

## Ailevi Akdeniz Ateşi ve Crohn hastalığı birlikteliği

### *Association of Familial Mediterranean Fever and Crohn's disease*

Gökhan Tümgör<sup>1</sup>, Çiğdem El<sup>1</sup>, İbrahim Hakan Bucak<sup>2</sup>, Mustafa Yılmaz<sup>1</sup>

#### ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi otozomal resesif geçiş gösteren, kısa, akut, kendini sınırlayan ateş ve poliserozit atakları ile karakterize bir hastalıktır. Akdeniz çevresindeki ülkelerde daha sık görülmektedir. İnflamatuar barsak hastalığı; bağırsağın kronik idiyopatik inflamasyonla ilişkili Ülseratif kolit ve Crohn hastalıklarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı ile takip edilen ve son 20 güne kadar yakınması olmayan olgunun ateş ve karın ağrısı, sağ diz ve ayak bileğinde şişlik yakınmaları olmuş. Olgu kolşisin tedavisi almakta idi. Ayırıcı tanıda inflamatuar barsak hastalıklarını dışlamak için yapılan endoskopik ve histopatolojik incelemede Crohn hastalığı tespit edildi. Bu olgu Ailevi Akdeniz Ateşi ve Crohn Hastalığı birlikteliğine dikkat çekmek için sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Ailevi Akdeniz Ateşi, inflamatuar barsak hastalığı, Crohn hastalığı, çocukluk çağı

#### GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), en sık görülen otoinflamatuar hastalıktır ve tekrarlayan karın ağrısı ve ateş atakları ile seyrederek. İnflamatuar Bağırsak Hastalığı (İBH) genetik yatkınlığı olan kişilerde bağırsak lümen bakteriyel antijenlerine karşı aşırı bir mukozal immün cevapla karakterize, multifaktöryel ve heterojen bir hastalıktır. İBH ile AAA'nın birlikte görülme sıklığının arttığı çalışmalarla gösterilmiştir ve MEFV (ME: Mediterranean, FV: Fever) gen mutasyonunun İBH kliniği üzerine etkisi olabileceği düşünülmektedir [1,2]. Her iki hastalığın kliniğinde; karın ağrısı, ishal, artralji, artrit ve ateş bulunmaktadır.

Bu olgu sunumu, kolşisin tedavisine rağmen karın ağrısı ve ateşi olan AAA tanılı bir olguda Crohn Hastalığı (CH) saptanması üzerine sunulmuştur.

#### ABSTRACT

Familial Mediterranean fever is an autosomal recessive, short, acute, self-limiting disease characterized by attacks of fever and polyserositis, which is common in countries around the Mediterranean. Inflammatory bowel disease is a term used to describe Ulcerative colitis and Crohn's disease that associated with chronic idiopathic inflammatory. The patient had FMF but she had been well until approximately 20 days before admission, when malaise, fever, abdominal pain, right knee and ankle edema developed. She was taking colchicine. The patient diagnosed as Crohn Disease by endoscopy and histopathology. This case report is presented to emphasize the association of two diseases.

**Key words:** Familial Mediterranean Fever, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, childhood

#### OLGU

Karın ağrısı ve ateş nedeni ile yedi yaşında kız olgu çocuk servisine yatırıldı. Olgunun öyküsünden üç yıldır AAA hastası olduğu (M694V homozigot mutasyon) ve 2 x 0.5 mg kolşisin tedavisi ile semptomların kontrol altında olduğu, ancak son 20 gündür karın ağrısının ve ateşinin olduğu ve bu yakınmalarına bir haftadır sağ diz ve ayak bileğinde şişlik ve ısı artışı eklendiği öğrenildi. Olgunun yakınmalarının ve akut faz reaktanlarının yüksek olması nedeni ile Kolşisin tedavisi dozu 3 x 0.5 mg'a yükseltildi. Ateş, eklem ağrıları ve karın ağrıları için ibuprofen ve lansaprozol tedaviye eklendi. Kan ve idrar amilazı normal sınırlarda idi. Tam idrar tetkiki normal idi. Dışkı tetkiki normal idi (Tablo 1). Kan, idrar ve dışkı kültüründe üreme olmadı. Serolojik olarak Brusella ve Salmonella testleri negatif idi. Ateş, ek-

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

<sup>2</sup> Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Adıyaman, Türkiye

**Yazışma Adresi /Correspondence:** İbrahim Hakan Bucak,

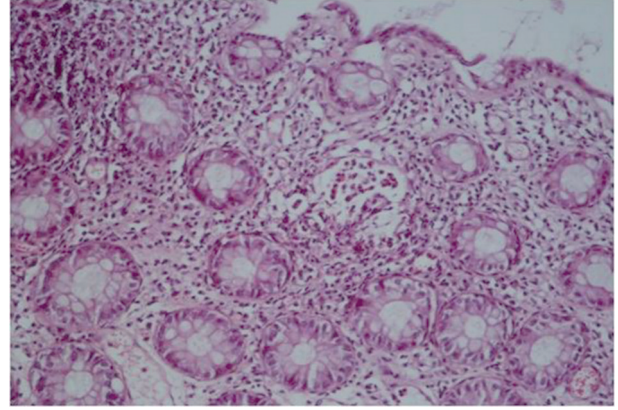
Sakarya Caddesi, Malatya-Çelikhan Yolu Üzeri Yeşilyurt 02200 Merkez Adıyaman Email: ihbucak@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 13.09.2012, Kabul Tarihi / Accepted: 25.12.2012

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2013, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

lem ağrıları ve karın ağrısı düzelmeyen olguda İBH olabileceği düşünüldü. Seroloji olarak Antinükleer antikor (ANA) (-), P- Antinötrofil stoplazmik antikor (ANCA) (-), Anti Saccoromyces cerevisia antikor (ASCA) (+) saptandı. Olguya üst ve alt gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi yapıldı. Üst GİS ve kolon mukozasının normal olduğu ancak terminal ileumun ödemli ve nodüler olduğu gözlemlendi. Üst GİS'den alınan biyopsilerin patolojik incelemesi normal iken, kolonoskopik biyopsilerin incelenmesinde alınan tüm kolon biyopsilerinde 'aktif kronik iltihap, kript abseleri, Goblet hücre kaybı saptandı (Şekil 1). Olguya mesalazin oral 50 mg/kg ve mesalazin lavman 2 gr/gün başlandı. Olgunun tedavinin ikinci gününde ateşi düştü, karın ağrıları azaldı. Oral almaya başladı. Birinci haftada serum akut faz göstergelerinde gerileme gözlemlendi. Genel durumu düzelen olgu önerilerle taburcu edildi. Olgu tedavi-

nin altıncı ayında kolşisin tedavisi altında sorunsuz izlenmektedir.



**Şekil 1.** HE×100, Kalın barsak mukozasında yoğun mikstipte inflamasyon, kript absesi ve goblet hücre kaybı izlenmektedir.

**Tablo 1.** Olgunun hematolojik ve biyokimyasal değerlerinin değişimi.

	Tedavi öncesi	Tedavinin 2. ayında	Tedavinin 6. ayında
Hemoglobin (gr/dl)	10	10	11
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	11300	6300	7700
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	529000	288000	314000
Fibrinojen (mg/dl)	558	256	324
SGPT (IU/L)	11	28	25
SGOT (IU/L)	21	15	16
Alkale fosfataz (IU/L)	94	125	154
GGT (IU/L)	12	18	15
Total Protein (gr/dl)	5.7	6.6	7.1
Albumin (gr/dl)	1.9	3.8	4.1
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h)	100	42	23
c-reactive protein (mg/dl) (Normal; <0.5mg/dl)	9.5	1.5	0.5
IgG (mg/dl)	1600	1403	1105
Dışkıda gizli kan	+	-	-

## TARTIŞMA

AAA ve İBH birlikteliği son yıllarda üzerinde sıklıkla durulan güncel konulardan birisidir. CH'nin, AAA hastalığı olanlarda daha sık görüldüğü, CH'a yatkınlık yapan gen (NOD2/CARD15) ve AAA geninin (MEFV) arasında fonksiyonel benzerlikler olduğu bildirilmiştir. Her iki gen; ölüm alanı içeren protein ailesinden (Death domain containing pro-

tein family), apoptozisin düzenlenmesinde, sitokin üretimi ve inflamasyonda önemli role sahip genlerdir [3].

Türk AAA çalışma grubu AAA'lı 2716 olgunun dördünde İBH (%0.1) olduğunu bildirmişlerdir [4]. Eğritaş ve ark'ları ülseratif kolit (ÜK) tanılı üç olguda MEFV mutasyonu (ikisi homozigot, birisi heterozigot) saptamışlar ve kolşisin tedavisi ile

ÜK'ün remisyona girdiğini bildirmişlerdir [5]. Nurray ve ark'ları CH ve ÜK tanısı bulunan olguların %21'inde AAA gen mutasyonu olduğunu saptamışlardır [6].

Fidder ve ark'ları 105 CH olgusunun %13'ünde AAA gen mutasyonu olduğunu saptamışlar ve MEVF mutasyonlarının CH yatkınlığı ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir [3]. Giaglis ve ark'ları 25 ÜK'lü olgunun yedisinde MEVF mutasyon taşıyıcılığı saptamışlardır. MEVF mutasyonunun hastalığın kliniğini de etkilediği bildirilmiştir. AAA mutasyonu olan ÜK'li 7 olgunun dördünde artrit saptanırken AAA mutasyonu olmayan hiçbir ÜK'li olguda artrit saptanmamıştır [7].

AAA tanısı ile takipli olguların kolşisin tedavisi ile sekonder amiloidozdan korunduğu bilinmektedir. Kolşisin tedavisi %65 olguda atakları önlemekte, %20-30 olguda atak sıklığını ve ağırlığını azaltmakta, %5-10 olguda ise tedaviye yanıt alınmamaktadır [8]. Tedaviye yanıtız olgularda AAA gen mutasyonunun oldukça ağır olduğu ya da kolşisin hücre içinde birikimini engelleyen (ör: MDR-1 P-glikoprotein pump transporter gene'de polimorfizm) bir takım değişiklikler bildirilmiştir [9]. Kolşisin tedavisine yanıtız olgularda IL-1 inhibitörleri (Riloncept gibi), TNF (Tumor nekrozis factor) inhibitörleri (Etanercept ve infliximab), anti-infektif ajanların (Dapson gibi) kullanıldığını bildiren yayınlar vardır [9,10].

Olgumuzun kolşisine yanıtız ateşi, karın ağrısı ve akut faz reaktanlarında yüksekliği, tedaviye başka bir ajanla devam etmeden önce altta yatan başka bir inflamatuvar hastalığı olabileceğini düşündürdü. Kolonoskopi, CH ile tipik olarak uyumlu olmasa da kolonun tüm segmentlerinden alınan biyopsilerin patolojik incelemesinin İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile uyumlu olması ve ASCA pozitifliği olguda

CH'nı düşündürdü ve tedaviye başlandı. Olgunun dirençli ateşi tedavinin ikinci gününde düştü ve kliniği düzeldi.

Sonuç olarak, tedaviye yanıt vermeyen; ateşi, eklem ağrıları ve karın ağrısı olan AAA'lı olgularda ayırıcı tanıda inflamatuvar barsak hastalığı birlikteliği düşünülmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Ayaz NA, Ozen S, Bilginer Y et al. MEVF mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2009;48:23-25.
2. Cattan D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou I. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet* 2000;355:378-379.
3. Fidder H, Chowders Y, Ackerman Z, et al. The familial Mediterranean fever (MEVF) gene as a modifier of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:338-343.
4. Tunca M, Akar S, Önen F et al. Turkish FMF study group. Familial Mediterranean fever (FMF) disease in Turkey. *Medicine* 2005;84:1-11.
5. Egritas O, Dalgic B. Infantile colitis as a novel presentation of Familial Mediterranean Fever responding to Colchicine therapy. *JPGN* 2011;53:102-105.
6. Uslu N, Yuce A, Demir H et al. The association of inflammatory bowel disease and Mediterranean fever gene (MEVF) mutations in Turkish children. *Dig Dis Sci* 2010;55:3488-3494.
7. Giaglis S, Mimidis K, Papadopoulos V, et al. Increased frequency of mutations in the gene responsible for familial Mediterranean fever (MEVF) in a cohort of patients with ulcerative colitis: evidence for a potential disease-modifying effect? *Dig Dis Sci* 2006;51:687-692.
8. Gedalia A. Hereditary Periodic Fever Syndromes. In: Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme J, Schor NF, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders 2011:855-860.
9. Hashkes PJ, Toker O. Autoinflammatory Syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2012;59:447-470.
10. Salehzadeh F, Jahangiri S, Mohammadi E. Dapsone as an alternative therapy in children with Familial Mediterranean Fever. *Iran J Pediatr* 2012;22:23-27.