

Post-Partum Dönemde Menstrüasyon ile Tetiklenen Ailevi Akdeniz Ateşi Olgusu

Oğuz Kaan Ünal¹, Osman Serhat Güner², Mehmet Meriç³

¹Acıbadem Bursa Hastanesi, Endokrinoloji, Bursa, Türkiye
²Acıbadem Bursa Hastanesi, Genel Cerrahi, Bursa, Türkiye
³Acıbadem Bursa Hastanesi, Gastroenteroloji, Bursa, Türkiye

Oğuz Kaan Ünal, Uzm. Dr.
 Osman Serhat Güner, Uzm. Dr.
 Mehmet Meriç, Uzm. Dr.

İletişim:
 Uzm. Dr. Oğuz Kaan Ünal
 Acıbadem Bursa Hastanesi, Endokrinoloji,
 Bursa, Türkiye
 Tel: +90 224 270 41 95
 E-Posta: oguz.unal@acibadem.edu.tr

Gönderilme Tarihi : 23 Ekim 2015
Revizyon Tarihi : 02 Ocak 2016
Kabul Tarihi : 07 Şubat 2016

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), periyodik olarak ortaya çıkan ateş, karın ağrısı, poliserözit ve erezipel benzeri döküntülerle karakterize herediter geçişli bir hastalıktır. Akdeniz ve yakın Ortadoğu bölgesinden adını alan hastalık Türk, Ermeni, Yahudi ve Araplar gibi bazı etnik gruplara spesifiktir. FMF genetik geçişli otozomal resesif bir hastalıktır. 32 yaşında bayan hasta ilk doğum sonrası menstrüasyon başlamasıyla periyodik olarak ortaya çıkan şiddetli karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Karın ağrısına ateş yüksekliği, döküntü ya da artrit gibi ek semptomlar eşlik etmiyordu. Pozitif aile öyküsü bulunması nedeni ile tetkik edilen hastaya FMF tanısı kondu. Menstrüasyon dönemlerinde siklik olarak kolşisin tedavisi düzenlenerek atakları kontrol altına alındı.

Anahtar sözcükler: Ailevi Akdeniz Ateşi, menstrüasyon, gebelik

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER WHICH WAS INDUCED MENSTRUATION AT POST-PARTUM PERIOD

ABSTRACT

Familial Mediterranean fever (FMF) is a hereditary disease characterised by recurrent attacks of fever with peritonitis, pleuritis, arthritis or erysipelas-like rash. As its name suggests, FMF is seen primarily among individuals of Mediterranean ancestry, particularly Turks, Armenians, non-Ashkenazi Jews and Arabs. Familial Mediterranean fever is inherited as an autosomal recessive disorder. 32 year old female patient was admitted with severe abdominal pain occurring periodically with the onset of first menstruation after pregnancy. Abdominal pain was not accompanied by additional symptoms such as fever, rash or arthritis. The patient who is investigated due to positive family history was diagnosed with FMF. Episodes were controlled by cyclic colchicine treatment which was given at the perimenstrual period.

Key words: Familial Mediterranean Fever, menstruation, pregnancy

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), periyodik olarak ortaya çıkan ateş, karın ağrısı, poliserözit ve erezipel benzeri döküntülerle karakterize herediter geçişli bir hastalıktır. Akdeniz ve yakın Ortadoğu bölgesinden adını alan hastalık Türk, Ermeni, Yahudi ve Araplar gibi bazı etnik gruplara spesifiktir. Otozomal resesif geçiş paternine sahip olan FMF en sık görülen oto-inflamatuar hastalıktır (1).

Aynı zamanda en sık monogenik hastalık (2) olan FMF ile ilişkili gen (MEFV geni) yakın zamanda 16. kromozomun kısa kolunda tanımlanmıştır. Her ne kadar hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da bu gen direkt olarak inflamasyonda rol aldığı düşünülen pirin/marenostrin isimli proteini kodlamaktadır (3).

Olgu sunumu

32 yaşında bayan hasta 2 yıl önce ilk doğumunu yapmış ve laktasyon döneminin 6.-7. aylarında adet görmeye başlamış. Daha önce de adet dönemlerinin ağrılı olabildiğini ifade eden hasta post-partum dönemde ağrılarının çok daha şiddetli ve dayanılmaz olduğunu belirtti. Ağrılar sıklık olarak menstrüasyon dönemleri ile paralel bir şekilde başlayıp sona ermekteydi. Karın ağrısına ateş yüksekliği, döküntü, artrit vb başka bir semptom eşlik etmiyordu. Bu periyotta jinekolojik açıdan birkaç kez değerlendirilen hastada patoloji tespit edilememiştir. Sorununun hormonal olabileceğini düşünerek Endokrinoloji polikliniğine başvuran hastanın ağrısının sıklık olması ve FMF açısından pozitif aile öyküsü bulunması nedeni ile bu açıdan değerlendirildi. Siklus haricindeki dönemde yapılan fizik muayene ve laboratuvar bulguları tamamen normaldi. Menstrüasyon periyodunda yapılan fizik muayenesinde ateş:37.2 °C, batında yaygın hassasiyet dışında akut batın düşündürcek bulguya rastlanmadı. İnflamasyon belirteçleri lökosit 5400, sedimentasyon:17, CRP: 92 mg/L (0-3 mg/L), fibrinojen 498 mg/dl (200-400 mg/dl) olarak tespit edilirken biyokimya ve idrar analizinde patoloji yoktu. Daha önce bu periyotta yapılmış batın ultrasonunda batın içi sıvı tespit edilmemiştir. FMF açısından yapılan genotip analizinde *exon 2'de p.Glu148Gln c.442G>C* ve *exon 10'da p.Met680Ile c.2040G>C* heterozigot mutasyon tespit edildi. Sonraki menstrüasyon periyoduna yakın dönemde kolşisin 1,5 gr/gün başlandı. Hastanın semptomlarında ve inflamasyon belirteçlerinde (lökosit 4700, sedimentasyon:5, CRP: 0.79 mg/L (0-3 mg/L), fibrinojen 270 mg/dl (200-400 mg/dl)) normalleşme sağlandı. Hastanın mevcut klinik ve laboratuvar bulguları, genotip analizi, aile öyküsü ve tedaviye verdiği klinik/laboratuvar yanıtla inkomplet ataklarla seyreden FMF tanısı kondu. Gebelik planı olması nedeni ile oral kontraseptif tedavi seçeneği düşünüldü. Perimenstrüel periyotta ilaç kullanılması planlandı ve gebelikteki takibi ile ilgili bilgilendirilerek takibe alındı.

Tartışma

Hastaların %90'ı ilk ataklarını 20 yaşın altında geçirir ve bunların %50'sinde semptomlar <10 yaşta başlar (4). Klinik gözlemler FMF ataklarının emosyonel ve/veya fiziksel stres, soğuk maruziyeti, yağlı gıda alımı veya menstrüasyon gibi bazı predipozan faktörlerle tetiklenebileceğini göstermektedir. Hastaların %15'inde FMF ataklarının menstrüel siklusla tetiklenebileceği iddia edilmesine rağmen bu konudaki veriler oldukça kısıtlıdır ve genellikle sporadik vaka sunumları şeklindedir (5).

Menstrüel periyotla FMF ilişkisi ilk kez 1960 da Schwarts (6) tarafından ortaya konmuştur. Sonraki dönemlerde benzer ilişki sporadik veya seri vaka sunumları şeklinde

raporlanmıştır (7). Menstrüasyon ile FMF ataklarının ilişkisini inceleyen en kapsamlı çalışmalardan biri yakın zamanda yayınlanmıştır (1). Bu çalışmada değerlendirilen 141 hastanın 10'unda (%7) FMF ataklarının menstrüasyonla ilişkili olduğu saptanmıştır. Aralarında kronolojik yaş, hastalık süresi, kolşisin dozu, hastalığın başlangıç yaşı gibi epidemiyolojik özellikler açısından herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Yapılan genotip analizlerinde hastalar arasında mutasyon dağılımı açısından da bir fark tespit edilmemiştir.

Patofizyolojik açıdan cinsiyet hormonlarının inflamasyonla ilişkisini ortaya koyan bir takım çalışmalar mevcuttur. IL-1 beta ile yapımı uyarılan IL-6, CRP ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarını indükleyen sitokinlerden biridir. Östrojenin IL-1 beta yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu da hiperöstrojenemik durumda inflamasyonun baskılanması açısından avantaj oluşturuyor olabilir (8-9). Yakın dönemli çalışmalarda hormon replasman tedavisinin intersellüler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (10). Bu etki kolşisin endotelial hücreler ve lökositlerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunun azaltılması ile kemotaksisin inhibisyonunun sağlanması mekanizmasına benzerlik göstermektedir (11). Bunun dışında östrojen ayrıca kolşisin de etki bölgesi olan tubulin 6 S üzerinden direkt etki ile tubulin inhibisyonu yapmaktadır. Bu bilgiler ışığında östrojenin adezyon molekül ekspresyonu ve tubulin fonksiyonlarının inhibisyonu yolu ile kolşisin benzeri etki gösterebileceği speküle edilebilir. Menstrüasyon dönemlerinde östrojen seviyesinin azalması bu koruyuculuğu azaltarak genetik olarak yatkın kişilerde ve/veya uygun çevresel koşullarda atakları tetiklediği şeklindeki bir hipotezi mantıklı kılar.

Bu tür vakalarda tedavi yaklaşımı olarak sadece menstrüasyon dönemlerinde doz artımı iyi bir yaklaşım olabilir. Eğer bu yaklaşım atakları engellemekte yetersiz ise, herhangi bir medikal kontrendikasyon ya da inanç kısıtlamasının olmaması durumunda oral kontraseptifler tedavi seçeneği olarak denenebilir. Bunlar dışında akut ataklarda interferon verilmesi nispeten yeni ve deneysel bir tedavi yaklaşımıdır (12).

Her ne kadar bizim vakamızda her menstrüasyon periyodunda düzenli olarak atak gelmiş olsa da daha önce yayımlanmış olan hem sporadik hem de seri şeklindeki vakalarda gözden kaçırılmaması gereken en önemli nokta hastaların her menstrüel siklusa atak geçirmiyor olmalarıdır. Ayrıca gebeliğin (hiperöstrojenemik

durum) bu ataklarda her zaman koruyucu özelliği yoktur. Gebelikteki sonuçlar değişkendir. Ataklar tamamen remisyona uğrayabildiği gibi, şiddeti artabilir ya da değişmeden kalabilir (4). Kaldı ki bizim vakamızda FMF atakları gebelikten sonra tetiklenmiştir. FMF, hormonal status ve menstrüasyon ilişkisi görüldüğünden daha karmaşık olabilir. Bu durumda farklı genetik ve çevresel faktörlerin rol alması olasıdır.

Vakamızdaki diğer bir zorlukta ataklarda karın ağrısı dışında diğer klasik bulguların olmayışydı. İnkomplet atak ateş olmaması, ataklar arasında 6 saat veya haftalar olması, peritonit bulgusu olmadan karın ağrısı veya lokalize ağrı, ya da başka bir spesifik bulgu olmaksızın eklemelerde ağrı olması ile tanımlanmaktadır (13). Atakların inkomplet olması, vakamızda tanı gecikmesine yol açmıştı.

Kaynaklar

1. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A. Familial Mediterranean fever and menstruation. *BJOG* 2001;108:403-7.
2. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmun Rev*. 2014;13:388-90.
3. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the ROret gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797-807.
4. Kim KT, Jang HJ, Lee JE, Kim MK, Yoo JJ, Lee GY, Kae SH, Lee J.n Familial Mediterranean Fever With Complete Symptomatic Remission During Pregnancy. *Intest Res*. 2015;13:287-90.
5. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659-64.
6. Schwartz J. Periodic peritonitis, onset simultaneously with menstruation. *Ann Intern Med*1960;53:407-11.
7. Milano AM. Familial Mediterranean fever associated with menstruation. *Am J Gastroenterol*1981;76:363-4.
8. Koka S, Petro TM, Reinhardt RA. Estrogen inhibits interleukin-1 beta induced interleukin 6 production by human osteoblast-like cells. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18:479-83.

Son dönemde yapılan araştırmalarda aslında FMF'in İtalyan'lar, Yunanlı'lar gibi diğer Akdeniz topluluklarında, hatta non-endemik bölgelerde de görülebildiği raporlanmıştır (14). Bu durum FMF hastalığını bölgesel bir hastalık olmaktan çıkarıp daha yaygın fakat aslında tanınamayan bir hastalık statüsüne sokmaktadır. FMF'in en majör komplikasyonu olan amioleidoz en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Kolşisin kullanımı ile bu komplikasyon önlenebilmektedir (13). Dolayısı ile daha tanınır olması, önemli hayati komplikasyonlarından ilaç tedavisi ile korunulabilir olmasından dolayı önemlidir.

Sunduğumuz vaka ile özellikle aile öyküsü olan ve periyodik olarak ateş ve/veya karın ağrısı semptomları olan kadınlarda, etnik köken özellikleri de göz önüne alınarak hastalığın akla getirilmesinin önemli olduğunu gösterdik.

9. Otto G, Braconier J, Andreassen A, Svanborg C. Interleukin-6 and disease severity in patients with bacteremic and nonbacteremic febrile urinary tract infection. *J Infect Dis* 1999;179:172-9.
10. Koh KK, Bui MN, Mincemoyer R, Cannon RO. Effects of hormone therapy on inflammatory cell adhesion molecules in postmenopausal healthy women. *Am J Cardiol* 1997;80:1505-7.
11. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakane E, Levin RJ, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and the qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest*1995;96:994-1002.
12. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hizli N, Gonen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol* 1997;36:1005-1008.
13. Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev* 2012;12:14-7.
14. Papadopoulos VP, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K. The population genetics of familial mediterranean fever: a meta-analysis study. *Ann Hum Genet*. 2008;72:752-61