

Olası Bir İlişki: Ülseratif Kolit ve Ailevi Akdeniz Ateşi

A Possible Association?: Ulcerative Colitis and Familial Mediterranean Fever

Özlem Uysal Sönmez, Özgür Tanrıverdi*, Mustafa Kemal Serez,
Kadir Ergen, Abdulkaki Kumbasar

S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Özet

Epidemiyolojik çalışmalar ailesel Akdeniz ateşi tanısı olan hastalarda inflamatuvar barsak hastalığı sıklığının yüksek olduğunu göstermiştir. Her iki hastalığın da, farklı histopatolojik bulgular olsa da, inflamatuvar özellik taşıdığı bilinir ve tekrarlayan ataklar, remisyon ve hasarlı alanlarda nötrofilik infiltrasyon ile karakterizedir. Ailevi Akdeniz ateşi ile ilişkili gen (MEFV) olgun granülositlerden salgılanan ve marenostirin ya da pyrin isimli bir protein aracılığı ile inflamasyonu kontrol altında tutar. İnflamatuvar barsak hastalığı yani ülseratif kolit ve Crohn hastalığı, MEFV geni ile sıklıkla ilişkilidir. Biz bu yazıda, ülseratif kolit ve ailevi Akdeniz ateşi tanısını eş zamanlı olarak koyduğumuz bir olguyu sunduk. (*Haseki Tıp Bülteni* 2010; 48: 53-5)

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, ailevi akdeniz ateşi, steroid

Abstract

Epidemiological studies have revealed a higher prevalence of inflammatory bowel disease in patients with familial Mediterranean fever (FMF). FMF and ulcerative colitis are two inflammatory disorders and are both characterized by a recurrent attacks, remission and neutrophilic infiltration at the site of injury. The FMF gene (MEFV) encodes a protein, marenostirin or pyrin, expressed in mature granulocytes. Marenostirin probably has an important role in the down regulation of inflammatory response. Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis and Crohn's disease are frequently associated with MEFV gene mutations. We report a patient who was synchronously diagnosed with ulcerative colitis and FMF. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2010; 48: 53-5)

Key Words: Ulcerative colitis, familial mediterranean fever, steroid

Giriş

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) otosomal resesif kalıtım özelliği gösteren inflamatuvar bir hastalıktır (1-4). Klinik olarak en belirgin özelliğini 1-3 gün süren ve kendiliğinden geçen tekrarlayıcı ataklar oluşturur (1). Bu ataklar, ateş ve/veya peritonit, plörit, artrit gibi serozal inflamasyon bulguları ile karakterizedir ve hastalar ataklar arasındaki dönemlerde sağlıklıdırlar (1-3).

Bu gene ait yaklaşık 70 farklı mutasyon tanımlandığı bildirilmiştir (1) AAA ile ilişkili bu gen marenostirin veya pyrin isimli bir proteini kodlar bu protein inflamasyonun yavaşlatılması ve sonlandırılması ile ilişkilidir (5). MEFV geni mutasyonu sonucunda bu inhibisyonun oluşmadığı ve inflamasyonun arttığı düşünülmektedir (5). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda diğer inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların prognozu ile MEFV geni arasında bir ilişki kurulmaya çalışılmıştır (5-9). Ayrıca, bazı olgu serilerinde AAA tanısı olan has-

talarda, diğer inflamatuvar hastalıkların da sık olarak birlikte görülebileceği bildirilmiştir (6,7).

Bu yazımızda, ülseratif kolit (UK) tanısı konulan ve tedavi ile klinik remisyon elde edildiği esnada gelişen akut inflamatuvar atak nedeni ile AAA düşündüğümüz bir hastayı sunarak AAA ile ilişkisi olan inflamatuvar hastalıklar ile MEFV geni mutasyonlarının bu hastalardaki klinik önemlerini hatırlatmak istedik.

Olgu

Ondokuz yaşındaki bayan hasta, sekiz aydır devam eden karın ağrısı, ishal, kilo kaybı ve halsizlik şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünden, karın ağrısı ile geceleri uykudan uyandıran, miktarca az, sulu ve kanlı mukuslu karakterde günde 6-10 defa olan dışkılamasının olduğu ve yaklaşık 10 kilo kaybettiği öğrenildi. Özgeçmişinde ve aile öyküsünde sistemik hastalık tanısı yoktu. Erz-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özgür Tanrıverdi

Adnan Menderes Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Tel.: +90 256 444 12 46/340 Faks: +90 256 214 64 95

E-posta: ozgurtanriverdi@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 23.02.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.05.2009

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing. All rights reserved.

can doğumlu olan fakat son 10 yıldır İstanbulda yaşayan hasta öğrenci idi; seyahat öyküsü yoktu ve sigara, alkol, ilaç kullanmıyordu. Orta derecede dehidrate olan hastanın vücut ısısı 37.4 C, kan basıncı 100/60 mmHg, kalp hızı dakikada 92 ve ritmikti. Mezokardiyak odakta 2/6 şiddetinde pansistolik üfürüm, dinlemekle barsak seslerinde hiperaktivite, palpasyonla tüm batında defans ve rebound bulgusu vermeyen yaygın hassasiyet haricinde muayene bulgusu tespit edilmedi. İstenilen rutin tetkiklerinde hemoglobin 5.4 g/dL, hematokrit %18.5, ortalama eritrosit hacmi 61 fL, RDW değeri 20 UL, lökosit sayısı 9000 $10^3/mm^3$, total protein 5.8 g/dL, albumin 3.2 g/dL, C-reaktif protein (CRP) 36 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 50 mm/saat olarak saptanan hasta ileri tetkik amacıyla servimize interne edildi. Periferik yaymada mikrositer hipokrom eritrositler görülen hastaya 3 ünite eritrosit süpsansiyonu transfüzyonu ve sıvı tedavisi başlandı. Serum demiri 26 mcg/dL, total demir bağlama kapasitesi 458 mcg/dL, ferritin 5 ng/mL olarak ölçüldü ve demir eksikliği anemisi olarak değerlendirildi. Tiroid fonksiyon testleri, B12 vitamini ve folik asit düzeyi normaldi. Gaita mikroskopisinde bol lökosit ve eritrosit izlendi. Bunun üzerine kronik kanlı-mukuslu ishal nedeni olan inflamatuvar nedenlere yönelik tetkikler istendi. Gaita kültüründe üreme olmaması, parazit yumurtası, kist ve trofozoid görülmemesi üzerine infeksiyöz nedenlerden uzaklaşırken öncesinde antibiyotik kullanımı öyküsü olması üzerine istenilen Clostridium difficile A ve B toksinleri negatif saptandığından psödomembranöz enterokolit dışlandı. Akciğer grafisinde patoloji olmayan ve PPD 8 mm olarak ölçülen hastada tüberküloz düşünülmeydi. Ekokardiyografik incelemesi normaldi ve muayenede işitilen üfürüm derin anemi ile ilişkilendirildi. Oral ve genital aftı olmayan, Paterji testi negatif olarak yorumlanan hastada Behçet hastalığı ekarte edildi. Ayakta direkt batın grafisinde (ADBG) özellik yoktu; batın ultrasonografisi (US) normaldi, toraksın ve batının bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmesinde primer veya metastatik kitle lezyonu izlenmedi.

Kronik bakteriyel, protozoal ve paraziter infeksiyonlar, ile maliniteler dışlanan ve şikayetleri devam eden hastaya tanı amacıyla endoskopik inceleme yapıldı. Kolonoskopi ile anal kanaldan sol fleksuraya kadar olan tüm mukozanın fra-

jil, kanamalı ve yaygın eksudatif ülserlerle kaplı olduğu izlendi. Sigmoid ve sol kolondan alınan biyopsilerin incelenmesinde; mukoza ve submukozada yer alan kriptaların düzensiz, deforme ve sayıca azalmış olduğu, kripta lümeninde ve aradaki dokuda polimorfonükleer hücrelerden zengin inflamatuvar reaksiyon varlığı gözlemlendi. Bu özellikler ile histopatolojik olarak hastaya UK tanısı konuldu. Truelove and Witts aktivite indeksi (Tablo 1) 10 ile ileri derecede aktif hastalık olduğu belirlenen hastamıza Mesalasin 3 gr peroral, Mesalasin lavman, Prednizolon 40 mg ve Ferrum 100 mg parenteral tedavileri başlandı. Tedavinin başlangıcından sonraki 10.günde kansız, mukussuz ve günde 3 defa olan dışkılaması haricinde yakınması olmayan hastanın steroid tedavisinin günde 40 mg olacak şekilde oral olarak devamına karar verildi. Tedavinin 14. gününde 37.8 C ateş ile birlikte umbilikus çevresinde ve batın sağ alt kadranda ağrı şikayeti olan hastanın muayenesinde rebound ve defans vermeyen yaygın hassasiyet haricinde özellik yoktu. Tetkiklerinde lökosit sayısı 11.000 $10^3/mm^3$, CRP 52 mg/dL, ESH 48 mm/saat, fibrinojen düzeyi 470 mg/dl olarak saptanan hasta ülseratif kolit aktivasyonu ile ilişkili semptomu olmaması sebebiyle akut batın nedenleri ve toksik megakolon açısından irdelendi. Tam idrar tahlili ve ADBG normaldi; jinekolojik muayenede özellik saptanmadı. Batın US tetkikinde, sağ iliak fossada barsak ansları çevresinde gözlenen sıvı haricinde özellik yoktu. Semptomları açısından takip edilen hastaya mevcut tedavisi ile birlikte hidrasyon uygulandı. Karın ağrısının başlangıcından sonraki üçüncü gün hasta şikayetlerinin geçtiğini, kendisini daha iyi hissettiğini ifade etti. Yapılan kontrol tetkiklerinde lökosit, CRP, ESH ve fibrinojen değerlerinin normale döndüğü tespit edilirken, US ile yapılan incelemede barsak ansları etrafındaki sıvı izlenmedi. Bu tablonun ülseratif kolit ile ilişkili bir atak olmadığını düşündüğümüzden inflamatuvar serozit atağı nedeni ile hastada AAA yönünden gen analizi istendi. Aile sorgulamasında AAA tanısı olmadığını belirten hasta birinci derece akrabalarından üç erkek bireyde ateş ve karın ağrısı atakları ile apendektomize oldukları fakat ameliyat sonrasında da aynı şikayetlerle bir çok kez hastaneye başvurdıkları öğrenildi. Genetik analiz ile homozigot M694V gen mutasyonu saptanan hastaya AAA tanısı ile günde 1 mg Kolşisin tedavisi başlandı. Hasta halen takibimiz altında ve her iki hastalık yönünden remisyonundadır.

Tablo 1. Ülseratif kolit için Truelove and Witts aktivite indeksi

	Hafif	Orta	Ağır
Dışkılama sayısı (gün)	<4	6- 10	>10
Kanlı dışkılama	Aralıklı	Sık	Sürekli
Vücut ısısı (C)	Normal	>37.5	>37.5
Nabız (dakika)	Normal	>90	>90
Hemoglobin (g/dL)	Normal	Normalin <%75	Transfüzyon ihtiyacı
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	<30	>30	>30

Tartışma

Epidemiyolojik çalışmalar AAA tanısı olan non- Ashkenazi yahudilerde inflamatuvar barsak hastalıklarının (IBH) yüksek sıklıkta birlikte görülebileceğini belirtir ve sunulan bir çok yazıda Crohn hastalığı ile birliktelik vurgulanmıştır (5). Ancak literatür bilgileri tarandığında AAA ile UK birlikteliğini gösteren olgu sunumuna rastlanmamıştır. Bununla birlikte, özellikle poliarthritis nodosa, mikroskopik polianjitis ve Henoch- Schonlein purpurası AAA ile ilişkisi çoğu olgu serilerinde sıklıkla ve kesin olarak gösterilmiş inflamatuvar hastalıklardır (5). Oysaki, son literatürler MEFV geni pozitif olan hastalıklarda inflamasyonun belirgin olarak arttığını, hastalığın daha şiddetli ve komplikasyonlu seyredebileceğini belirtir (5-8). AAA'dan sorumlu MEFV gen mutasyonlarının var olan inflamasyonu artırdığı ve romatoid artrit ve UK gibi inflamatuvar hastalıklarda hastalık seyri ciddi olarak etkilediği gösterilmiştir (2,3).

Retrospektif olgu analizlerinde, AAA tanılı hastalarda, UK ile karşılaştırıldığında Crohn hastalığının (CH) sıklıkla ön plana çıktığı görülmektedir. Bu birliktelikle ilgili ilk olgu 1962 yılında bildirilmiştir. 1997 yılına ait bir Fransız kohort çalışmasında, CH tanısı olan 832 hastanın dördünde CH ile AAA arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (11). Cattan ve ark. AAA tanısı olan 173 Fransız non- Ashkenazi yahudi ailede İBD varlığını araştırmış ve 9 aileden 14 hastada IBH ile bir ilişki saptamışlar. 12 Bu ilişkinin bir hastada CH ile AAA birlikteliği, iki olguda UK ile AAA birlikteliği ve 8'inin ise ailelerinde IBH varlığı şeklinde olduğunu belirtmişlerdir (12). Fidder ve ark ise yaptıkları bir çalışmada AAA tanısı olan 4978 hastanın yedisinde CH saptamışlar (13). Her iki çalışmada da IBH ile AAA beraberliğinin M694V gen mutasyonu ile daha sık birlikte olduğu ve bu hastalarda her iki inflamatuvar hastalığın daha sık atak, komplikasyon ve biyolojik inflamatuvar yanıtta belirginlik gösterdiği vurgulanmıştır (12,13). Bizim olgumuz da, tanı esnasında şiddetli inflamatuvar yanıt ile prezante idi ve genetik analizde saptanan M694V bu durumu destekler görünüyordu. Hastamızı bu nedenle ataklar ve komplikasyonlar açısından sık olarak kontrollere gelmesi yönünde uyardık.

Sonuç olarak, AAA tanısı olan hastalarda diğer inflamatuvar hastalıkların bir arada olabileceği ve hatta inflamatuvar atakların ayırıcı tanı için dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiği önem taşır. Özellikle yapılacak olan moleküler çalışmalar ile MEFV gen mutasyonları ile inflamatuvar hastalıkların prognozları açısından bir bağlantı kurmak, bu hastaların takip ve tedavilerinin yönlendirilmesinde katkı sağlayabilecektir.

Kaynaklar

1. Medlej- Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Megarbone A. Familial Mediterranean Fever (FMF): from diagnosis to treatment. *Sante* 2004;14:261-6. [Abstract]
2. Yılmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:533-5. [Abstract] / [PDF]
3. Cekin AH, Dalbudak N, Kunefeci G, Gur G, Boyacioglu S. Familial Mediterranean fever with massive recurrent ascites: A case report. *Turk J Gastroenterol* 2003;14:276- 9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
4. Babior MB, Matzner Y. Clinical implications of basic reserach, The Familial Mediterranean Gene-cloned at last. *NEJM* 1997;337:1548-9. [Abstract] / [Full Text]
5. Cattan D. MEFV mutation carriers and diseases other than familial Mediterranean fever: Proved and non- proved associations; putative biological advantage. *Current Drug Targets* 2005; 4:105-12. [Abstract] / [PDF]
6. Rabinovich E, Livneh A, Langevitz P, et al. Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the Mediterranean fever gene. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1009-14. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
7. Giaglis S, Mimidis K, Papadopoulos V. et al. Increased frequency of mutations in the gene responsible for Familial Mediterranean Fever (MEFV) in a cohort of patients with ulcerative colitis: Evidence for a potential disease-modifying effect. *Dig Dis Sci* 2006;51:687-92. [Abstract]
8. Lachmann HJ, Şengül B, Yavuzşen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology* 2006;45:746-50. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
9. Pras M, Kastner DL. Familial Mediterranean Fever. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. 2nd ed. London Mosby; 1998. p. 5.23.1.
10. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955;2:1041-8. [PDF]
11. Beaugerie L, Lamy P, Ganne N, et al Morbid associations in Crohn's disease. Study of a series of 832 patients. *Presse Med* 1997;26:892-4. [Abstract]
12. Cattan D, Nottamicola C, Molinari N, Touitou I. Inflammatory bowel disease in non- Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet* 2000;355:378-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
13. Fidder HH, Chowers Y, Lidar M, Sternberg M, Langevitz P, Livneh A. Crohn disease in patients with familial Mediterranean fever. *Medicine* 2002;81:411-6. [Abstract]