behçet hastalığı ayrı bir bölüm olarak anlatılacaktır. Cogan sendromu ender görülen, nedeni bilinmeyen, özellikle görme ve işitmeyi etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır. İnterstisyel keratit ve nörosensoriyal işitme kaybı bulguları ile karakterize olup, orta ve büyük damarları etkileyen vaskülitler tabloya eşlik edebilir.

TEK ORGAN VASKÜLİTİ

İzole santral sinir sistemi vaskülit

Çocuklarda santral sinir sistemi (SSS) vaskülit, giderek daha fazla tanınan, etiyojisi net bilinmeyen beynin inflamatuvar bir hastalığıdır. SSS vaskülit, primer veya sekonder olarak ortaya çıkabilir. Yetişkinlerde primer SSS vaskülit için Calabrese tanı kriterleri 1992 yılında tanımlanmıştır. Çocukluk çağı primer SSS vaskülitleri tanısında erişkinlerdeki gibi aynı tanı kriterleri kullanılmaktadır.

1. Yeni kazanılmış nörolojik kayıp
2. SSS vaskülitinin anjiyografik ve/veya histolojik kanıtı
3. Bu bulgulara eşlik eden sistemik bulguların olmaması

Hastalığın insidansı net olarak bilinmemektedir. SSS vaskülitinin klinik bulguları heterojendir, bazı çocuklar hızla ilerleyen nörolojik defisit ile başvururken, diğerleri haftalar veya aylar içinde yavaş yavaş gelişen bir hastalık seyrine sahiptir. Çocukluk çağı primer SSS vaskülitlerinde en sık görülen özellikler; baş ağrısı, bilişsel bozukluklar ve davranış bozuklukları, psikoz, akut inme, nöbet, optik nörit (sıklıkla bilateral) ve kraniyal sinir paralizilerini içermektedir. Çocukluk çağındaki primer SSS vaskülitleri büyük-orta damar vaskülitleri (tanıdan 3 ay sonraki anjiyografik bulgulara göre progresif ve nonprogresif olarak ayrılır) ve küçük damar vaskülitleri olarak iki gruba ayrılır.

Çocukluk çağı primer SSS vaskülitinden şüphelenilen hastalarda tanıda sekonder SSS vaskülitlerinin veya benzer şekilde ortaya çıkabilen diğer nöroinflamatuvar durumların dışlanması gerekmektedir. Spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur ve normal inflamatuvar belirteçler hiçbir şekilde SSS'de aktif

bir vaskülitik süreci dışlatmaz. Büyük ve orta çaplı damarlar tutulduğunda anjiyografide vasküler dağılımla uyumlu fokal akut iskemi alanları saptanır. Yeni başlangıçlı fokal ve/veya yaygın nörolojik kusurun olduğu vaskülitlerdir. Hastalar tipik olarak akut hemiparezi, tek taraflı duyuşal defisit, ince motor kayıp ve disfaji gibi inme benzeri klinik bulgulara sahiptir.

Küçük damar vaskülitlerinde klinik bulgular daha geniş olup akut başlangıçlı veya kronik nöbetler, baş ağrısı, bilişsel bozukluk ve psikiyatrik semptomları içermektedir.

Küçük damar vaskülitlerinde ayrıca ateş, yorgunluk, grip benzeri semptomlar küçük damar vaskülitlerinde büyük ve orta damar vaskülitlerine göre daha sık görülmektedir. Tipik olarak multifokaldır. Bilateral, unilateral, simetrik ya da asimetrik olabilir ve hem gri hem de beyaz cevheri tutabilir. Lezyonlar damarın dağılım gösterdiği bölgeyle sınırlı değildir.

Beyin biyopsisi tanının doğrulanması için altın standart olsa da işlemin invazif olması nedeniyle çocuklarda nadiren yapılmaktadır. Klinik şüphesi yüksek olan, ancak anjiyografi bulguları negatif olan hastalarda beyin biyopsisi düşünülmelidir.

Progresif tipte indüksiyon tedavisinde altı ay süreyle üç-dört haftada bir intravenöz siklofosfamid uygulanmaktadır. İdame tedavisinde ise 18 ay boyunca oral azatiyopürin kullanılmaktadır. İndüksiyon tedavinin başlangıcında ek olarak yüksek doz prednizolon (2 mg/kg/gün) başlanmakta ve 12 aydan kısa olmamak üzere azaltılarak kesilmektedir. MMF'nin bazı durumlarda bir indüksiyon veya idame ajanı olarak da etkili olduğu bildirilmiştir. Büyük damar tutulumu olup ilerleyici olmayan hastalığın tedavisi tartışmalıdır. Sitotoksik ajanlar kullanılmadan steroid ve aspirinin kullanılabileceğini bildiren yayınlar vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Adu D, Pall A, Luqmani RA, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. QJM. 1997; 90: 401-409.
- 2- Akikusa JD, Schneider R, Harvey EA, et al. Clinical features and outcome of pediatric Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 2007; 57: 837-844.

- 3- Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphylactoid purpura in children (Schönlein-Henoch syndrome): review with a follow-up of the renal complications. *AMA journal of diseases of children* 1960; 99: 833-854.
- 4- Ashish J. Mathew, Ruchika Goel, Sathish Kumar, et al. Childhood-onset Takayasu arteritis: an update. *Int J Rheum Dis* 2016; 19: 116–126.
- 5- Batu ED, Ozen S. Vasculitis: do we know more to classify better? *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 1425–1432.
- 6- Belostotsky VM, Shah V, Dillon MJ. Clinical features in 17 paediatric patients with Wegener granulomatosis. *Pediatric Nephrology* 2002; 17: 754–761.
- 7- Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006; 368: 404–418.
- 8- Brogan PA, Davies R, Gordon I, et al. Renal angiography in children with polyarteritis nodosa. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 277–283.
- 9- Cabral DA, Uribe AG, Benseler SM, et al. Classification, presentation and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 3413–3424.
- 10- Chauhan SK, Tripathy NK, Nityanand S. Antigenic targets and pathogenicity of anti-aortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2326-2333.
- 11- Choong C, Beasley S. Intra-abdominal manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 405-409.
- 12- Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97: 906–912.
- 13- Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozen S. Vasculitis in Systemic Autoinflammatory Diseases. *Front Pediatr* 2018; 6: 377. doi: 10.3389/fped.2018.00377.
- 14- Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-size-vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1641–1652.
- 15- Eleftheriou D, Brogan PA. Vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 309-323.
- 16- Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, et al. Systemic polyarteritis nodosa in the young: a single centre experience over thirty-two years. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 2476–2485.
- 17- Eleftheriou D, Cox T, Saunders D, Klein NJ, Brogan PA, Ganesan V. Investigation of childhood central nervous system vasculitis: magnetic resonance angiography versus catheter cerebral angiography. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 863–867.
- 18- Fathalla BM, Miller L, Brady S, Schaller JG. Cutaneous polyarteritis nodosa in children. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53: 724–728.
- 19- Fink CW. The role of the streptococcus in poststreptococcal reactive arthritis and childhood polyarteritis nodosa. *J. Rheumatol.* 1991; 29: 14-20.

- 20- Fowler NM, Beach JM, Krakovitz P, Spalding SJ. Airway manifestations in childhood granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res* 2012; 64: 434–440.
- 21- Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR, et al. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360: 1197–1202.
- 22- Heeringa P, Tervaert JW. Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides: are ANCA really pathogenic? *Kidney Int.* 2004; 65: 1564–1567.
- 23- Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122–1128.
- 24- Jennette J. Charles. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17: 603–606.
- 25- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11.
- 26- Jennette JC, Falk RJ, Hu P, Xiao H. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Annual Review Pathology* 2013; 8: 139–160.
- 27- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 919–929.
- 28- Lau KK, Suzuki H, Novak J, Robert J. Wyatt, Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatric Nephrology* 2010; 25: 19–26.
- 29- Noris M. Pathogenesis of Takayasu's arteritis. *J Nephrol* 2001; 14: 506–513.
- 30- Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2010; 36: 447–461.
- 31- Ozen S, Anton J, Arisoy N, et al. Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *J. Pediatr.* 2004; 145: 517–522.
- 32- Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 196–200.
- 33- Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, et al. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Semin. Arthritis Rheum* 2001; 30: 281–287.
- 34- Ozen S, Duzova A, Bakkaloglu A, et al. Takayasu arteritis in children: preliminary experience with cyclophosphamide induction and corticosteroids followed by methotrexate. *J Pediatr* 2007; 150: 72–76.
- 35- Ozen S, Marks SD, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. *Rheumatology* 2019; 58: 1607–1616.

- 36- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonleinpurpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener's granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 798-806.
- 37- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 936-941.
- 38- Ozen S, Sonmez HE, Demir S. Pediatric forms of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32: 137-147.
- 39- Peru H, Soylemezoglu O, Bakkaloglu SA, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clinical rheumatology* 2008; 27:1087-1092.
- 40- Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schonlein): current state of knowledge. *Current Opinion Rheumatology* 2013; 25: 171-178.
- 41- Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 93-99.
- 42- Rottem M, Fauci AS, Hallahan CW, et al. Wegener granulomatosis in children and adolescents: clinical presentation and outcome. *The Journal of Pediatrics* 1993; 122: 26-31.
- 43- Ruperto N, Ozen S, Dolezalova P, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Annals Rheumatic Disease* 2010; 69: 790-797.
- 44- Trapani S, Micheli A, Grisoli F, et al. Henoch Schonlein Purpura in Childhood: Epidemiological and Clinical Analysis of 150 Cases Over a 5-year Period and Review of Literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2005; 35: 143-153.
- 45- Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatrics and Child Health.* 2013; 49: 995-1003.
- 46- Twilt M, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in adults and children. *Handbook of Clinical Neurology* 2016; 133: 283-300.
- 47- Watts RA, Scott DGI. Epidemiology of vasculitis. In: Ball GV, Bridges LS (eds). *Vasculitis* (2nd ed). Oxford: Oxford University Press, 2008: 7-21.
- 48- Yang YH, Hung CF, Hsu CR, et al. A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schonlein purpura in Taiwan. *Rheumatology*, 2005; 44: 618-622.
- 49- Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med.* 2014; 370: 911-920.

BEHÇET HASTALIĞI

Dr. Müşerref KASAP CÜCEOĞLU*, Dr. Yelda BİLGİNER**

Behçet hastalığı tekrarlayan oral ve/veya genital ülserler ile karakterize, her çapta arter ve veni etkileyen bir vaskülitir. Deri, eklem, göz, nörolojik sistem, gastrointestinal sistem bulguları ve vasküler bulgular sıklıkla görülür. Bu hastalığı Türk dermatolog Hulusi Behçet 1937 yılında oral-genital ülserler ve üveit üçlemesiyle tanımlamıştır.

Epidemiyoloji

Behçet hastalığı, Akdeniz ve Asya’da İpek yolu olarak adlandırılan geleneksel yol boyunca sık görülür. Kore, Japonya, İran, Türkiye ve Çin en yaygın görüldüğü ülkelerdir. Türkiye’de görülme sıklığı 1/250’dir. En az görüldüğü ülkeler İngiltere, İsveç, Portekiz ve Amerika Birleşik Devletleridir. Hastalık en sık 20-40 yaşları arasında gözlenir. Çocukluk çağında görülmesi nadirdir. Çocuklardaki görülme sıklığı bilinmemekle birlikte, % 3.3- 26 arasında değişmektedir. Çocuk hastaların çoğu geç çocukluk döneminde tanı almaktadır. Ortalama başlangıç yaşı 7,5; tanı kriterlerini karşılayan ortalama yaş 12’dir. Çocuklarda kız erkek oranı eşittir. Şiddetli üveit, vasküler hastalık ve mortallite daha çok erkek çocuklarda görülürken, genital aft ve eritema nodosum kızlarda sıktır.

Sınıflandırma

Behçet hastalığı tanısı klinik özelliklere dayanılarak konulur. Diğer otoinflamatuvar hastalıklara benzer özellikler taşıdığından birçok sınıflama kriteri

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

oluşturulmuştur. En çok kullanılan kriterler Uluslararası Çalışma Grubu (‘‘*International Study Group*’’) sınıflama kriterleridir ve %96 özgüllük ve %91 duyarlılığa sahiptir. Bu kriterlere göre, oral afta ek olarak genital ülser, üveit, deri lezyonları veya paterji testinden en az ikisi olmalıdır. Pediatrik Behçet hastalığı için pediatrik popülasyonda önceki kriterlere göre daha duyarlı olabilecek bir uzlaşma sınıflandırma kriteri 2016 yılında geliştirilmiştir (Tablo I) ve bu sınıflama % 77 duyarlılık ve % 88 özgüllük sahiptir. Bir hastayı pediatrik behçet hastalığı olarak sınıflandırmak için altı maddeden üçü gereklidir.

Tablo I. *Pediatrik Behçet hastalığının uzlaşma sınıflandırması- 2015**

Klinik Bulgu	Açıklama	Puan
Tekrarlayan oral aftlar	Yılda en az üç atak	1
Genital ülser veya aft	Genellikle skarlı	1
Cilt tutulumu	Nekrotik folikülit, akneiform lezyonlar, eritema nodozum	1
Göz tutulumu	Anterior üveit, posterior üveit, retinal vaskülit	1
Nörolojik tutulum	İzole baş ağrıları hariç	1
Vasküler tutulum	Venöz tromboz, arteriyel tromboz, arteriyel anevrizma	1

* 18 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Etiyoloji ve Patogenez

Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen Behçet hastalığının etiyopatogenezinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immün sistem regülasyonunda bozukluk üzerinde durulmaktadır. Behçet hastalığı hem doğal, hem de adaptif immün sistemin rol oynadığı inflamatuvar bir hastalıktır.

Streptokolar, Herpes simpleks virüsü tip 1 ve Parvovirüs B19 gibi enfeksiyöz patojenlerin, genetik yatkınlığı olan bireylerde doğal bağışıklık sistemini etkilediği ve hastalığı başlattığı gösterilmiştir.

Genetik faktörlerin Behçet hastalığı patogenezinde etkisi olduğuna dair kanıtlar vardır. Ailesel olguların sıklığının %10-50 kadar olduğu bildirilmektedir. İnsan lökosit antijeni HLA-B51, Behçet hastalığı ile en güçlü genetik ilişkiye sahiptir. Ayrıca A26, B15, B27 ve B56 gibi HLA sınıf I alelleri de bağımsız

risk faktörlerini oluşturmaktadır. İnsan genomuyla ilişkili son yapılan çalışmalarda IL -10, IL-23 reseptörü, C-C kemokin reseptörü 1 ve IL-12 reseptör beta genlerinin patogeneizde rol oynadığı tespit edilmiştir. Ayrıca DNA metilasyonunun, T yardımcı hücreleri 17 ("*T helper 17*")'yi değiştiren mikroRNA'ların, Akdeniz ateşi geni (MEFV) ve Toll-like reseptörü 4 (TLR-4)'ün de Behçet hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Son çalışmalarda (doku-uyumluluk) kompleksi (MHC) sınıf I aleli olan HLA-B51 geninin, ERAP1 (*endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1*) ile epistatik bir etkileşime sahip olduğu gösterilmiştir. Bazı görüşler ise Behçet hastalığının; klinik bulgular ve hastalığın tekrar edici olması nedeni ile, inflamatuvar olaylardaki doğal bağışıklığın rolü düşünülerek, poligenik otoinflamatuvar hastalık olarak tanımlanması gerektiği yönündedir.

Klinik Bulgular

Behçet hastalığının seyri değişkendir, tekrarlayan alevlenmeler ve ne kadar süreceği bilinmeyen iyileşme dönemleri vardır. En sık deri ve mukokütanöz belirtiler görülür ve genellikle ilk başvuru nedenidir. En büyük morbidite ve mortalite nedenleri göz tutulumu (hastaların üçte ikisi etkilenir), vasküler tutulum (hastaların üçte biri etkilenir) ve merkezi sinir sistemi tutulumudur (% 10-20). Deri ve eklem bulguları yaygındır. Böbrek hastalığı ve periferik sinir sistemi tutulumu diğer vaskülitlerle karşılaştırıldığında daha seyrekir.

Mukokütanöz Bulgular

Oral Ülser

Çocukluk çağında en sık görülen bulgu (%81) oral ülserlerdir. Ülserler ağrılıdır ve ciddi vakalarda ağızdan beslenmeyi zorlaştırır. Yuvarlaktır ve boyutları birkaç mm ile 2 cm arasında değişir. İyi sınırlı, beyaz-sarı nekrotik bir tabana sahiptir ve etrafı eritemle çevrilidir. Genellikle dudak, dil, damak ve gastro-intestinal sistemde herhangi bir yerde gözlenebilir. Dudakların dış kısımları tutulmaz. Küçük ülserler çapı 1 cm'den küçük, majör ülserler ise en az 1 cm çapında olan ülserlerdir. Büyük ülserler kanayabilir.

Oral ülserler tipik olarak 1-3 hafta içinde skar bırakmadan kendiliğinden iyileşirler, bazı hastalarda ise sürekli ülser görülür. Pediatrik Behçet hastalığında

diğer bulgular çıkmadan uzun bir süre oral ülser görülebilir. Oral ülserler tipik olarak hastalık sırasında ilk ve son bulgudur; yaklaşık 20 yıl sonra daha az yaygın hale gelebilirler. Tek başına ya da grup halinde olabilirler, yılda ortalama 13 kez oluşurlar. Sigara içenlerde daha az sıklıkta görülmektedir.

Genital Ülser

Genital ülserler, Behçet hastalığı olan hastaların %55-83'ünde görülür. Genellikle ergenlikten sonra görülmektedir. Ülserlerin görünümü oral aftlara benzer ve genellikle ağrılıdır. Genital ülserler en sık erkeklerde skrotumda, kadınlarda vulvada görülür. Penis ve anal bölgede de görülebilir. Nüks genellikle oral ülsere göre daha azdır. Skar oluşumu sıktır. Genital ülseri olan hastalarda epididimit, salpenjit, varikosel ve diğer genitoüriner inflamatuvar durumlar da görülebilir. Üretrit genellikle görülmez.

Cilt Tutulumu

Kütanöz lezyonlar Behçet sendromlu hastaların %75' inden fazlasında görülür. Cilt belirtileri değişikdir ve akneiform lezyonlar, papülo-vezikülo-püstüller lezyonlar, psödofolikülit, nodüller, eritema nodozum (septal pannikülit), yüzeysel tromboflebit, piyoderma gangrenozum tipi lezyonlar, eritema multiforme benzeri lezyonları içerebilir.

Akneiform lezyonlar artritli hastalarda daha sık olabilir. Bu lezyonlar sıradan akneden ayırt edilemeyen papüller ve püstüllerden oluşur. Püstüller cilt lezyonları genellikle steril değildir ve *Staphylococcus Aureus* ve *Prevotella spp* içerebilir.

Paterji, lokal cilt hasarına eritematöz steril papüler veya püstüler yanıt anlamına gelir. Paterji spesifik bir bulgu olmasına rağmen patognomonik değildir. Hastalar arasında görülme sıklığı %40-80'dir. Dermografizm, bazı hastalarda bulunabilir ve cildin hafif çizilmesine verdiği yanıttır. Vasküler girişimlerden sonra vasküler paterji benzeri bir yanıt ortaya çıkabilir ve bu durum flebit veya anevrizmalara neden olabilir.

Behçet hastalığı olan hastalarda, çoğunlukla genişlemiş kılcal damarlar olmak üzere tırnak dibi kılcal anormallikleri de görülebilir.

Göz Tutulumu

Hastaların %25-75 inde görülen göz tutulumu erişkinlere oranla çocuklarda daha az sıklıkla görülür; ancak şiddetlidir ve çoğu durumda tedavi edilmezse körlüğe kadar ilerler. Erkek hastaların göz hastalığına yakalanma olasılığı daha yüksektir, yaklaşık % 75-80' i etkilenir ve tedavisi daha zordur.

Üveit sıklıkla Behçet hastalığının baskın özelliğidir. Genellikle bilateral ve epizodiktir, genellikle tüm üveal sistemi (panüveiti) içerir ve ataklar arasında tamamen düzelmeyebilir. Anterior üveitin belirtileri bulanık görme, kızarıklık, periorbital veya global ağrı ve fotofobidir.

Hipopiyon, Behçet hastalığı tanısı olan hastaların yaklaşık %20' sinde karakteristik olarak görülen, ön kamarada pürülan sıvı birikimi ile karakterize şiddetli bir ön üveittir. Hipopiyonlu birçok hastada retinal vaskülit görülür. Posterior üveit, retinal vaskülit, vasküler oklüzyon ve optik nevrit, sistemik immünoşüpresif tedavi gerektirir ve tedavi edilmezse geri dönüşümsüz körlüğe sebep olur.

Görülebilien diğer değişiklikler arasında neovaskülarizasyon, sekonder katarakt, glokom, maküler ödem ve konjonktival ülserasyon (hastaların yaklaşık %3'ünde) vardır. Konjunktivit, sklerit, episklerit ve kuru göz nadirdir. Parankimal merkezi sinir sistemi hastalığı optik nevritli hastalarda daha sıktır.

Nörolojik Tutulum

Nörolojik tutulum hastalığın prognozunu en kötü etkileyen sistem tutulumudur. Nörolojik hastalık, çoğu seride Behçet sendromu tanısı olan hastaların %10'undan azında görülür. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Çocuklarda nörolojik tutulum % 15-30 arasında görülür. Nörolojik hastalık parankimal veya parankimal olmayan olarak sınıflandırılır

- *Parankimal Tutulum:* Subakut meningoensefalit hastaların %75'inde görülür. Subakut başlar ve baş ağrısı sıktır. Farklı tutulumlar izlenebilir.
- *Beyin sapı tutulumu:* Oftalmoparezi, kranial nöropati, serebellar ve piramidal disfonksiyon izlenebilir. Orta beyin, bazal gangliyon ve diensefalona kadar uzanabilir. Behçet hastalığında multipl sklerozdan daha karakteristiktir. Serebral lezyonlar genellikle birden fazla olsa da tek olabilir, sıklıkla

subkortikaldır ve multipl sklerozda olduğu gibi özellikle periventriküler değildir.

- *Serebral hemisferik tutulum:* Ensefalopati, hemiparezi, konvülsiyon, disfaji, optik nöropati ve mental değişiklikler izlenir (bilişsel disfonksiyon ve psikoz). İlerleyici kişilik değişikliği, psikiyatrik bozukluklar ve bunama gelişebilir.
- *Spinal kord tutulumu:* Nadiren izole miyelit olarak görülse de genellikle diğer parankimal tutulumlara eşlik eden spinal kord tutulumu görülmektedir.
- *Parankim Dışı Tutulum:* Serebral venöz tromboz, artmış kafa içi basınç (psödötümör serebri), akut arteriyel tromboz, diseksiyon veya anevrizmaya bağlı nadir görülen inmeyi içerir. Merkezi sinir sistemi bulguları dural sinüs trombozu dahil olmak üzere arteriyel veya venöz trombozdan kaynaklanabilir. Serebral venöz tromboz nörolojik tutulumu olanların %10-20'sinde görülebilir. Baş ağrısı, papilödem, 6. sinir felci ve yüksek BOS basıncı ile ortaya çıkabilir. Dural sinüs trombozu ile periferik derin ven trombozu arasında bir ilişki gözlenmiştir. Serebral arterlerin trombozu da görülebilir. Dural venöz sinüs trombozu çocuklarda, parankimal hastalık yetişkinlerde daha sıktır.

Vasküler Tutulum

Behçet hastalığı arteriyel ve venöz sistemde her çapta her türlü damarı tutabilir. Esas patojenik mekanizma damar duvarı inflamasyonunun trombüs oluşumuna yol açmasıdır. Trombüs genellikle ikincil emboliye yol açmaz. Vasküler tutulum Behçet hastalığında önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Özellikle pulmoner arter anevrizması olan hastalarda yaklaşık mortalite riski %25'tir ve erken tanı önemlidir. Yapılan çalışmalarda Behçet hastalığında vasküler tutulum ülkemizde % 14.3, Çin de % 12.8 bulunmuştur.

Arteriyel Tutulum: Behçet hastalığı olan hastaların yaklaşık üçte birinde büyük damar vasküler tutulumu görülür. Karotis, pulmoner, aortik, iliak, femoral ve popliteal arterler en sık tutulur; serebral ve renal arterler nadiren görülür. Pulmoner arterlerin geniş proksimal dallarını içeren pulmoner arter anevrizmaları Behçet hastalığında en sık görülen pulmoner vasküler lezyondur ve

Behçet hastalığı dışındaki hastalıklarda seyrek görülür. Hemoptizi en sık görülen semptomdur; öksürük, nefes darlığı, ateş ve plöretik ağrı diğer semptomlar arasındadır.

Venöz Tutulum: Venöz tromboza neden olan venöz hastalık arteriyel tutulumdan daha yaygındır ve sıklıkla Behçet hastalığının erken döneminde görülür. Daha yaygın yüzeysel ve derin ven trombozuna ek olarak superior ve inferior vena kava tıkanıklığı, Budd-Chiari hastalığı, dural sinüs trombozu ve diğer venöz obstrüktif lezyonlar oluşabilir. Venöz hastalık, pozitif paterji testi veya oküler tutulumu olan hastalarda daha yaygın olabilir.

Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Pediyatrik Behçet hastalarının yaklaşık yarısında, özellikle ataklarda, akut, tekrarlayıcı, poliartriküler, asimetrik, genellikle deformite bırakmayan bir artrit görülür. Artrit en sık diz, ayak bileği ve el bileği gibi orta ve büyük eklemleri etkiler. Tekrarlayan non-eroziv artrit (%47) en sık görülen tutulum olmasına rağmen, aksiyel artrit (%16) ve nadiren HLA-B27 ilişkili spondiloartropati (%2) de görülebilir. Artritin yanında çok az sayıda pediyatrik Behçet hastalığında akut lokalize miyozitte rapor edilmiştir.

Gastrointestinal Tutulum

Karın ağrısı (%26-41) ve ishal (%13) en sık belirtilerdir. Japonyada sık görülür ve daha şiddetli seyreder. Nadiren ülser, kanama ve perforasyon görülebilir. Gastrointestinal tutulumun inflamatuvar bağırsak hastalığından ayırt edilmesi zor olabilir. Çoğunlukla terminal ileum, çekum ve çıkan kolonda görülür.

Renal Tutulum

Behçet hastalığında böbrek tutulumu, diğer vaskülit tiplerinden daha az sıklıkta ve daha az şiddetlidir. Glomerulonefrit (sıklıkla kresentik glomerulonefrit ve IgA nefropatisi) ve ikincil amiloidoz en sık bulgular olmakla birlikte renal arter anevrizması, renal ven trombozu ve nadiren tübülointerstisyel lezyonlar görülebilir.

Akciğer Tutulumu

Pulmoner arter tutulumu ile birlikte vasküler hastalıklara ek olarak, nadiren plevral efüzyon, pulmoner arterit veya venülit, apse, obstrüktif havayolu hastalığı, kronik bronşit ve fibroz görülebilir.

Kardiyak Tutulum

Behçet hastalığında semptomatik kardiyak hastalık nadirdir. Meydana gelebilecek anormallikler arasında perikardit, miyokardit, miyokard enfarktüsü olan veya olmayan koroner arterit, koroner arter anevrizmaları, atriyal septal anevrizma, iletim sistemi bozuklukları, ventriküler aritmiler, endokardit, endomiyokardiyal fibroz, mitral kapak prolapsusu ve kardiyak trombüs oluşumu görülebilir.

Diğer Organ Tutulumları

Behçet sendromlu hastalarda ateş ve halsizlik dahil konstitüsyonel bulgular görülebilir. İç kulak tutulumu kulak çınlaması, sağırılık veya işitme kaybına veya baş dönmesine neden olabilir. Amiloidoz gelişebilir. Splenomegali nadiren görülür.

Tanı

Behçet hastalığının tanısında patognomonik laboratuvar testi yoktur; tanı klinik bulgulara dayanılarak konulur. HLA-B51 tanıyı desteklemesine rağmen laboratuvar testleri tanısal değildir. Farklı tanı kriterleri ve uzlaşsı sınıflamaları oluşturulmuştur. En yaygın kullanılan, en iyi bilinen ve kabul gören tanı kriterleri, ISG (“International Study Group”) 1990 Behçet hastalığı tanı kriterleri’dir. Bu kriterlere göre diğer sistemik hastalıkların yokluğunda, tekrarlayan oral aftları olan hastalarda (bir yılda en az üç kez) aşağıdaki klinik özelliklerden ikisi varsa Behçet hastalığı düşünülmelidir.

- Tekrarlayan genital aftlar (aftöz ülserasyon veya skarlaşma).
- Göz lezyonları (anterior veya posterior üveit, yarık lamba muayenesinde vitreus içindeki hücreler veya bir göz hastalıkları hekiminin gözlemlediği retina vaskülitisi dahil).

- Deri lezyonları (eritema nodozum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar veya Behçet hastalığı ile uyumlu akneiform nodüller dahil).
- Pozitif bir paterji testi. Paterji, genellikle ön kol üzerinde gerçekleştirilen 20 Gauge iğnenin deriye 5 mm eğik yerleştirilmesinden 24-48 saat sonra gelişen 2 mm veya daha büyük boyutlu bir papül ile tanımlanır.

Oral ülser ve bir kriter varlığında İnkomplet Behçet Hastalığı düşünülmelidir.

Behçet hastalığı için şüphe uyandırması gereken diğer sistemik belirtiler arasında; karakteristik merkezi sinir sistemi parankim bulgularını içeren nörolojik hastalık, vasküler hastalık -özellikle pulmoner arter anevrizmaları- Budd-Chiari hastalığı, serebral venöz tromboz ve cilt yaralanmalarında ortaya çıkan paterji reaksiyonu benzeri lezyonlar bulunur.

Ayırıcı Tanı

Behçet hastalığının ayırıcı tanısında ön planda mukokütanöz bulguların olduğu hastalık grupları bulunur. Oral aftlarla seyreden viral (HSV, Coxaki, EBV, CMV), bakteriyel, fungal enfeksiyöz nedenler ve travmatik oral ülserler düşünülmelidir. Travmatik ülserler, genellikle kesici dişlerle veya yanlış fırçalamaya bağlı oluşabilirler.

Bu lezyonlar akut ağrı ile başlarlar, etrafında eritematöz halo ile çevrili ortası beyaz ya da sarı renkli bir alan mevcuttur. Sık görülen rekürren aftöz stomatit ise genellikle 10-14 gün arası sürer ve boyut 1 cm altında ise skar bırakmadan iyileşirler. İlaç erüpsiyonları ve Steven Johnson hastalığı genelde çok yaygın tutulumu olan ve akut gelişen durumlar olması sebebiyle Behçet hastalığından ayrılırlar. Ayrıca Steven Johnson sendromunda tekrarlayan üveit ataları yoktur ve göz tutulumu kornealdır.

Behçet hastalığında üveit ayırıcı tanısında, üveitin enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan sebepleri düşünülmelidir. Bilateral tutulum ve retinal vaskülitin eşlik ettiği tekrarlayan panüveit atakları Behçet hastalığını düşündürmelidir.

Gastrointestinal sistem tutulumunda inflamatuvar bağırsak hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Behçet hastalığında gözlenen ülserler daha çok ileumda ve zimba deliği gibidir, crohn hastalığında ise longitudinal olma eğiliminde olan ülserler görülür.

Tromboz ile başvuran hastalarda trombozun kalıtsal veya yapısal nedenleri düşünülmelidir. Romatolojik açıdan düşünülmesi gereken diğer bir romatolojik hastalık Anti-fosfalipid antikor sendromu (AFAS) trombozla seyreden düşünülmesi gereken diğer bir romatolojik hastalıktır. Bu hastalıkta AFAS antikorlarının pozitifliği beklenir. Behçet hastalığında her boyutta arterlerin tutulabilmesi ve beraberinde venöz tutulum olması Behçet hastalığını düşündürmelidir.

Behçet hastalığı nadiren çocukluk çağında tekrarlayan ateş atakları ile seyredebileceği için diğer otoinflamatuvar ateş sendromları da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Tedavi

Behçet hastalığının tedavisinde EULAR'ın ("European League Against Rheumatism") 2008 yılında yayımlanan Behçet hastalığı tedavi önerileri tüm dünyada kabul görmüştür. Behçet hastalığına yönelik mevcut tedavi verilerinin neredeyse tamamı yetişkin hastalardaki çalışmalardan elde edilmiştir.

Oral ve genital ülserlerin akut tedavisinde lokal steroid kullanımı önerilmektedir. Uzun süreli izlemde kolşisin kullanımının oral ve genital ülser sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Erişkin hastalarda kullanılan oral fosfodiesteraz-4 inhibitörü *apremilast* ile aktif mukokütanöz lezyonlar için umut verici ve çok iyi sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmalarda Etanarsept tedavisinin oral ülserleri ve nodüler papülopüstüler lezyonları geçirmede oldukça etkili olduğu gösterilmiştir.. Zor ve inatçı vakalarda anti- TNF (infliksimab) tedavisi oldukça etkilidir. Kolşisin eritema nodosum lezyonları için de etkili bulunmuştur.

Behçet hastalığı üveitinin tedavisinde ilk olarak azatiyopürin (AZA) 2 mg/kg/gün dozunda kullanılmalıdır. Göz arka kamara tutulumu varsa AZA tedavisine ek olarak steroid tedavisi de önerilmektedir. Dirençli üveti olan çocuklarda sık kullanılan ajanlar anti-TNF tedavisi (İnfliksimab) ve siklosporin-A dır. Adalimumab ve IFN- Alfa dirençli üveitte kullanılan diğer ilaçlardır.

Vasküler tutulumun tedavisinde immünsupresif tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Akut derin ven trombozu tedavisinde kortikosteroid, AZA, siklofosfamid veya siklosporin-A önerilmektedir. Süperior vena kava trombozu,

pulmoner arter anevrizması veya büyük arter anevrizması olan hastalarda kortikosteroid tedavisinin yanında aylık siklofosfamid tedavisi kullanılabilir. Cerrahi girişimler sonucunda anastomoz yerinde psödoanevrizmalar olduğu için acil durumlar haricinde açık cerrahi girişim yerine endovasküler girişim yapılması önerilmektedir.

Venöz trombozlar damar duvarındaki inflamasyondan kaynaklandığı için duvara sıkıca yapışık olurlar ve emboli artması beklenmez, bu yüzden antikoagülan tedavi önerilmemektedir. Özellikle pulmoner anevrizma varlığında antikoagülan ilaç kullanımı ile ölümcül kanamalar meydana gelebilir.

Gastrointestinal sistem tutulumu olan Behçet hastalarında kortikosteroid, AZA, TNF-alfa, talidomid kullanılması önerilir. Kolşisin kullanımı karın ağrısı ve ishale sebep olduğu için kullanım önerilmez. Talidomidin antiinflamatuar etkilerinin gösterilmesi ile diğer ilaçlara dirençli olan mukakütanöz ve GİS bulgularında başarılı sonuçlar alındığı görülmüştür.

Eklem tutulumu olan hastalarda kolşisin tedavisi genellikle yeterlidir.

Merkezi sinir sistemi tutulumunda ağır parankimal nöro-Behçet hastalığı bulguları olan hastalarda 3-7 gün intravenöz metilprednizolon verilmesi ve sonrasında 2-3 ay oral kortikosteroid kullanılması önerilir. Nüks ve progresyonu engellemek amacıyla haftalık metotreksat kullanımının etkili olduğunun gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Dirençli vakalarda aylık siklofosfamid tedavisi, AZA, IFN-alfa ve TNF-alfa tedavileri önerilmektedir. Dural sinus trombozu genellikle kısa süreli steroid tedavisine iyi yanıt vermektedir. Siklosporin– A ise nörolojik yan etki yapabildiği için nöro-Behçet hastalığında bulguları artırması sebebiyle kullanılmamaktadır.

Prognoz

Alevlenme ve iyileşme periyodları olan hastalıkta, tanıdan yıllar sonra ciddi komplikasyonlar görülebilir. Posterior üveit, körlükle sonuçlanabilir. Oroge-nital aftlara benzeyen gastrointestinal ülserler ilioçekal perforasyona sebep olabilir. Merkezi sinir sistemi tutulumu; sinus ven trombozu ve parankimal tutulum olarak görülür. Behçet hastalığının mortalitesi düşük olsa da, bağırsak perforasyonu ve merkezi sinir sistemi tutulumu olması, morbidite ve mortalite açısından risklidir.

Uzun dönem etkilenimler organ tutulumları ile ilgilidir. Genç yaş, erkek cinsiyet ve erken başlangıçlı hastalık kötü prognostik faktördür. Büyük damar tutulumu, özellikle pulmoner arter anevrizmasından kanama, mortalitenin en yaygın ve temel nedenidir. Son zamanlarda pulmoner arter anevrizması olan Behçet hastalarında, hastaların % 26' sı kortikosteroidler ve siklofosfamid veya azatiyopürin tedavisine rağmen başlangıçtan 7 yıl sonra ölmüştür.

KAYNAKLAR

1. Akbulut L, Gur G, Bodur H, Alli N, Borman P. Peripheral neuropathy in Behcet disease: an electroneurophysiological study. *Clinical Rheumatology* 2007; 26: 1240-1244.
2. Al-araji A, Kidd DP, Free R. Neuro-Behcet's disease: epidemiology , clinical characteristics and management. *Lancet Neurology* 2009; 8: 192-204.
3. Alpsoy E. Behçet's Disease: Treatment of Mucocutaneous Lesions. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 532-539.
4. Atasoy HT, Tunc OT, Emre U, et al. Peripheral nervous system involvement in patients with Behcet's disease. *Neurologist* 2007; 13: 225-230.
5. Batu ED, Sönmez HE, Sözeri B, Aviel BY, Bilginer Y, Özen S. The performance of different classification criteria in paediatric Behçet's disease. *Clin. Exp. Rheumatology* 2017; 35: 119-123.
6. Bennji SM, Preez LD, Griffith-Richards S, et al. Recurrent pulmonary aneurysms: Hughes-Stovin syndrome on the spectrum of Behçet disease. *Chest* 2017; 152: e99-103.
7. Boras VV, Savage NW. Recurrent aphthous ulcerative disease: presentation and management. *Australian Dental Journal* 2007; 52: 10-15.
8. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
9. Demir AG, Serdaroglu P, Taşçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: Evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999; 122: 2171-2182.
10. Demirkessen C, Tuzuner N, Mat C, et al. Clinicopathologic Evaluation of Nodular Cutaneous Lesions of Behçet Syndrome. *Am Journal of Clinical Pathology* 2001 ; 116: 341-346.
11. Farah S, Al-Shubaili A, Montaser A, et al. Behçet's Syndrome: A Report of 41 Patients With Emphasis on Neurological Manifestations. *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry* 1998; 64: 382-384.
12. Fei Y, Li X, Lin S, et al. Major vascular involvement in Behçet's disease: A retrospective study of 796 patients. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 845-852.

13. Hatemi G, Bahar H, Uysal S, et al. The Pustular Skin Lesions in Behcet's Syndrome Are Not Sterile. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1450-1452.
14. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Behçet's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 808-818.
15. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarica R, Hamuryudan V. One Year in Review 2019: Behçet's Syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37: 3-17.
16. Hatemi G, Yazıcı Y, Yazıcı H. Behcet's syndrome. *Rheumatic Disease Clinics* 2013; 39: 245-261.
17. Hedayatfar A. Behcet's disease : autoimmune or autoinflammatory ? *J Ophthalmic Vis Res.* 2013; 8: 291-293.
18. Isabelle KP, Shahram F, Darce-Bello M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 958-964.
19. Kim HA, Choi KW, Song WY. Arthropathy in Behçet's disease. *Scand. J. Rheumatology* 1997; 26: 125-129.
20. Kokturk A. Clinical and Pathological Manifestations with Differential Diagnosis in Behçet's Disease. *Pathology Research International* 2012; 2012: 1-9.
21. Kucukoglu R, Kose A, Kayabali M, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: A retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45: 919-921.
22. Leccese P, Yazici Y, Olivieri I. Behcet's syndrome in nonendemic regions. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29: 12-16.
23. Lee HS, Yoon HP, Park JS, Kim LD. MRI findings in neuro-Behcet's disease. *Clinical Radiology* 2001; 56: 485-494.
24. Matsuo T, Itami M, Nakagawa H, Nagayama M. The incidence and pathology of conjunctival ulceration in Behçet's syndrome. *British Journal of Ophthalmology* 2002; 86: 140-143.
25. Movasat A, Shahram F, Carreira EP, et al. Nailfold Capillaroscopy in Behçet's Disease, Analysis of 128 Patients. *Clinical Rheumatology* 2009; 28: 603-605.
26. Paut KI, Geisler I, Wechsler B, et al. Familial Aggregation in Behçet's Disease: High Frequency in Siblings and Parents of Pediatric Probands. *The Journal of Pediatrics* 1999; 135: 89-93.
27. Pu L, Li R, Xie J, et al. Characteristic echocardiographic manifestations of Behçet's disease. *Ultrasound Med Biology* 2018; 44: 825-830.
28. Seyahi E, Karaaslan H, Ugurlu S, Yazici H. Fever in Behcet ' s syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2013; 31: 64-67.
29. Seyahi EK, Fresco I, Seyahi N, et al. The Long-Term Mortality and Morbidity of Behçet Syndrome: A 2-decade Outcome Survey of 387 Patients Followed at a Dedicated Center. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 60-76.

30. Sota J, Vitale A, Orlando I, et al. Auditory involvement in Behcet's disease: Relationship with demographic, clinical and therapeutic characteristics. *Clinical Rheumatology* 2017; 36: 445-449.
31. Tan SY, Poole PS. Hulusi Behçet (1889–1948): Passion for dermatology. *Singapore Med J* 2016; 57: 408-409.
32. Uluduz D, Kürtüncü M, Yapıcı Z, et al. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behcet disease. *Neurology* 2011; 77: 1900-1905.
33. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in Behcet disease: A cumulative analysis. *Chest* 2005; 127: 2243-2253.
34. Valenti S, Gallizzi R, De vivo D, Romano C. Intestinal Behçet and Crohn's disease: two sides of the same coin. *Pediatric Rheumatology* 2017; 15: 1-8.
35. Wang H, Guo X, Tian Z, et al. Intracardiac Thrombus in patients with Behcet's disease: clinical correlates, imaging features, and outcome: A retrospective, single-center experience. *Clinical Rheumatology* 2016; 35: 2501-2507.
36. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet ' s syndrome : Disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat. Clin. Pract. Rheumatology* 2007; 3: 148–155.
37. Zamir E, Bodaghi B, Tutkun TI, et al. Conjunctival ulcers in Behcet's disease. *Ophthalmology* 2003; 110: 1137-1141.
38. Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Marcomichelakis N, et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behcet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 19-26.