

تب مدیترانه‌ای فامیلی و گزارش ۷۴ بیمار از اردبیل

دکتر فرهاد صالح‌زاده^۱، دکتر دینا امامی^۲، دکتر علی اصغر ذوالفقاری^۳، دکتر عباس یزدان‌بد^۴، دکتر شهرام حبیب‌زاده^۵، دکتر بهمن بشر دوست^۶، دکتر منوچهر براک^۷، دکتر ایرج فیضی^۸، دکتر هرمز عظیمی^۹، دکتر مارینا جستان^{۱۰}، دکتر جعفر خلفی^{۱۱}

^۱ نویسنده مسئول: استادیار گروه اطفال دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل E-mail: salehzadeh_f@yahoo.com

^۲ پزشک عمومی ^۳ استادیار داخلی ^۴ دانشیار داخلی ^۵ استادیار عفونی ^۶ استادیار اطفال ^۷ استادیار جراحی ^۸ استادیار جراحی ^۹ استادیار جراحی ^{۱۰} استادیار جراحی ^{۱۱} استادیار جراحی

چکیده

زمینه و هدف: بیماری تب مدیترانه فامیلی (Familial Mediterranean Fever) FMF، سردسته سندرم های تب‌های دوره‌ای ارثی است که احتمالاً زمانی فقط در کشورهای اطراف دریای مدیترانه شایع بود. ولی امروزه به دلیل مهاجرت های قومی وسیع نژادهای ترک، یهود، عرب و ارمنی از گسترش قابل توجهی در دنیا برخوردار می‌باشد. با توجه به موقعیت جغرافیایی اردبیل، نژاد ترک و نزدیکی به دریای مدیترانه شیوع FMF در اردبیل قابل توجه است. هدف از مطالعه حاضر توجه بیشتر به این بیماری و معرفی FMF، به عنوان یک بیماری شایع قابل توجه در اردبیل است. توصیف تابلوهای بالینی و خصوصیات آن موجب آشنایی بیشتر جامعه پزشکی با این بیماری شده و مانع تاخیر و یا اشتباه تشخیصی خواهد شد.

روش کار: این پژوهش یک مطالعه توصیفی است که در طی یک سال از شهریور ۱۳۸۳ تا ۱۳۸۴ انجام شده است. لیست بیماران تشخیص داده شده FMF، بر اساس معیارهای تشخیصی تل‌ها شومر (Tel-Hashomer criteria) از پرونده‌های درمانگاه روماتولوژی اطفال بیمارستان علی اصغر و یا موارد معرفی شده از کلینیک‌های خصوصی پزشکان متخصص جمع‌آوری گردید. در نهایت از مجموع ۱۱۲ بیمار، ۷۴ بیمار وارد مطالعه شدند. از کلیه بیماران مصاحبه حضوری به عمل آمد و پرسشنامه مربوطه تکمیل گردید و تابلوی بالینی بیماری، مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت اطلاعات جمع‌آوری شده به کمک نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: FMF در گروه سنی اطفال (زیر ۱۸ سال) شایع تر بود (۷۶٪) و در مردان کمی بیشتر از زنان دیده شد (نسبت مرد به زن ۱/۱). درد شکم شایع ترین شکایت اصلی در ۷۴٪ موارد وجود داشت و شایع ترین تظاهرات بالینی شامل درد شکم و تب به ترتیب با شیوع ۹۵٪ و ۸۴٪ بودند. بیشترین طول مدت درد ۱۲-۲۲ ساعت (۷۶٪) بود. در ۶۳/۵٪ موارد طول دوره رهایی از درد در بیماران این مطالعه یک هفته تا یک ماه بود. ۸۵٪ بیماران سابقه بستری‌های متعدد تشخیصی داشتند و در ۳۲٪ موارد به اشتباه تحت عمل جراحی اورژانس قرار گرفته بودند. در کل ۹۲٪ بیماران با تشخیص های غلط، قبلاً داروهای مصرف کرده بودند. ۲۰٪ بیماران سابقه فامیلی مثبت برای FMF ذکر می‌کردند. در ۵۰٪ موارد والدین باهم فامیل بودند و در ۵۹/۵٪ آنها تاخیر تشخیصی بالای سه سال وجود داشت.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌داد که FMF در منطقه اردبیل شیوع بالایی دارد که کاملاً دور از انتظار می‌باشد. شایع ترین سن تظاهر بیماری زیر ۱۸ سال بوده و شروع و تظاهر اولیه بیماری بالای ۴۰ سالگی نادر است. آمار بالای جراحی‌های اورژانسی اشتباه و بستری‌های متعدد و درمان‌های غلط قبلی تاییدی بر این مطالب است که بیماری در میان جامعه پزشکی ما ناشناخته یا حداقل کم شناخته است. در مطالعه حاضر برخی از علایم بالینی شامل علایم چشمی و پارستزی به عنوان یافته‌های جدید و نادر در بیماران FMF مورد توجه قرار گرفته است.

واژه‌های کلیدی: تب مدیترانه‌ای فامیلی، کلشی‌سین، سندرم های تب های دوره‌ای

مقدمه

تب مدیترانه فامیلی^۱ شایع ترین نوع از سندرم های تب‌های دوره‌ای ارثی^۲ است که تواریت اتوزومال مغلوب داشته و مشخصه کلاسیک آن شامل دوره‌های خود محدود شونده تب و سرروزیت می‌باشد [۲،۱].

FMF اولین بار قبل از سال ۱۹۰۰ میلادی توصیف شد. اما شناسایی کامل آن فقط در ۵۰ سال اخیر صورت گرفته است [۳]. بیماری عمدتاً نژاد یهودی، ارمنی، عرب، ترک و یا به عبارتی مردمی را که اصالت مدیترانه‌ای دارند، گرفتار می‌کند [۴]. ژن مسئول بیماری ژن MEFV^۳ نام دارد و روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۶ نزدیک ژن مسئول بیماری کلیه پلی کیستیک بالغین قرار دارد [۳،۲]. جهش این ژن منجر به نقص در تولید پروتئینی به نام پیرین-مارنوسترین^۴ می‌شود [۶،۵]. این پروتئین به طور طبیعی با واسطه پروتئین های دخیل در مرگ سلولی در کنترل و مهار چرخه التهابی نقش دارد و نقص آن منجر به التهاب ادامه دار و انفجار التهابی و در نهایت سرروزیت تب‌دار می‌گردد [۸،۷،۲]. پنج جهش عمده در مبتلایان به FMF شناخته شده و ۹۱٪ بیماران دارای یکی از این پنج نوع جهش هستند که شامل M694V (شایع ترین نوع)، M680I، E148Q، M694I و V720S می‌باشد [۶]. این جهش‌های متنوع علت فنوتیپ های مختلف در بیماران FMF هستند [۹]. جهش M694V با تظاهرات بالینی شدیدتر و شیوع بیشتر آرتریت و پیشرفت به سمت آمیلوئیدوز ارتباط دارد [۷،۲، ۹-۱۱]. سیتوکین‌هایی مثل IL-2، IL-6، IL-8، IL-10 در پاتوژنز بیماری دخیل شناخته شده‌اند [۱۳،۱۲،۶]. التهاب مداوم راجعه منجر به ایجاد محصولات آمیلوئیدی و رسوب آن در ارگان‌های مختلف بدن به ویژه در کلیه‌ها شده و به نارسایی کلیوی می‌انجامد [۶].

معمولاً دوره‌های درد در FMF ۱۲-۷۲ ساعت طول می‌کشد و بعضی از مبتلایان یک عامل آغازگر مانند

ترومای خفیف، فعالیت بدنی، استرس روحی، عادت ماهیانه و حاملگی را درست قبل از ایجاد حملات توصیف می‌کنند [۶،۵]. وجود التهاب تحت بالینی ممتد در دوره‌های رهایی از حمله شرح داده شده است [۱۴]. تب تقریباً در تمام بیماران وجود دارد، گر چه ممکن است مورد توجه قرار نگیرد [۵]. درد شکمی شایع ترین شکایت بالینی در مبتلایان به FMF است که ناشی از سرروزیت استریل می‌باشد [۱۵،۵]. شدت درد ممکن است به قدری زیاد باشد که شکم حاد را تقلید کند [۶،۵]. درد سینه در بیش از ۵۰٪ مبتلایان گزارش شده است [۵]. حمله تپیک آرتریت FMF یک مونوآرتریت حاد خود محدود شونده است [۱۶]. درد مفصلی در نزدیک به ۵۰٪ مبتلایان گزارش شده است اما وقوع آرتریت تخریبی و ساکروایلئیت نادر است [۵،۱۷،۱۶،۹]. میالژی در بیش از ۲۰٪ مبتلایان گزارش شده است و به طور تپیک کمتر از دو روز طول می‌کشد [۵]. شایع ترین نوع میالژی توصیف شده در FMF، میالژی وابسته به فعالیت می‌باشد (۱۸٪) [۱۸]. راش پوستی FMF یک راش اریتماتو شبیه راش باد سرخ^۵ است [۱۹،۵،۳]. شیوع این راش در مطالعات مختلف ۳ تا ۴۶ درصد عنوان شده است و اغلب آرتریت را همراهی می‌کند [۳]. تورم حاد اسکروتال که اکثراً یک طرفه بوده و ممکن است چرخش بیضه را تقلید کند، به عنوان تابلویی از FMF در پسر بچه‌ها به خصوص در سنین قبل از بلوغ شرح داده شده است [۲۰،۹،۵]. ماهیت خود محدود شونده این تظاهر قویاً پیشنهاد کننده این است که التهاب تونیکا واژینالیس و درد ناشی از آن، شکل دیگری از سرروزیت تب مدیترانه‌ای است. حملات التهابی راجعه می‌تواند منجر به نکروز ایسکمیک بیضه و ناباروری گردد [۲۰]. مننژیت آسپتیک، پریکاردیت راجعه و هماچوری از سایر تابلوهای بیماری می‌باشد [۹،۶،۵،۳].

سردرد یک اتفاق شایع در طول حملات FMF است [۵]. بعضی از تابلوهای بالینی بیماری نظیر آرتریت، میوزیت و ارکیت در بچه‌ها شایع تر است و با افزایش

¹ Familial Mediterranean Fever

² Hereditary Periodic Fever Syndromes

³ Mediterranean Fever Fditerranean Fever

⁴ Pyrine –Mainosterin

⁵ Erysipelas-like erythema

روش کار

پژوهش حاضر یک مطالعه توصیفی بوده که از شهریور ماه ۱۳۸۳ تا ۱۳۸۴ در کلینیک روماتولوژی اطفال و با همکاری کلینیک‌های خصوصی شهر انجام شده است. جمعیت مورد مطالعه، بیماران مراجعه کننده به کلینیک‌ها، موارد بستری شده و گزارش شده بود. اسامی بیماران از پرونده‌های موجود در فایل‌های کلینیک‌ها استخراج شد. در کل اسامی ۱۱۲ بیمار مبتلای تأیید شده یا بیمار مشکوک به FMF جمع‌آوری شد. از این تعداد ۱۵ بیمار به دلیل عدم رضایت شخصی برای همکاری و تعداد ۲۰ بیمار به دلیل عدم دسترسی (نبود آدرس یا شماره تلفن) و سه بیمار با تشخیص دیگر از مطالعه خارج گردید و در کل ۷۴ بیمار براساس داشتن کرایتریاهای تل‌ها شومر وارد مطالعه شد. وجود دو کرایتری مازور یا دو کرایتری مینور به همراه یک کرایتری مازور برابر با تشخیص قطعی بیماری می‌باشد. معیارهای مازور شامل ۱- دوره‌های تب راجعه به همراه سروریت (پلوریت، سینویت، پریتونیت) ۲- آمیلوئیدوز از نوع AA بدون وجود عامل مساعد کننده دیگر ۳- پاسخ درمانی مناسب به درمان مداوم با کلسی سین می‌باشد. معیارهای مینور شامل ۱- دوره‌های تب راجعه ۲- اریتم شبیه باد سرخ ۳- وجود سابقه فامیلی مثبت از FMF در فامیل درجه اول می‌باشند. برای هر ۷۴ نفر پرسشنامه‌ای تکمیل گردید و شدت درد در بیماران بر اساس معیارهای فردی از نمره ۱-۱۰ تقسیم‌بندی شد. نمره ۱-۴ به عنوان درد خفیف، ۵-۷ درد متوسط و ۸-۱۰ درد شدید در نظر گرفته شد. پاسخ درمانی به کلسی سین به عنوان یک معیار فردی در سه گروه کنترل کامل بیماری به صورت از بین رفتن کامل علایم، کنترل متوسط به صورت کاهش علامت و کنترل ضعیف بیماری به صورت عدم پاسخ به درمان تقسیم‌بندی شد. اطلاعات حاصل شده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شد.

سن کمتر دیده می‌شوند. تب و درد شکمی به عنوان شایع ترین تابلوی بالینی بیماری، هم در کودکان و هم در بزرگسالان توصیف شده است [۱۰]. ترومبوسیتوز اغلب در اطفال دیده می‌شود [۹]. هیچ آزمون آزمایشگاهی استاندارد اختصاصی برای بیماری وجود ندارد [۶،۲]. لکوسیتوز با ارجحیت نوتروفیلی، ESR بالا، کاهش غلظت آلبومین سرم و افزایش ایمنوگلوبین‌های سرم در طول حملات اتفاق می‌افتد [۲، ۵، ۶، ۹، ۱۰]. مایع آسپیره شده از سطوح سرورزی خاصیت آگزوداتیو با ارجحیت نوتروفیلی دارد [۲]. یک پزشک مجرب اغلب می‌تواند تشخیص FMF را صرفاً از روی علایم بالینی توصیف شده بگذارد [۶]. معیارهای تل‌ها شومر^۱ به عنوان کرایتریاهای تشخیصی FMF توصیف شده است و به خصوص در مناطقی که شیوع FMF در آنجا بالا است، ارزش تشخیصی بالایی دارد [۹،۳]. آنالیز ژن MEFV تنها شیوه تشخیص قطعی اختصاصی در این بیماران است که مورد قبول واقع شده است [۵]. اگر چه روش‌های پیشرفته جدید «مثل روش هیبریدیزاسیون معکوس»^۲ و روش فلوسیتومورفومتری «NOR»^۳ هم اخیراً توصیف شده‌اند [۲۲،۲۱]. مبتلایان به FMF مشکلاتی در باروری پیدا می‌کنند اما با شروع به موقع و مداوم درمان، این مشکلات از بین می‌رود [۱۰]. مهم ترین و خطرناک ترین عارضه در FMF آمیلوئیدوز کلیوی است [۶]. کلسی سین، تنها درمان مؤثر شناخته شده در FMF است که باید به طور منظم و تا پایان عمر استفاده شود [۱۵،۲]. این دارو در ۹۵٪ بیماران مؤثر است اما در ۵٪ موارد، مقاومت به آن گزارش شده است [۲۳،۵]. شایع ترین عارضه کلسی سین، عوارض گوارشی خصوصاً اسهال است [۹،۶،۵]. امروزه اینترفرون آلفا و بلوک کننده‌های رسپتور TNF مثل «اتانرسپت»^۴ در موارد مقاوم به کلسی سین، با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۶].

¹ Tel-Hashomer Criteria

² Reverse hybridization

³ Nuclei and Nucleolar organizing Regions

⁴ Etanercept

یافته‌ها

یافته‌های این پژوهش نشان داد که سن شروع علائم بالینی بیشتر در دوره کودکی و گروه سنی اطفال بوده است (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی سنی بیماران FMF (سن شروع علائم)

گروه سنی	فراوانی	
	تعداد	درصد
زیر ۱ ساله	۸	۱۰/۸
۱-۱۰ ساله	۳۶	۴۸/۷
۱۰-۲۰ ساله	۱۸	۲۴/۳
۲۰-۴۰ ساله	۱۰	۱۳/۵
۴۰-۵۰ ساله	۱	۱/۳
۵۰-۵۵ ساله	۱	۱/۳
جمع	۷۴	۱۰۰

در کل جمعیت مورد مطالعه بر اساس سن به دو گروه اطفال (زیر ۱۸ سال) و بزرگسال تقسیم شدند. ۷۶٪ بیماران در گروه سنی اطفال و ۲۴٪ در گروه سنی بزرگسالان قرار داشتند. در گروه اطفال گروه ۲-۴ ساله‌ها و در گروه سنی بزرگسالان گروه ۲۵-۳۰ ساله‌ها، شایع‌ترین سن تظاهر بیماری را شامل می‌شدند. از نظر نسبت جنسی مرد به زن در کل عدد ۱/۱ به دست آمد (۵۴٪ مرد و ۴۶٪ زن). در گروه اطفال این نسبت ۱/۲ و در گروه بزرگسالان یک بود (مرد مساوی زن). شایع‌ترین شکایت اصلی در بیماران مبتلا درد شکم بود (۷۴/۳٪) و درد سینه با شیوع ۶/۸٪ در رتبه بعدی قرار داشت (جدول ۲).

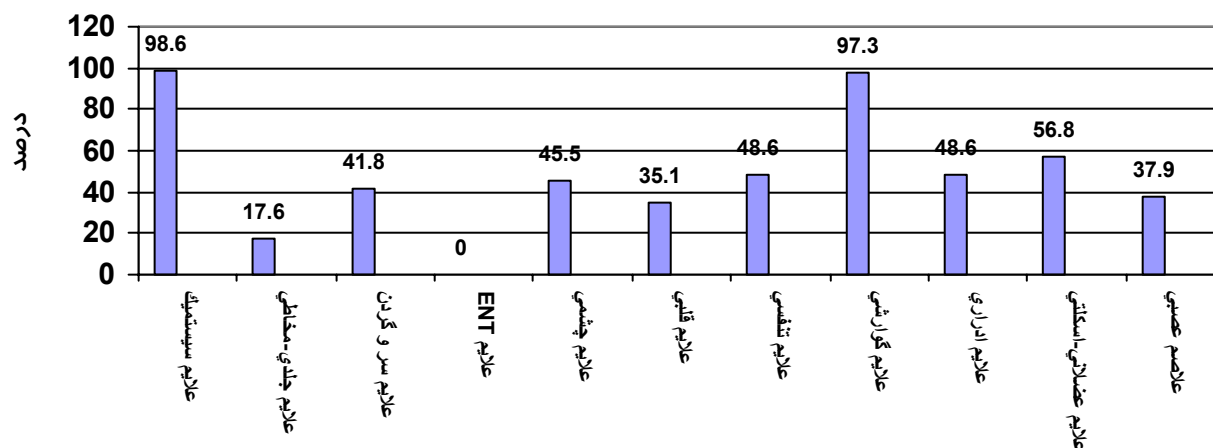
جدول ۲. فراوانی شکایت اصلی در بیماران FMF مورد مطالعه

شکایت اصلی	فراوانی	
	تعداد	درصد
درد شکم	۵۵	۷۴/۳
درد سینه	۵	۶/۸
بی‌قراری	۴	۵/۴
تب	۴	۵/۴
تنگی نفس	۱	۱/۴
یبوست	۱	۱/۴
آرتريت	۱	۱/۴
آرتراژی	۱	۱/۴
سردرد	۱	۱/۴
لرز	۱	۱/۴
جمع	۷۴	۱۰۰

از نظر شدت درد ۷۸٪ بیماران درد شدید، ۱۷/۵٪ درد متوسط و بقیه درد خفیف را عنوان می‌کردند. ۷۶٪ از بیماران طول دوره درد را ۱۲-۲۲ ساعت ذکر می‌کردند. ۱۳/۵٪ طول دوره بالای ۷۲ ساعت و بقیه دوره زیر ۱۲ ساعت را عنوان می‌کردند. شایع‌ترین طول دوره رهایی از درد، در این بیماران یک هفته تا یک ماه بود (۶۳/۵٪). علائم سیستمیک شامل تب، لرز، بی‌حالی و ضعف در ۹۹٪ بیماران و علائم گوارشی در ۹۷٪ بیماران ذکر شد (نمودار ۱). در بررسی علائم بالینی هر ارگان به تفکیک شایع‌ترین علائم بالینی شامل درد شکم (۹۵٪) و تب (۸۴٪) بود (جدول ۳).

جدول ۳. شیوع علائم بالینی به تفکیک ارگان‌های مختلف بدن در بیماران FMF مورد مطالعه

علائم بالینی	فراوانی	
	تعداد	درصد
تب	۶۲	۸۳/۸
بی‌اشتهایی	۶۰	۸۲/۴
لرز	۴۵	۶۰/۸
ضعف و بی‌حالی	۴۴	۵۹/۹
انانتم	۵	۶/۸
اگزاتم	۹	۱۲/۲
سردرد	۳۰	۴۰/۵
تاری دید	۶	۸/۱
کونژکتیویت	۲۷	۳۶/۵
پارستزی	۱۶	۲۱/۶
ترمور	۵	۶/۸
تپش قلب	۲۶	۳۵/۱
درد سینه	۱۸	۲۴/۳
تهوع	۵۳	۷۱/۶
استفراغ	۴۷	۶۳/۵
درد شکم	۷۰	۹۴/۶
اسهال	۱۴	۱۸/۹
یبوست	۳۱	۴۱/۹
تغییر رنگ ادرار	۲۹	۳۹/۲
دیزوری	۲۱	۲۸/۴
میالژی	۱۷	۲۳
آرتراژی	۲۸	۳۷/۸
آرتريت	۱۷	۲۳
سرگیجه	۲۱	۲۸/۴
تنگی نفس	۳۲	۴۳/۲



نمودار ۱. درصد شیوع علایم بالینی بر حسب ارگان های مختلف در بیماران FMF مورد مطالعه

آمیلوئیدوز اثبات شده در ۲/۷٪ بیماران وجود داشت که براساس بروز سندرم نفروتیک مقاوم به درمان تشخیص داده شد. مرگ ناشی از آن در ۱٪ بیماران وجود داشت. در هر دو مورد مرگ در اثر نقص ایمنی ثانویه سندرم نفروتیک و سپتی سمی بود. بین جنسیت بیماران و شدت بیماری ارتباط معنی داری یافت نشد ($p=0/6$). رابطه بین شیوع علایم بالینی و گروه سنی اطفال و بزرگسالان مورد توجه قرار گرفت، که در مورد آرتریت و گروه سنی اطفال ارتباط معنی دار به دست آمد ($p=0/08$). بین آرترالژی و درد سینه با گروه سنی اطفال و لرز با گروه سنی بزرگسالان رابطه به دست آمده معنی دار بود (به ترتیب $p=0/009$ ، $p=0/024$ ، $p=0/007$). بین بقیه علایم بالینی با گروه سنی ارتباط معنی داری یافت نشد ($p>0/05$).

بحث

اولین بار از شهر اردبیل در سال ۱۳۷۴ نخستین سری بیماران FMF به تعداد ۱۳ بیمار در گروه سنی زیر ۱۴ سال گزارش شد [۲۴]. امروزه تنها بعد از گذشت ۱۰ سال تعداد بیماران مبتلا به بیش از ۱۰۰ نفر رسیده است (اگر چه فقط ۷۴ مورد وارد مطالعه شده است). این شیوع بالا شاید به دلیل موقعیت جغرافیایی منطقه، نژاد ترک، مجاورت با ارمنی ها و آمیختگی

تغییر اندازه و قوام تیروئید در سه بیمار وجود داشت. از این سه نفر، یک نفر یوتیروئید، یک نفر هیپوتیروئید و یک نفر هیپرتیروئید بود. علایم چشمی شامل تاری دید بود. تمامی بیماران نژاد ترک داشتند. ۵۴٪ سابقه بستری قبلی و ۳۲٪ سابقه جراحی اورژانسی اشتباه داشتند. ۹۱٪ بیماران مصرف داروهای قبلی و درمان های اشتباه را قبل از تشخیص نهایی ذکر می کردند. شایع ترین نوع داروی استفاده شده آنتی بیوتیک ها (۳۸٪)، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (۳۵٪) و تببرها در رتبه سوم قرار داشتند (۳۰٪). سابقه فامیلی مثبت از بیماری در ۲۰٪ بیماران ذکر شد و ۷٪ بیماران علایم مشابه را در افراد فامیل ذکر می کردند، اما برای بررسی و اقدامات تشخیصی لازم مراجعه نکرده بودند. والدین ۵۰٪ بیماران ازدواج فامیلی داشتند. شایع ترین بیماری های قبلی اشتباه تشخیص داده شده در این بیماران، بیماری های عفونی به ویژه عفونت انگلی (۳۱٪) و بعد اورژانس های جراحی بود (۲۰٪). ۷۸٪ بیماران پاسخ خوب، ۵٪ پاسخ متوسط و ۴٪ پاسخ ضعیف به درمان را ذکر می کردند. در ۱۳٪ بقیه پاسخ بالینی به درمان به دلیل عدم تکمیل دوره درمان ارزیابی نشده تلقی شدند. شایع ترین عارضه جانبی کلتی سین در مطالعه حاضر اسهال بود (۲۴٪).

نژادی با آنها و مهاجرت‌های انجام شده از مناطق اطراف به این منطقه باشد. فرهنگ ازدواج فامیلی که به عنوان یک سنت دیرینه پابرجاست، می‌تواند عاملی برای بروز بالای موارد بیماری با وجود ماهیت اتوزومال مغلوب آن باشد. شیوع بالای جراحی‌های اورژانسی اشتباه که حتی در مورد بعضی از بیماران بیش از یک بار بوده است و اقلام متنوع دارویی تجویز شده در این بیماران و بستری‌های متعدد قبلی، بدون تشخیص معین، نشانه از ناشناخته بودن بیماری تب مدیترانه‌ای در منطقه دارد. نتایج مطالعه دلیلی است بر این که بایست اطلاع رسانی در خصوص شیوع بالای این بیماری صورت پذیرد.

FMF در میان گروه سنی اطفال (زیر ۱۸ سال) شایعتر است (۷۶٪). در سایر منابع ۸۰ تا ۹۰٪ بیماران زیر ۲۰ سال داشتند [۳]. در مطالعه حاضر ۸۴٪ بیماران در گروه سنی زیر ۲۰ سال قرار داشتند، اگر چه در منابع ذکر شده که شیوع جنسی در جمعیت بزرگسال در مردان اندکی بیشتر از زنان است [۶]. اما در منطقه اردبیل شیوع جنسی در جمعیت بزرگسال برابر بوده است.

اگر چه در گروه سنی اطفال و در کل جمعیت مورد مطالعه، شیوع جنسی در مردان کمی بیشتر از زنان به دست آمد. شدت درد در FMF در منابع مختلف متغیر و متفاوت عنوان شده است [۶، ۵]. در مطالعه حاضر شیوع تب ۸۴٪ به دست آمد و شاید بی‌توجهی ذکر شده در مورد بیماران این مطالعه ما هم صادق باشد. تب و درد شکمی شایع‌ترین علائم بالینی در هر دو گروه اطفال و بزرگسالان ذکر شده [۱۰] که در این مطالعه هم جزو نتایج به دست آمده است. در مطالعه حاضر اکثر بیماران درد شدید را ذکر می‌کردند. طول دوره درد در FMF به طور معمول ۷۲-۱۲ ساعت ذکر شده که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد (۷۶٪) [۶، ۵]. طول دوره‌هایی از درد در مطالعات مختلف متفاوت عنوان شده است [۱۱]. در مطالعه حاضر بیشترین طول دوره‌هایی از درد به ترتیب شیوع شامل یک هفته تا یک ماه، ۱ تا ۲ ماه، زیر یک هفته، ۲ تا ۳ ماه و بالای سه ماه بوده است.

تغییر عملکرد تیروئید و تغییر اندازه و قوام تیروئید در ۴٪ بیماران وجود داشت. اگر چه این یافته ممکن است با آمیلوئیدوز سیستمیک رابطه داشته باشد، اما در هیچکدام از سه بیمار فوق آمیلوئیدوز کلیوی و سندرم نفروتیک به عنوان نمونه‌ای از آمیلوئیدوز سیستمیک وجود نداشت. با این وجود نباید این یافته را تصادفی و اتفاقی فرض کرد، زیرا ممکن است این وقایع مربوط به پاتوفیزیولوژی بیماری بوده و با اختلال مسیر التهابی و بی‌نظمی چرخه ایمنی در ارتباط باشد. یکی از یافته‌های جدید این مطالعه توجه به وجود علائم چشمی، خصوصاً کونژنکتیویت، در بیماران بود که در گزارش سال ۱۳۷۴ هم به آن اشاره شده است [۲۴]. علائم ادراری بیماران در دو دسته دیزوری و تغییر رنگ ادراری بررسی شد. در منابع مورد مطالعه اشاره‌ای به دیزوری در بیماران FMF نشده است و این یافته هم، جزو یافته‌های این پژوهش است که می‌توان آنرا در قالب ظهور RBC ها در ادرار (هماچوری) و با تغلیظ ادرار به دلیل تب و دهیدراتاسیون ناشی از آن در طول حملات توجیه کرد. تعدادی از بیماران هم تغییر رنگ ادراری را ذکر می‌کردند. میالژی در بیش از ۲۰٪ بیماران عنوان شده است [۵]. در مطالعه حاضر ۲۳٪ بیماران میالژی داشتند و تماماً میالژی را از نوع وابسته به فعالیت ذکر می‌کردند. درگیری مفصلی در قالب آرتریت یا آرترالژی در نزدیک به ۵۰٪ بیماران عنوان شده است [۵]. در مطالعه حاضر رقم بالاتری به دست آمد (۶۰٪/۸) و حتی در ۱٪ بیماران هم آرتریت FMF به سمت آرتریت تخریبی پیشرفته بود و شاید این نتایج می‌رساند که با توجه به شیوع درگیری مفصلی و ارتباط آن با نوع جهش ژنی (M694V) این نوع موتاسیون در منطقه اردبیل از شیوع بالاتری برخوردار باشد. در مطالعه حاضر سه علامت نورولوژیک در بیماران شامل پارستزی، سرگیجه و ترمور به ترتیب با شیوع ۲۸٪، ۲۲٪، ۷٪ مورد توجه قرار گرفت که با نتیجه مطالعه انجام شده در سال ۱۳۷۴ مطابقت دارد [۲۴]. مصرف ایپوم استنشاقی در ۲۷٪ بیماران به دلیل درد شکمی شدید ذکر شد. از آنجا که این بیماران قبلاً سابقه

است. توجه به علائم بالینی جدیدی مثل علائم چشمی، ادراری، عصبی در این بیماران از یافته‌های قابل توجه است.

نتیجه‌گیری

این مطالعه بیانگر شیوع بالای بیماری FMF در منطقه شمال غرب کشور (اردبیل) می‌باشد.

تشکر و قدردانی

در پایان جا دارد از همکاری صمیمانه دکتر علی اصغر ذولفقاری که لیست بزرگی از بیماران FMF را در اختیار ما گذاشتند، قدردانی گردد. همچنین از همکاری سایر پزشکان در معرفی بیماران کمال تشکر و قدردانی را داریم.

مصرف این موارد را نمی‌دادند و به عبارت دیگر معتاد نبودند، می‌توان مصرف این مواد را برای تسکین درد دلیلی بر شدت بالای درد در بیماری FMF دانست. در گروه مورد مطالعه ۴٪ بیماران پاسخ ضعیف به کلشی‌سین داشتند که می‌توان آنرا نوعی مقاومت به کلشی‌سین حساب کرد. گرچه ممکن است این پاسخ ضعیف درمانی، ناشی از تجویز ناکافی کلشی‌سین و یا مصرف منقطع و متناوب دارو توسط خود بیمار هم باشد. شایع‌ترین عارضه جانبی کلشی‌سین در مطالعه حاضر اسپهال بود که منطبق بر نتایج پژوهش‌های مشابه است [۵]. در منابع ذکر شده که آمیلوئیدوز با جنسیت بیماران رابطه داشته و در مردان شایعتر است [۱۱]. در مطالعه حاضر هر دو نفری که به سمت آمیلوئیدوز کلیوی رفته بودند، مرد بودند. همراهی بین راش و آرتریت در این مطالعه اثبات نشد و علاوه بر آن وجود علائم مفصلی بیشتر از آمار ذکر شده در منابع بوده

References

- 1- Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol*. Sep 2003; 18(9):853-9.
- 2- Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Megarbane A. Familial Mediterranean fever (FMF): from diagnosis to treatment. *Sante*. 2004Oct-Dec;14(4):261-6.
- 3- Klippel J H, Dieppe PA. Text book of Rheumatology, 2th ed. London, Mosby, 1999: 1-4.
- 4- Joost P.H: A brief history of our understanding of periodic fever syndromes, Available from: <http://www.hids.net/prof/historical.html>.
- 5- Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*, 1998Feb28; 351(9103):659-64.
- 6- Meyerhoff J. Familial Mediterranean fever: report of a large family, review of the literature, and discussion of the frequency of amyloidosis. *Medicine (Baltimore)*. 1980 Jan; 59(1): 66-77.
7. Mijatovic V, Hompes PG, Wouters MG. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *Eur J Obster Gynecol Reprod Biol*. 2003 Jun10; 108(2): 171-6.
- 8- Dabak R, Uygur-Bayramicli O, Aydin DK, Dolapcioglu C, Gemici C, Erginel T, et al: Encapsulating Peritonitis and familial Mediterranean fever. *world J Gastroenterol*. 2005 May14; 11(18): 2844-6.
- 9- Kastner D. Familial Mediterranean fever and other hereditary recurrent fevers. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York: Mc Grow Hill, 2005: 1793-5.
- 10- Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: Clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab Patients. *Pediatrics*. 1999 May; 103(5): 70.
- 11- Ben-Chetrit E: Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis-phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003 May-Jun; 16(3):431-4.
- 12- Musabak U, Sengul A, Oktenli C, Pay S, Yesilova Z, Kenar L, et al. Dose immune activation continue during an attack-free period in familial Mediterranean fever? *Clin Exp Immunol*. 2004 Dec; 138(3): 526-33.
- 13- Bagci S, Toy B, Tuzun A, Ates Y, Aslan M, Inal A, et al: Continuity of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2004 Aug; 23(4): 333-7.
- 14- Oktem S, Yavuzsen TU, Sengul B, Akhunlar H, Akar S, Tunca M. level of interleukin-6 (IL-6) and its soluble receptor (sIL-6R) in familial Mediterranean fever (FMF) patient and their first degree relatives. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Jul-Aug; 22(4 Suppl 34): 34-6.

- 15- Nucera G, La Regina M, Diaco M, Neri G, Gasbarrini G, Manna R. Familial Mediterranean fever: an ancient hereditary disease. *Ann Ital Med Int.* 2003 Jul-Sep; 18(3): 136-48.
 - 16- Bodur H, Ucan H, Seckin S, Seckin U, Gunduz OH. Protracted familial Mediterranean fever arthritis. *Rheumatol Int.* 1999; 19(1-2): 71-3.
 - 17- Besbas N, Ozdemir S, Saatci I, Bakkaloglu A, Ozen S, Saatci U. Sacroiliits in familial Mediterranean fever: an unusual presentation in childhood. *Turk J Pediatr.* 1999 Jul-Sep; 41(3): 387-90.
 - 18- Majeed HA, Al-Qudah Ak, Qubain H, Shahin HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2000 Oct; 30(2):138-43.
 - 19- Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, Kopolovic J, Livneh A, Pras M, et al. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol.* 2000 May; 42 (5 pt 1): 791-5.
 - 20- Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute Scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int.* 2000 oct; 16(1-2): 72-4.
 - 21- Delague V, Kriegshauser G, Oberkanins C, Megarbane A. Reverse hybridization vs. DNA sequencing in the molecular diagnosis of familial Mediterranean fever. *Genet Test.* 2004 Spring; 8(1):65-8.
 - 22- Karalova EM, Abroian LO, Akopian LO, Karageian KG, Magakian IuA. Nuclei and nucleolar organizing regions in chromosomes of lymphocytes on different stages of periodic disease. *Tsitologia* 2004; 46(4): 376-80.
 - 23- Lidor M, Scherrmann JM, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R, et al: Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: Clinical, genetic, pharmacokinetic, and Socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum.* 2004 Feb; 33 (4): 273-82.
- ۲۴- صالحزاده فرهاد، اصغری شهروز. تب مدیترانه‌ای فامیلی و یافته نورولوژیک جدید در کودکان مبتلا، هفتمین کنگره بین‌المللی اطفال. تهران، ۱۳۷۴، صفحه ۲۴۹.