

# OTOİNFLAMATUVAR HASTALIKLAR VE TEDAVİSİ

Prof.Dr. Göksal Keskin

2016-2017

Kısaltılmış ismi	Açık ismi (İngilizce)	Açık ismi (Türkçe)
FMF	Familial Mediterranean Fever	Ailevi Akdeniz Ateşi
TRAPS	TNF receptor-associated periodic syndrome	TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom
HIDS	Hyperimmunoglobulinemia D syndrome with periodic fever	Periyodik ateşle seyreden Hiper İmmünglobulin D sendromu
CAPS-FCAS	Cryopyrin associated periodic syndrome - Familial cold autoinflammatory syndrome	Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom - Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom
CAPS-MWS	Cryopyrin associated periodic syndrome - Muckle-Wells Syndrome	Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom - Muckle-Wells sendrom
CAPS-NOMID	Cryopyrin associated periodic syndrome - Neonatal Onset Multisystem inflammatory disease	Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom - Neonatal başlangıçlı Multisistem inflamatuvar hastalık
DIRA	Deficiency of Interleukin-1 receptor antagonist	İnterlökin-1 antagonisti yetmezliği
PGA	Pediatric granulomatous arthritis	Çocukluk granulomatoz aritri
PAPA SYNDROME	Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome	Pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne sendromu
MAJEED SYNDROME	Majeed syndrome	Majeed sendromu
FCAS2	Familial cold autoinflammatory syndrome 2	Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom-2
PRAAS	Proteasome-associated autoinflammatory syndromes	Proteazom ilişkili otoinflamatuvar sendromlar
DITRA	Deficiency of interleukin 36 receptor antagonist	İnterlökin 36 reseptör antagonisti yetmezliği
CAMPS	CARD 14-mediated psoriasis	CARD 14 aracılı psöriazis
EO-IBD	Early-onset inflammatory bowel disease	Erken başlangıçlı inflamatuvar barsak hastalığı

# OTOİNFLAMATUVAR HASTALIKLAR: SINIFLAMA

- Ailevi akdeniz ateşi (AAA) hariç çok nadir görülen hastalıklardandır.
  - Tek gen defektine bağlı monogenik hastalıklardır
  - İlk tespit edilen 1997 yılında MEFV geninde otozomal resesif mutasyon saptanan AAA'dır
  - 1999 yılında otozomal dominant mutasyonlu TNFRSF1A tesbit edilmiştir.
  - Bugün, bu hastalıkların sayısı 15
-

- Bu hastalıklarda en önemli patolojik olay doğal immünitedeki defektir
  - Tanı klinik bulgulara dayanır ve genetik testin olumlu çıkması ile teyit edilir.
  - Genelde belirtileri çocukluk çağında başlar
  - Hastalık belirtileri tipik herhangi bir enfeksiyon hastalığına çok benzer
  - Ancak inflamatuvar lezyonlarda sorumlu mikroorganizma tesbit edilemez
  - Hastalıklar, kendilerini klinik aktivasyon ve remisyonlarla gösterir.
  - En önemli bulgu ateş periyodlarının olmasıdır
-

- Bu hastalıklardan bir kısmı IL-1 oluşumu ve salınımını etkileyen lokustaki tek gen mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar
  - Hastalıkların hepsinde erken tanı önemlidir.
  - Çünkü, bu hastalıklarda AA tipi amiloidozis gelişme riski vardır ve erken tedavi ile önlenabilir.
  - Günümüzde önemli ilerlemeler olmasına rağmen, halen tanı ve tedavide güçlükler devam etmektedir.
  - Ülkemizde de rastlanan ve giderek daha çok tanı alan bu hastalıklarda tedaviler, hastalığa ve hastaya göre değişebilmektedir.
-

# FMF: TARİHÇE

- ilk kez 1908 yılında 16 yaşında Yahudi bir genc kızda tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositoz görülmesi ile “olağandışı tekrarlayan peritonit “
- 1958 yılında otozomal resesif kalıtımı olması,
- Akdeniz kökenli olanlarda daha sık görülmesi nedeniyle bu hastalığa “Familial Mediterranean Fever” ismi verilmiştir.
- Kolşisin tedavisinin atakları ve amiloidozu önlediği saptanmış
- 1997 yılında Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)’dan sorumlu gen, 16. kromozomun kısa kolunda klonlanmıştır.

# EPİDEMİYOLOJİ

- AAA, Yahudi, Ermeni, Türk ve Araplarda daha sık görülür.
  - Prevelans oranı 1:200 ve 1:1000 arasında
  - Yahudilerinde amiloidoz daha sık görülür (%60)
  - AAA insidansı her iki cinsiyette benzer
  - Hastaların %30-50'sinde aile öyküsü pozitif var
-

# ETYOPATOGENEZ-1

- Genetik defektler: Otozomal resesif geçiş. M694V en sık defekt
  - Çevresel faktörler
  - Pyrin-marenosttrin: MEFV geni tarafından kodlanır. Pyrin normalde inflamasyonu baskılar
  - Defektif pyrin kaspaz 1 ve 5 i aktive eder. IL-1 beta ve NF-kappa B aktifleşir
  -
-



# ETİYOPATOGENEZ-2

- Ateş oluşmasında endojen pirojen olarak bilinen interlökin (IL)-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , Tümör Nekrozis Faktör (TNF)- $\alpha$ , TNF- $\beta$  ve IL-6 rol alır.
  - IL-1 $\beta$ , başlangıçta 31 k Da moleküler ağırlığında inaktif prekürsor olarak sentez edilir (pro-IL-1 $\beta$ ).
  - Kaspaz-1, dönüştürücü enzim olarak bilinir ve IL-1 $\beta$ 'i aktif formuna dönüştürür
  - Devam eden inflamasyon, serum amiloid A(SAA) protein artışı ile ilişkilidir.
-

# KLİNİK

- Ateş
  - Karın ağrısı
  - Plörit, perikardit
  - Artrit
  - Erizipel benzeri lezyonlar
  - Amiloidoz ve böbrek tutulumu
  - HM, splenomegali
  - Myopati, Vaskülit
  - Başlangıçta sık yaş ilerledikçe daha hafif ataklar
-

# TANI

- -Klinik bulgular
  - Laboratuvar desteđi
    - Sedim yüksek
    - CRP yüksek
    - Lökositoz
    - Fibrinojen yüksek
  - Genetik analiz
-

**TABLO 1: Genişletilmiş tel-hashomer kriterleri.<sup>68</sup>**

<b>Majör Kriterler</b>	<b>Minör Kriterler</b>	<b>Destekleyici Kriterler</b>
Tipik atak	Tam olmayan ataklar, bir veya daha fazla bölgeyi tutabilen	1) Ailede AAA öyküsü 2) Uygun etnik grup
1) Peritonit	1) Karın ağrısı	3) Şikayetlerin başladığında 20 yaşında küçük olmak
2) Plörit (unilateral) veya perikardit	2) Göğüs ağrısı	4) Atakların yatak istirahati gerektirecek kadar ağır olması
3) Monoartrit (Kalça, diz, ayak bileği)	3) Eklem tutulumu	5) Atakların kendiliğinden geçmesi
4) Ateş	4) Egzersiz sonrası bacak ağrısı 5) Kolşisine yanıt olması	6) Ataklar arasının semptomsuz olması 7) Geçici inflamatuvar cevabın gösterilmesi 8) Proteinüri veya hematürinin epizodik varlığı 9) Sonuçsuz laparotomi girişimi veya beyaz apendiksin alınması 10) Ebeveynlerin akraba olması

Tanı için:  $\geq 1$  majör kriter veya  $\geq 2$  minör kriter veya 1 minör+5 destekleyici kriter veya 1 minör+ ilk 5 destekleyici kriterden  $\geq 4$  olması gerekir.

# TEDAVİ

- Kolşisin
  - IV kolşisin
  - İnterlökin-1 inhibitörleri
    - anakinra (recombinant IL-1 reseptör inhibitoru), canakinumab (monoklonal anti-IL-1 $\beta$  antikoru)
    - rilonacept (IL-1'in reseptör füzyon proteini)
  - İnterferon- $\alpha$
  - Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)
  - Steroidler
  - Anti-TNF ajanlar
  - Eprodisat
  - Azotiopirin
-

# Hiperimmünglobulin D Sendromu veya Mevalonat Kinaz İlişkili Periyodik Ateş (MKE)

- Hastalarda
  - tekrarlayan ateş nöbetleri
  - baş ağrısı,
  - şiddetli karın ağrısı,
  - yaygın lenf nodları,
  - artrit,
  - deęişken deri döküntüleri,
  - hepatosplenomegali,
  - oral ve genital ülserler
  - serum IgD düzeylerinde artma
- MKE kesin prevalansı bilinmemektedir
- Yüksek IgD düzeyleri başlangıçta bu bozukluğun kesin tanısı olarak kabul edildi.

# İMMÜNGLOBULİN D

- Serum IgD düzeyleri çocukluk boyunca artar, yetişkinlikte düşer.
  - IgD B hücrelerinin yüzeyinden salgılanır
  - B hücresi hafıza ve toleransını korumada da rol oynar.
-

- MKE'de isoprenoid biyosentezi bozular ve otoinflamasyona neden olur.
  - Enzim eksikliğinin yüzdesi hastalığın Őiddetini belirler.
  - Ciddi eksikliklerde
    - ciddi biliŐsel bozukluk,
    - İlerleyici ataksi,
    - katarakt,
    - gelişme geriliđi,
    - idrarda mevalonik asidüri
  - MVK insan geni 12. kromozon uzun kolunda (12q24) yer almaktadır.
-



# PATOGENEZ

- İsoprenoid yolu
  - Kolesterol,
  - safra asitleri,
  - steroid hormonları,
  - koenzim Q

dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik olarak aktif moleküllerin oluşumuna yol acar.

---

# KLİNİK

- En sık bebeklik çağında, sık tekrarlayan ateş ataklarında şüphelenilir.
  - Ateş antibiyotiklere yanıt vermez
  - Ani olarak ortaya çıkar ve viral enfeksiyonlar, travma ya da cerrahi müdahaleler, duygusal stres ile tetiklenebilir.
  - Her atak iki- yedi gün sürebilir.
  - Ergenlik ve yetişkinlik döneminde hastalığın epizotları daha az şiddetlidir
  - Epizotların sayısı yaşla birlikte azalmasına rağmen, hastaların yarısından fazlası yetişkinlik döneminde yılda 6'dan fazla atak yaşamaktadır.
-

- En sık klinik belirtisi ishal/kusma ile karakterize karın ağrısıdır.
  - Nonspesifik kolit, (akut ya da kronik gastrointestinal kanama şeklinde)
  - Sinirlilik ve baş ağrısı
  - Hepato-splenomegali,
  - Büyük servikal, aksiller ve intraabdominal lenf nodları
  - Yaygın nonspesifik makulopapuler döküntüler (vaskülitle karışabilir)
  - Ateşli dönemlerde oral ya da genital aftöz ülserler
-

- Enzim defektinin yüksek olduğu olgularda parakeratoz gibi ağır kronik deri bozuklukları
- Ateşli ataklar sırasında eklem ve kas semptomları görülebilir.
- Bazan kresentik glomerulonefrite bağlı kronik böbrek yetmezliği
- İnflamatuvar ataklar sırasında
  - üveit,
  - konjonktivit,
  - keratopati
  - retina distrofisi

oküler semptomlar bildirilmiştir.

---

# TANI

- Genelde kesin tanı koymakta gecikilir
  - Ateşli ataklar sırasında CRP, ESR, SAA ve fibrinojen düzeylerinde artış ve nötrofil ağırlıklı lökositoz görülür.
  - Geçmişte, ateş atakları sırasında serum IgD (100 IU/mL üzerinde) düzey artışı HIDS'in kesin tanısı olarak kabul edilirdi.
  - Serum IgA ve mevalonik asidin idrarda artışı ateşli dönemlerde görülmektedir
  - Mevalonat kinaz aktivitesi testi ve tüm MVK geninin genetik analizi yapılmalıdır.
  - Genetik analiz serum IgD normal olsa bile yapılmalıdır.
  - MKE tanısı ateşli dönemlerinde hem MVK allellerinde mutasyon hem de idrarda mevalonik asitin yüksek atılımına dayalı olmalıdır.
-

# AYIRICI TANI

- İdiyopatik sistemik juvenil artrit,
  - Tümör nekroz faktör reseptörü ilişkili periyodik sendrom,
  - Ailevi Akdeniz ateşi,
  - Periyodik ateş oral aftöz farenjit servikal adenopati (PFAPA) sendromu,
  - Romatizmal ateş
  - Behçet hastalığı
  - Gerçek enfeksiyonların ayırt edilmesi gerekir (prokalsitonin 2 ng/ml'den az CRP düzeyleri çok yüksek ise herhangi bir bakteriyel enfeksiyonun olmadığı şeklinde)
-

# TEDAVİ

- NSAİİ'ler
  - Kortikosteroidler,
  - Anakinra (recombinant IL-1 reseptor antagonisti),
  - Canakinumab (IL-1 $\beta$ 'ları hedef alan insan monoklonal antikoru),
  - Etanersept (TNF- $\alpha$  antagonistleri),
  - Tocilizumab (IL-6 reseptörlerine karşı antikor)
  - Kolşisin
  - Simvastatin (HMG-CoA redüktazı inh eder) izoprenoid yolunu düzelterek mevalonik asidi azaltır
  - Allojenik kök hücre nakli
-

# Monogenik IL-1 Yolu Mutasyonlu Sendromlar; Tanı ve Tedavileri (CAPS-FCAS ve CAPS-MWS)

- **A. Criyopirin ilişkili periyodik sendromlar** (Cryopyrin Associated Periodic Syndrome) (CAPS) klinik olarak şiddetleri farklı üç hastalıktan oluşmaktadır.
  - Ailevi Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom-1(Familial Cold Autoinflammatory Syndrome) (FCAS-1),
  - Muckle-Wells Sendromu (MWS)
  - Yenidoğan Başlangıçlı Multisistem İnflamatuvar Hastalık (NOMID)/Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz ve Artiküler Sendromu (CINCA)
- **B. FCAS-2**



- Kinik bulguların şiddeti açısından birbirinden farklılık göstermekte
  - CAPS'lar nadir görülür (<1:1.000.000),
  - Tanı, klinik bulgular temelinde yapılmalı, otoimmün, enfeksiyöz hastalıklar ve maligniteler ekarte edilmelidir.
  - Laboratuvar bulguları ile birlikte genetik testler doğru tanıya ulaştırır.
-

# KLİNİK BULGULAR

- Ailevi Soğuk Otoinflamatuar Sendrom (Familial Cold Autoinflammatory Syndrom)(FCAS), ailesel soğuk ürtiker ve CAPS-1 olarak da bilinmektedir
- CAPS'ların en hafif formudur.
- Ataklar yaşamın ilk birkaç ayı içerisinde başlamaktadır.
- Hastalık soğuğa maruziyet sonrasında
  - ürtiker benzeri döküntü,
  - ateş,
  - baş ağrısı,
  - artralji, artrit
  - konjuktival hiperemi ile karakterizedir.
- Atakların şiddet ve süresi, soğuğa maruz kalma süresine bağlı değişebilir.
- Çoğu atak genellikle 24 saat içerisinde geçer

- Soğuğa maruziyet sonrası atakların nasıl ortaya çıktığı bilinmemektedir.
  - Tipik ürtikerin aksine, CAPS'da döküntüler genellikle kaşıntılı değildir, anjiödem eşlik etmez,
  - Antihistaminik ilaçlara yanıt vermez ve sistemik inflamasyon bulgularına eşlik eder.
  - Amiloidoz, ciddi ve geç bir komplikasyondur
  - **Muckle-Wells Sendromu (MWS)**, erken infantil ve bazen adölesan döneminde başlayan orta şiddetli formdaki CAPS'tır.
  - Klinik bulgular FCAS-1'e benzemektedir.
  - Atak sırasında ateş genellikle hafif (genellikle <38 C) olup 12-36 saat içerisinde kaybolmaktadır
-

- Ürtiker-benzeri lezyonlar, oral ülserasyon, çomak parmak, periungual eritem ve el sırtında gottron papullerine benzer lezyonlar olabilir.
  - Klinik olarak önemli bulgusu hastaların 2/3'ünde görülen ve genellikle 2. dekatta ortaya çıkan sensorinoral işitme kaybıdır.
  - Proteinüri, periferik nöropati ve böbrek yetmezliğine yol açan AA tipi amiloidoz da FCAS'a oranla MWS'de siktir.
-

# TANI İÇİN İPUÇLARI

- CAPS grubu hastalıklar için soğğun (bazen enfeksiyon, travma) tetiklediği ataklar,
    - ürtikeryal döküntü,
    - kas-iskelet sistemi bulguları,
    - konjuktivit,
    - progresif sağırılık,
    - amiloidoz,
    - etnik köken yada ailede benzer özellikte bireylerin bulunması, klinisyenleri tanıya yaklaştıran önemli ipuçlardır.
  - Otozomal dominant geçişi olan CAPS'lar için aile öyküsünün sorgulanması önemlidir.
  - Hastalıkların yaşamın ilk birkaç ayı, erken infantil ve bazen adolesan çağda görülmesi tanıda yardımcıdır.
-

# LABORATUVAR BULGULARI

- CAPS için spesifik değildir ve sistemik inflamasyonu göstermektedir.
  - Atak sırasında sedim, CRP, SAA, fibrinojen düzeyleri yükselir
  - Açıklanamayan inflamatuvar belirteç yüksekliğinde ayırıcı tanıda OİH'lar akla gelmelidir.
  - Proteinüri durumunda, nefrotik sendrom ve CAPS'lerde amiloidoz açısından dikkatli olunmalıdır.
  - CAPS'larda IL-1 tedavisine yanıt ta önemli biomarker olarak değerlendirilmektedir.
-

# GENETİK TESTLER

- CAPS'te görülen mutasyonların çoğu, kromozom 1 deki NLRP3 genindedir.
  - Mutasyonlar sonucu artan kaspaz-1 aktivitesi ve IL-1  $1\beta$ 'in aşırı ekspresyonu semptomların meydana gelmesini sağlamaktadır.
  - Genetik testler klinik tanının yerini almamakla birlikte hastalık şüphesi olanlarda tanıyı desteklemek amacıyla kullanılabilir.
-

- Sonuç olarak, CAPS tanısında
  - Tam bir klinik muayene,
  - Ayrıntılı öykü,
  - Aile öyküsü,
  - Etnik köken sorgulanmalı,
  - Atak sırasında artan akut faz yanıtı önemli
-



# TEDAVİ

- Bircok anti-inflamatuvar ilaç ve immünsüpresif ajanlar CAPS'lı hastalarda semptomları kontrol altına almak için denenmiştir.
    - Metotreksat,
    - Siklosporin,
    - Azatioprin,
    - Siklofosfamid
    - Tümör nekroz faktor alfa blokerleri
    - Yüksek doz kortikosteroidler
  - SONUÇ: **başarısız**
-

# IL-1 BLOKERLERİ

- CAPS hastalar için IL-1'i hedefleyen ajanların klinik semptom ve atakları azaltmada, sistemik inflamasyonu azaltarak sekonder amiloidozun önlenmesinde etkilidir
  - Anakinra
  - **Rilonacept**: IL-1 reseptörün ekstrasellüler domaini (IL-1-R1 ve IL-1RAcP) ile IgG1'in Fc kısmını içeren dimerik füzyon proteindir.
  - **Kanakinumab**: anti-IL-1 $\beta$  human monoklonal antikor
  - **Kaspaz-1 inhibitörleri**: VX-765
  - **NF-KB inhibisyonu**
-

# Ailevi Soğuk Otoinflamatuar Sendrom-2(FCAS-2); Tanı ve Tedavisi

- Kryopirin ilişkili periyodik sendromdur.
- Kryopirin proteinini kodlayan NLRP12 genindeki mutasyona bağlıdır
- Kryopyrin, aktif caspase-1 aracılığıyla pro IL-1 $\beta$  ve pro IL-18'in biyolojik olarak aktif formuna dönüşümünü sağlar.
- Potent bir proinflamatuar sitokin olan IL-1 $\beta$ 'nin üretimi kontrolden çıkar

# KLİNİK BELİRTİLER

- Ailevi soğuk otoinflamatuar sendrom 1 ile benzer klinik bulgulara sahiptir
  - Klinik belirtiler yaşamın ilk günlerinde veya 20 yaşından sonra da başlayabilir.
-

# TANI VE LABORATUAR BULGULARI

- Ataklar sırasında ESR, CRP gibi akut faz reaktanları yükselir.
  - Ailevi soğuk otoinflamatuar sendrom ile uyumlu klinik belirtileri olan şüpheli hastalarda NLRP12 gen mutasyonunun belirlenmesi tanıda yardımcı olabilir.
-

# TEDAVİ

- Soğuk maruziyetinin önlenmesi semptomlarını iyileştirir.
  - NSAİ
  - Steroidler
  - Kış aylarında profilaktik antihistaminik ve oral steroid kullanımı
  - Kolşisin tedavisine yanıt yok
  - Anakinra
-

# TNF-Reseptörü ile İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS) Tanı ve Tedavisi

- ilk defa 1982 yılında bildirilmiştir.
  - Daha önce İrlanda ve İskoçyalılarda görüldüğü için 'familyal Hibernian ateş' diye adlandırılmış
  - TRAPS, otozomal dominant geçişli, otoinflamatuar bir multisistem hastalığıdır.
  - TNFRSF1A, (12p13) kromozom bölgesinde, mutasyonlar sonucu meydana gelir.
-

# KLİNİK BULGULAR

- 5-6 haftada bir, beş gün ve sıklıkla iki haftadan çok süren ateş periyodları tipiktir.
- Fiziksel veya emosyonel stres, fiziksel travma ve hormonal değişiklikler ağrı nöbetlerini tetikler.
- Gebelikte semptomlar düzelebilir.
- Plöritik göğüs ağrısı ve şiddetli karın ağrısı ve/veya peritonit tablosu görülebilir.
- Perikardiyal tutulum daha az görülür.
- Skrotal ağrı seyrek olarak görülebilir.
- Artralji, artrit daha seyrekdir.



- TRAPS'i FMF'den ayıran en karakteristik bulgu; hemen hemen bütün hastalarda bir ara ortaya çıkan gezici miyalji ve eritemdir.
  - Tipik olarak lokalize bir alanda krampla beraber, kas ağrısı vardır.
  - Bu bölge palpasyonla sıcak ve ağrılıdır ve üzerindeki deride basınca solan eritem görülür.
  - Kas enzimleri yükselmez, MRI'da kas kompartmanlarında ve intramüsküler bölmelerde ödem görülür.
  - Gerçek miyozitten çok, monositik fasiitis miyaljiden sorumludur.
-

- G6z tutulumu, TRAPS'i FMF'den ayıran başka bir özelliktir.
  - Hastaların %80'inde konjunktivit, periorbital ödem ve ağrı görülür.
  - Nadiren iris iltihabı veya üveit görülebilir.
  - Sekonder (AA) amiloidozis bulguları bildirilmiştir
  - Primer olarak böbrek tutulur. Karaciğer, tiroid ve diğer organlar da tutulabilir.
-

## LABORATUVAR BULGULARI

- ESR, CRP yükselir.
  - Birçok hastada kronik hastalık anemisi, poliklonal hipergammaglobülinemi, düşük titrede IgM, IgG antikardiyolipin antikorlar görülebilir.
  - Otoantikorlar genellikle negatiftir.
  - Sekonder amiloidozisi olan hastalarda; proteinüri, böbrek yetmezliği ve tutulan organlara ait bulgular görülür.
-

# TANI

- Bakteriyel ve diğer enfeksiyöz ve neoplastik sebepler ekarte edildikten sonra TRAPS tanısı düşünölebilir.
  - Klinik bulgular
  - Uzun süren atak süreleri, deri döküntüsü, göz ve periorbital tutulum %80'den fazla hastada görülür.
  - Fokal miyaljiler neredeyse her hastada gözlenir.
  - Tanı; TNFR1 genindeki sık görölen mutasyonlar için genetik test yapılması ile teyit edilir.
-

## AYIRICI TANI

- Bakteriyel ve diğer enfeksiyöz ve neoplastik sebeplere bağlı tekrarlayan ateş
  - Nedeni bilinmeyen ateş
  - Bađ dokusu hastalıkları: SLE, Still hastalığı
  - Diğer otoinflamatuvar hastalıklar: TRAPS'de uzun süren ateş ayırt edici özelliktir.
  - FMF
  - HIDS
-

# TEDAVİ

- Tedavinin amacı semptomları kontrol etmek, atakların tekrarını önlemek, özellikle amiloidozis riskini azaltmaktır.
  - FMF'den farklı olarak TRAPS kolşisine zayıf cevap verir.
  - Yeni biyolojik antiinflamatuvar ajanlar hastalığı kontrolde kullanılır.
-

# ANTI-İNFLAMATUAR İLAÇLAR

- NSAIDs
  - Oral glikokortikoid (prednizon) 1 mg/kg' 7-10 gün sonra kesilir.
  - Anti-TNF tedavisi:
    - Anakinra
    - Canakinumab
-

# IL-36 Reseptör Antagonisti Yetmezliği (DITRA); Tanı ve Tedavisi

- Yaygın püstüler psöriazis, deride IL-1 ailesi proteinlerin aşırı ekspresyonu ve bu proteinleri aktive eden sinyal yolağının inhibe edilmemesi sonucu ortaya çıkan otoinflamatuar bir hastalıktır.
- Yüksek ateşle birlikte diffüz eritematöz, püstüler döküntü, halsizlik ve organ tutulumu ile karakterize ani başlayan alevlenmeler ile seyreder.
- IL-36Ra kodlayan gende homozigot mutasyon tespit edilmiştir.
- Bu, IL-1 ailesine ait her üç sitokininde (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 gama) antagonisitidir.
- Bu sitokinler bir çok proinflamatuar sinyal yolaklarını aktive ederler.



# KLİNİK

- Ateş, CRP artışı ve lökositoz birlikte dissemine püstüllerle, yaygın pullu eritemli tekrarlayan ataklarla karakterizedir.
  - **TEDAVİ**
  - Bu hastalık için kesin tedavi henüz bilinmemektedir.
  - Anakinra (anti-IL-1)
  - Lokal steroid
  - Sistemik steroid
-

# Piyojenik Steril Artrit, Piyoderma Gangrenozum, Akne (PAPA) Sendromu

- PAPA sendromu otozomal dominant kalımlı, otoinflamatuar bir hastalıktır.
  - Dirsek, diz ve ayak bileğinde oligoartiküler, destrüktif artrit ile göstermektedir.
  - Artrit en sık görülen bulgudur.
  - Spontan veya küçük bir travma sonrasında ortaya çıkmaktadır.
  - Sinoviyal sıvının nötrofilden zengin olması septik artrit ile benzerlik göstermektedir.
  - Fakat sinoviyal sıvı kültürlerinde üreme tespit edilememektedir.
-

- Kistik akneler alın, yanak, burun ve çenede bulunmaktadır ve komedon şeklindedir.
  - Puberte ile birlikte hastaların cilt bulguları daha ön plana geçmektedir.
  - Piyoderma gangrenozum genellikle alt ekstremitelere, travma veya cerrahi alanlarda görülen, günler içerisinde ortaya çıkan, ağrılı, papülopüstüller cilt lezyonlarıdır.
  - Cilt kültürlerinde bakteri üremez
-

# GENETİK

- Otozomal dominant geçişli
  - 15. kromozomdaki proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1) genini etkileyen bir mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır.
  - PSTPIP1: T hücre aktivasyonunu, sitoskeletal organizasyon ve interlökin 1-beta (IL-1 $\beta$ ) aktivitesini düzenler
  - IL-1 aktivitesindeki değişiklik otoantikor üretimi olmadan, inflamatuvar bir hastalığın aktifleşmesine neden olmaktadır.
-

# AYIRICI TANI

- Steril piyojenik artrit atakları septik artrit ile karışmaktadır.
  - Piyoderma gangrenozum
    - inflamatuvar barsak hastalığı ( Crohn) seyrinde
    - Romatoid artrit,
    - Behçet hastalığı,
    - Spondiloartropati ve juvenil artritler
    - Kronik aktif hepatit,
    - Hepatit C,
    - Primer bilier siroz,
    - lösemi, lenfoma,
    - Monoklonal gammopatiler,
    - Sistemik lupus eritamatozus,
    - Vaskülitler
-

# TANI

- Bir laboratuvar testi yoktur.
  - Tanı klinik olarak konulmaktadır.
  - Otozomal dominant kalıtım gösterdiği için aile hikayesi
  - ESR ve CRP yüksek
  - Hastalarda PSTPIP1 mutasyonunun saptanması PAPA sendromu tanısını koydurmaktadır.
-

# TEDAVİ

- Kesin bir tedavi seçeneđi yoktur.
  - Steroidler
  - Takrolimus, siklosporin
  - Sulfasalazin ve leflunomid tedavi ile remisyon sağlanmıştır.
  - Anakinra
  - Anti TNF tedavileri
-