

## CASE REPORT

### تب فامیلی مدیترانه در یک دوقلو و بیماری بهجت در مادر آنها

دکتر محمد باقر اولیاء<sup>۱</sup> ، دکتر غلامحسین علیشیری<sup>۲</sup> ، امیر بهرامی احمدی<sup>۳</sup> ، دکتر جواد شاکری<sup>۴</sup>

#### چکیده

تب مدیترانه فامیلی یک بیماری ارثی است که با تب و درد شکم های دوره‌ای مشخص می‌شود. از طرفی بیماری بهجت یک بیماری وابسته به سیستم ایمنی است که با آفت‌های راجعه دهانی ، ضایعات چشمی و درگیری ارگانهای مختلف بروز می‌کند. همراهی این دو بیماری یک وضعیت نادر بوده که ما در این مقاله به تجمع فامیلی تب مدیترانه فامیلی در دو قلوها و بیماری بهجت در مادر آنها خواهیم پرداخت.

**واژه‌های کلیدی:** تب مدیترانه فامیلی ، بیماری بهجت ، تجمع فامیلی

#### مقدمه

تب مدیترانه‌ای خانوادگی (Familial Mediterranean Fever) یک بیماری اتوزومال مغلوب بوده که با حملات عودکننده و التهاب غشاهای serous مشخص می‌شود. در سال ۱۹۵۴ Heller و همکارانش تابلوی کلینیکی و معیارهای تشخیصی این بیماری و همچنین خواص ژنتیکی و محدودیت‌های نژادی و سندرم مفصلی ایجاد شده توسط این بیماری را شرح دادند و آن را تب مدیترانه‌ای خانوادگی نامیدند<sup>(۱)</sup>. بالاترین شیوع این بیماری در اقوام ارمنی، ترک، یهودی

سفرادیک و ایتالیایی رخ داده و به ندرت در بین مردم شمال اروپا ، سیاهان، چینی‌ها و هندی‌ها دیده می‌شود<sup>(۲)</sup>. فرم اتوزومال مغلوب هم برای توارث این بیماری گزارش شده است<sup>(۳)</sup>. نشانه اصلی این بیماری حملات دردناک و تب‌دار است که با افزایش قابل توجه حرارت بدن و التهاب حاد پریتونئوم ، سینوویوم و یا پلور همراه است. طول دوره این حملات کوتاه بوده و در بین این دوره‌ها بیمار احساس ناخوشایندی ندارد. در ۹۰٪ بیماران حملات شکمی رخ داده و در هنگام حمله درجه حرارت بدن به ۳۹-۴۰°C رسیده و درد در تمام شکم انتشار می‌یابد. در این بیماران گاردینگ، ریباند تندرئس، رژیدیتی و دیستانسیون در شکم به وجود آمده و حرکات پرستالسیسم نیز مختل می‌گردد. دومین درگیری شایع در حملات این بیماری آرتریت است که ۷۵٪ بیماران را درگیر می‌سازد. این آرتریت بیشتر در مفاصل اندام تحتانی بوده و به دو فرم کوتاه مدت

۱-۲- استادیار گروه بیماریهای داخلی - فوق تخصص روماتولوژی

۳- دانشجوی پزشکی

۴- پزشک عمومی

۱ و ۳- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

۲- دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله - تهران

(حاد و تحت حاد) و بلند مدت ایجاد می‌شود. در نوع کوتاه‌مدت درجه حرارت به  $39-40^{\circ}\text{C}$  می‌رسد و یک مفصل را درگیر ساخته و ۲۴ ساعت ادامه دارد. در مفصل درگیر درد، تورم، قرمزی و گرمی مشاهده می‌شود که البته حرارت آن در مقایسه با سایر مواردی که درگیری حاد مفصل می‌دهند کمتر است. در ۶٪ بیماران حملات بیش از یک ماه طول کشیده و فرم مزمن به خود گرفته و معمولاً در مفاصل زانو و هیپ گزارش می‌شود ولی بقیه مفاصل را هم می‌تواند درگیر سازد. با این وجود درگیری مفاصل Sternoclavicular و Temporomandibular به ندرت رخ می‌دهد. در این موارد مفصل دردناک و متورم بوده و به فرم یک مونوآرتریز مزمن در می‌آید اگر چه درد کاهش می‌یابد ولی محدودیت حرکات باقی مانده و در مدت ۲ هفته سریعاً آتروفی در عضلات اطراف مفصل ظاهر می‌شود و در برخی از موارد که هیپ درگیر می‌شود، می‌تواند باعث دفورمیتی در مفصل شود<sup>(۴)</sup>.

در ۴۵٪ بیماران درگیری پلور به صورت حملات یک طرفه قفسه سینه رخ می‌دهد. در این حملات تنفس دردناک شده و صداهای تنفسی نیز در سمت درگیر کاهش می‌یابد<sup>(۵،۱)</sup>. پورپورای هنوخ شوان لاین و واسکولیت PAN نیز در ۵٪ بیماران مشاهده شده است<sup>(۵)</sup>. می‌توان از پریکاردیت، اریکت، منژیت‌های آسپتیک عودکننده، فیبرومیالژیا و یوئیت دو طرفه نیز به عنوان دیگر علائم حاد این بیماری نام برد.

یافته‌های آزمایشگاهی در این بیماری بسیار غیراختصاصی است. فیبرینوژن، CRP، ESR افزایش یافته و مطالعه مایع حاصل از حفره‌های پریتون، پلور و سینوویوم نشان‌دهنده یک آگزودای غنی از فیبرین و لکوسیت بوده که از نظر کشت استریل می‌باشد. یافته‌های رادیولوژیک در حملات مزمن مفاصل اختصاصی نیست. در طول التهابات مزمن، استئوپروز در اطراف مفصل گرفتار بیش از آن مقداری است که از بیماری انتظار می‌رود. در برخی از موارد که مفصل هیپ درگیر شده است یک استئوکندروز موضعی در سر استخوان فمور این بیماران مشاهده شده و در بقیه موارد اسکروز و تنگ شدن فضای مفصلی رخ داده است. به طور کلی تشخیص این بیماری براساس تابلوی

بالینی تب همراه با سرزیت، آمیلوئیدوز، وجود سابقه خانوادگی و پاسخ به کلشی سین صورت می‌گیرد<sup>(۷،۶،۱)</sup>. در ابتدا برای کنترل این بیماری Gold Finger در سال ۱۹۷۲ درمان پیشگیرانه با کلشی سین را مطرح ساخت<sup>(۸)</sup> مقدار دارو بر اساس وزن بیمار و شدت بیماری تعیین شده و با مقدار ۱ میلی‌گرم در روز آغاز شده و می‌تواند در صورت عدم پاسخ‌دهی به ۱/۵ و یا حتی ۲ میلی‌گرم نیز برسد ولی اگر در این حالت نیز بهبود ایجاد نشد افزایش مقدار دارو دیگر موثر نخواهد بود عوارض جانبی کلشی سین نیز کم بوده و از شایعترین آنها می‌توان به اسهال و تهوع اشاره کرد که به راحتی قابل کنترل است. ایجاد حساسیت با افزایش پیشرونده مقدار دارو در بیماران مبتلا به ادم آتزیونورتیک، خونریزی از بینی و لکوپنی مشاهده می‌شود. سمیت جنینی در بیماران FMF که با مقدار بالای کلشی سین داخل وریدی درمان می‌شدند، گزارش شده است<sup>(۹)</sup>.

#### معرفی بیمار

خانواده‌ای که معرفی می‌شوند، ۳ برادر و یک خواهر هستند که دو نفر از برادران دو قلو می‌باشند. فامیل فوق از نظر نژادی ترک بوده و ازدواج فامیلی نداشتند. بیماری که به ما مراجعه نمود مرد ۲۷ ساله مجردی بود که از درد عضلات پشت ساق پا به دنبال فعالیت شاکمی بود. این درد با استراحت بهبودی داشت. به علت تورم مفاصل و با تشخیص روماتیسم حاد مفصلی از سنین نوجوانی به صورت ماهیانه تحت درمان پنی سیلین قرار داشته و در سابقه پزشکی دردهای شکم مکرر، تب و استفراغ و مدفوع شل گزارش گردید. علائم ادراری چشمی یا دهانی نداشت. وی چند بار قبل از مراجعه به علت درد شکم مورد آندوسکوپی، ERCP و اسفنکترتومی قرار گرفته بود. در سابقه فامیلی مادر وی مبتلا به بیماری بهجت می‌باشد که تحت درمان و کنترل بود (شکل ۱).

برادر بزرگتر آنها نیز به صورت دوره‌ای دچار درد مفاصل و آفت دهانی می‌شد. قل دیگر این بیمار نیز وضعیت مشابه داشته و از سال‌ها قبل به علت دردهای راجعه شکم مراجعات مکرر پزشکی داشته و با تشخیص‌های مختلف طبی و جراحی چند بار مورد آندوسکوپی، لاپاراتومی همراه با آپاندکتومی و در مرحله

آخر مورد کله‌سیستکتومی قرار گرفته است (شکل ۲).

در معاینه بیمار، علائم حیاتی، معاینات قلب و ریه‌ها طبیعی بوده و آکنه، حساسیت عضلات خلف ساق دو طرف و تورم و حساسیت مچ پای چپ با اریتم مختصر در ناحیه پشت پا ملاحظه گردید. سایر مفاصل نرمال بودند. قطر اندامها، پالس‌های شریانی، دهان و معاینات نورولوژیک طبیعی بود. اقدامات پاراکلینیک شامل گرافی ساده ستون فقرات و مطالعات الکترودیگنوستیک نرمال بود. در حمله آرتریت بیمار CRP مثبت ولی RF و ANA منفی داشت. همچنین تست‌های سرولوژیک بروسلوز نیز منفی بود. آزمایشات بیمار شامل CBC، تست‌های کبدی نرمال و HLA B5 منفی بود و بیمار با تشخیص FMF تحت درمان با کلشی سین قرار گرفت و از آن زمان تا کنون هیچکدام از برادران دچار حملات آرتریت یا درد شکم نگردیدند.

#### شکل (۱)

#### بحث

تشخیص بیماری FMF همیشه از مباحث بحث برانگیز در طب محسوب می‌شده است. تظاهرات اولیه متنوعی که بیماران مبتلا به FMF از خود بروز می‌دهند، دلیل پیچیدگی قابل ذکر در تشخیص این بیماری است. این بیماری به دلیل عوارض خاص خود که مهمترین آنها آمیلوئید می‌باشد، باید در اولین فرصت مورد تشخیص و درمان قرار گیرد. سایر عوارض بیماری عمدتاً ثانویه به تشخیص ناصحیح بیماری و عوارض ایاتروژنیک است مثل جراحی‌های بی‌مورد، اقدامات تشخیصی و درمانی بی‌مورد و پر هزینه برای بیمار مورد بحث تشخیص‌های زیر مطرح می‌گردد: تب حاد روماتیسمی (ARF) با توجه به وضعیت اپیزودیک بیماری به راحتی با FMF قابل اشتباه شدن است. لکن طرح مهاجر آرتریت و کمتر مطرح‌بودن درد شکم در این بیماری، تب حاد روماتیسمی را از FMF مجزا می‌سازد. مدت درگیری مفصلی در هر حمله معمولاً کمتر از یک هفته طول می‌کشد که مشابه فرم کلاسیک FMF است. درد عضلات ساق پا می‌تواند در اختلالات وریدی (DVT) رادیکولوپاتی و سایر مشکلات موضعی در ساق پا دیده شود. هر چند تا به حال کمتر با این تابلو در FMF آشنا بودیم ولی با مراجعه به موارد گزارش

#### شکل (۲)

شده FMF، مشخصاً به این مورد نیز اشاره شده است.

درد‌های رادیکولر با منشا دیسک یا عوامل مکانیکال نیز می‌توانند در تشخیص افتراقی بیماری قرار گیرند. لیکن دو طرفه بودن آنها و فقدان هر گونه شواهد بالینی و آزمایشگاهی درگیری ریشه اعصاب تا حد زیادی احتمال آن را ضعیف می‌کند.

لازم به ذکر است از معدود مواردی که آرتریت همراه با اریتم می‌تواند از تظاهرات آن باشد، هم بیماری تب حاد روماتیسمی و هم خود بیماری FMF است که به شکل مونوآرتریت و یا الیگوآرتریت امکان بروز دارد. دردهای شکمی همراه با آرتریت می‌تواند ثانوی به بیماری‌های التهابی مزمن

وجود دو معیار مازور به همراه دو معیار مینور برای تشخیص قطعی بیماری کافی است<sup>(۱۴)</sup>. همراهی هر دو بیماری FMF و بهجت نادر است و این دو بیماری علائم مشابه دارند. در هر دو بیماری، ممکن است بیمار از تب، آرتریت، درد شکمی رنج ببرد و نوتروفی‌ها و انترلوکین سرمی ۸ در خون وی افزایش یابد<sup>(۱۱،۱۰)</sup>. در یک مطالعه آینده نگر که بر روی ۳۴۴ بیمار مبتلا به بهجت انجام شده بود، مشخص شد که شیوع FMF در آنها بالاتر است<sup>(۱۲)</sup>. در بیماران نواحی مدیترانه ای تشخیص سندرم بهجت از تب مدیترانه‌ای خانوادگی ممکن است به خاطر شیوع هر دو بیماری در این منطقه و پاسخ به کلشی سین مشکل باشد. در مطالعه‌ی صورت گرفته که بر روی ۳۵۳ بیمار، ارتباط خفیفی بین دو بیماری مشخص شده بود که برای بررسی بیشتر پیشنهاد شد این مطالعه در جمعیت بزرگتری نیز، تکرار شود<sup>(۱۳)</sup>.

#### References

- 1- Sohar MJ, Gafni J, Pars M, Heller H . *Familial Mediterranean Fever , A survey of 470 cases and review of the literature* . Am J Med,1997; 43 : 227-53.
- 2- Yuval Y, Hemo Zisser M, Zemer D , Sohar E, Pras M . *Dominant inheritance in two families with Familial Mediterranean Fever* . Am J Med Genet ; 1995,57:455-7.
- 3- Sohar E, Pras M, Heller J, Heller H . *Genetics of with Familial Mediterranean Fever* . Arc Intern Med; 1961, 107: 529-38.
- 4- Sneh E , Pras M , Michael D , Shahi N , Gafni J. *Protracted arthritis in Familial Mediterranean Fever* . Rheumatol , Rehabil 1977, 16:102-6.
- 5- Glikson M , Galun E , Schelezingern M , et al . *Poly arthritis nodosa and familial mediterranean Fever , A report of two cases and review of the literature* . J Rheumatol 1989, 16:536-9.
- 6- Knecht A , De Beer Fc , Pras M . *Serum Amyloid a protein in Familial Mediterranean Fever* . Ann, Intern , 1985,102:71-2 .
- 7- Marshall GS , Edwards KM , Butter J , Lauton AR . *Periodic fever , Pharyngitis and Ophthous Stomatitis* , J Pediatr ,1987,110:43-6.
- 8- Gold Finger SE . *Colchicine Therapy for Familial Mediterranean Fever*. N Engl J Med, 1974 , 291: 834-7.
- 9- Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan B, Cabili S , Gafni J. *Colchicine in the prevention and treatment of Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever* . N Engl J Med, 1986, 314 : 1001-5 .
- 10- Sakane T. *New perspective on behcet disease*. Int Rev Immunol 1997; 14:89-96
- 11- Direskeneli H , Ozdogan H , Korkmaz C , Akoglu T, Yazici H . *Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interlukin 8 levels in familial Mediterranean Fever* . J Rheumatol 1999, 26: 1983-6 .
- 12- Fresko I , Mastliouglu S , Melikoglu M , et al. *The frequency of Familial Mediterranean Fever among patient with Behcet's syndrome*, Clinic Exp Rheumatol 2000; 18:300.
- 13- Eldad Ben-Chetrit , Ronit Cohen and Tova Chajek-Ahaul . *Familial Mediterranean Fever and Behcet's disease are they associated?* , J. of Rheumatol 2002 March; 29:530-34 .
- 14- Daniel L,Kastner, Periodic syndromes ,John H. Kipple . *Primer on Rheumatic disorders, Atlanta, Arthritis foundation* , 2001, 12th edit, 194.

روده، ویپل، بیماری های خونی مثل سیکل سل، پورفیری و واسکولیت های ازدیاد حساسیت مانند هنوخ شوئن لاین رخ دهد. تشخیص بیماری FMF در زمینه نژادی پرخطر(ترک) در بیماری که دارای علائم تبیکال بیماری بوده و پاسخ دراماتیک به کلشی سین می‌دهد کاملاً تشخیصی است و تست های ژنتیک جز در موارد مطالعات تحقیقاتی ضرورتی ندارد. هر چند تست های ژنتیک به عنوان ابزار جدیدی برای تشخیص FMF در دسترس هستند.

**معیارهای تشخیصی FMF** معیارهای مازور شامل : ۱ - حملات راجعه تب دار با سینوزیت یا سروزیت ۲ - آمیلوئیدوز ثانوی بدون علت دیگر ۳ - پاسخ مناسب به درمان مداوم کلشی سین معیارهای مینور: ۱ - حملات راجعه تب دار ۲ - اریتم شبیه اریزی پلاس ۳ - بیماری FMF در بستگان درجه اول بیمار.

