

Ailesel Akdeniz Ateşi ve Multipl Skleroz Birlikteliği: Olgu Sunumu

Coexistence of Familial Mediterranean Fever and Multiple Sclerosis: A Case Report

Duygu Arslan Mehdiyev¹, Egemen İdiman²

¹Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessively inherited genetic disease of ethnic origin, characterized by recurrent acute fever and inflammation of the serous membranes. Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system with a multifactorial etiology. Central nervous system involvement is not common in the course of FMF. There are opinions arguing that FMF is related to multiple sclerosis as well as claiming that it is a coincidental association. In this article, the process of diagnosing multiple sclerosis in a patient with FMF is shared.

Key words: Multiple sclerosis, Familial Mediterranean Fever, MEFV, Pyrin

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) etnik kökenli, tekrarlayan akut ateş ve seröz zarların iltihabı ile karakterize, otozomal resesif geçişli, genetik bir hastalıktır. Multipl skleroz (MS) multifaktöryel etyolojiye sahip santral sinir sisteminin enflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır. FMF seyrinde santral sinir sistemi tutulumu sık görülen bir durum değildir. FMF'in multipl skleroz ile ilişkisi olduğunu savunan görüşler yanı sıra bunun rastlantısal bir birliktelik olduğunu iddia eden görüşler de bulunmaktadır. Bu yazıda FMF tanılı bir hastada multipl skleroz tanısı koyulma süreci paylaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, Ailesel Akdeniz Ateşi, MEFV, Pyrin

GİRİŞ

Multipl skleroz genetik ve çevresel etmenlerin birlikte rol oynadığı kronik, enflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif otoimmün bir hastalıktır. Patogenezinde otoimmünite, genetik yatkınlık, enfeksiyon ve diğer çevresel nedenler yanı sıra rastlantısal demiyelinizasyon yer alır. Ailesel Akdeniz ateşi sıklıkla ateş ile beraber periton, sinovyum, plevra ve nadiren de perikardın tutulduğu 12-96 saat süren, kendi kendine iyileşen akut iltihap atakları ile ortaya çıkan otozomal resesif geçişli, etnik kökenli (doğu akdeniz halkları) bir hastalıktır. FMF hastalığı ile ilgili olan tek gen 16.kromozomda yer alan MEFV(pyrin) genidir. Bu gen pyrin proteinini kodlamaktadır. Pyrin proteininin işlevi nötrofillere bağlı yangısal yanıtı düzenlemek ve inflamasyonu baskılamaktır. FMF hastalarında nörolojik

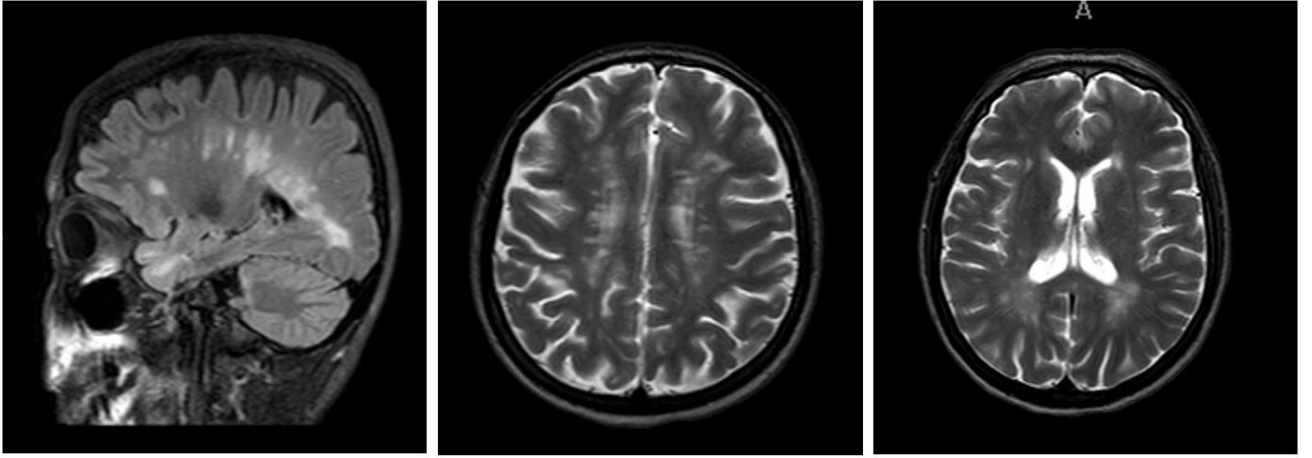
tutuluma oldukça az rastlanır(1). Bu olgu sunumunda, FMF ile multipl skleroz birlikteliği olan bir hastayı paylaşıyoruz.

OLGU SUNUMU

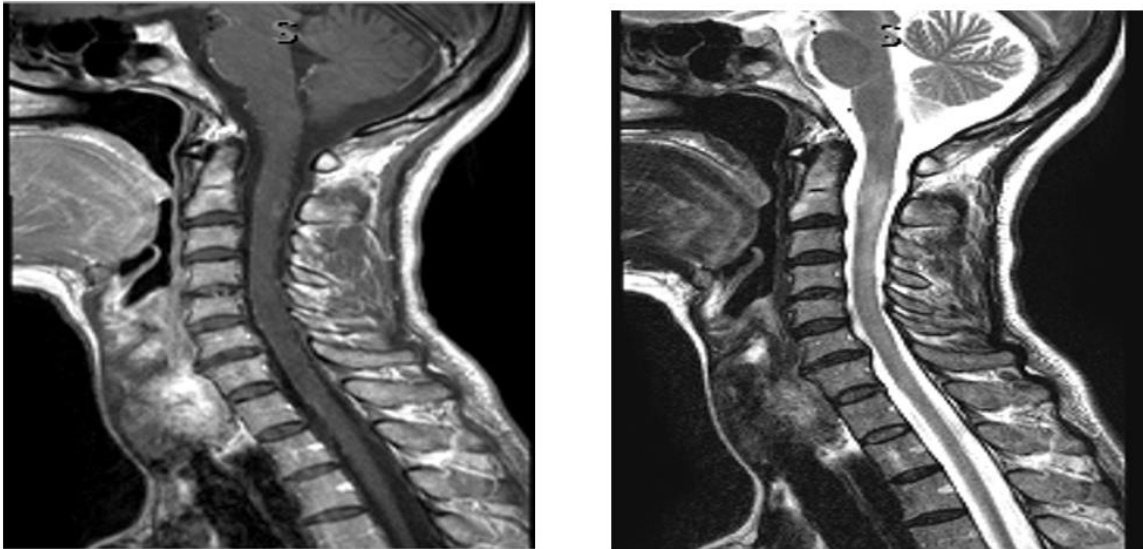
48 yaşında kadın hasta; sağ elde güçsüzlük, sağ el parmaklarında uyuşukluk yakınması ile başvurdu. 1 ay önce boynunda şişlik fark etmesi üzerine endokrinoloji polikliniğine başvurmuş ve tiroit nodülü (55x23x37 mm) saptanmış, tiroit fonksiyon testleri normal, anti TPO negatif olan hastaya operasyon önerilmiş. Aynı dönemde sağ el parmak uçlarında keçeleşme yakınması varmış ardından bir gün boyunca aralıklı, kısa süreli ağrısız sağ kolda istemsiz dönme-kasılma yakınması olmuş. Başka merkezde çekilen beyin ve servikal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

sonucunda demiyelinizan plaklar saptanması üzerine tarafımıza başvurdu (Şekil 1 ve 2). Bir haftadır kasılma benzeri sağ kolda sıkışma-basınç hissi olan hastaya karbamazepin (200 mg/gün) başlandı ve yakınmaları azaldı. Eş zamanlı sağ elde güç kaybı ve sağ el parmaklarında uyuşma yakınması olan hasta yatırıldı. Özgeçmişinde iki sene önce benign pozisyonel paroksizmal vertigo tanısı ile tedavi almış. 5.5 yaşında apendektomi geçirmiş ve 20 yıldır FMF tanısı mevcut. Başvuru yakınmaları ortaya çıktığında FMF alevlenmesi yoktu ve hasta düzenli olarak kolşisin tedavisi kullanmaktaydı. Nörolojik muayenesinde sağ üstte früst

parezi, sağ elde koreik hareketler ve distoni vardı. Derin tendon refleksleri altta bilateral artmış ve Babinski bilateral pozitif. Duyu muayenesinde vibrasyon duyusu altta bilateral azalmıştı. Serebellar muayenesinde sağda dismetri ve disdiadokokinezi saptandı. Bunun dışında nörolojik muayenesi olağandı. Rutin laboratuvar tetkikleri ve immünolojik tetkikler normaldi. Lomber ponksiyon yapıldı. Okb sonucu tip 2 pozitif (9 bant) saptandı. Görsel uyarılmış potansiyel (VEP) ve duysal uyarılmış potansiyeller (SEP)'de bilateral ileti defekti mevcuttu. Hastaya multipl skleroz tanısıyla tedavi başlandı ve takibe alındı.



Şekil 1. Kranial MRG'da demiyelinizan plaklar



Şekil 2. Servikal MRG'da demiyelinizan plaklar

TARTIŞMA

Multipl skleroz ve FMF arasında her iki hastalığın patogeneğinde enflamasyonun yer alması, kliniklerinin ataklarla seyretmesi gibi birtakım benzer özellikler bulunmaktadır. Bunun yanı sıra MS'in sinir sisteminde sınırlı olması ancak FMF'in sistemik enflamasyona yol açan ve multiorgan tutulumuyla seyreden bir hastalık olması iki hastalığı ayrı tutan durumlardır.

FMF seyriinde ortaya çıkan enflamasyon, kan beyin bariyerinde bozulma, mitokondriyal enerji kaybı, demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon multipl skleroz patogeneğinde rol oynar (2).

Yapılan çalışmalarda FMF den sorumlu MEFV gen mutasyonlarının MS hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış (2,3). Pysin proenflamatuar sitokin IL-1β'nin sekresyon ve salınımına yol açar. IL-1 ise MS patogeneğinde önemli T hücre regülasyonunda rol alır.

FMF'deki endotelial disfonksiyon ve vaskülit MS lezyonlarının gelişiminde ilk basamak olan kan beyin bariyerinin yıkımına sebep olabilir. FMF atakları ateşle seyrederek ve atak esnasında oluşan yüksek vücut ısısı miyelin ve mitokondri proteinlerini hasarlandırır. Miyelindeki protein hasarı demiyelinizasyona ve mitokondride oluşan hasar enerji eksikliği sonucu remiyelinizasyonun oluşmamasına sebep olur (2).

ve yeni koyulan MS tanısında şüphe olmaması her iki hastalığın birlikte görülme olasılığının vurgulanması açısından değerli bulunmuştur.

Bu olgu FMF'in MS için risk faktörü ya da prognozda etkili olması veya bunun rastlantısal bir birliktelik olduğunun anlaşılması adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmakla birlikte, FMF'de sorumlu gen olan MEFV mutasyonunun MS patogeneğinde ve/veya prognozunda etkisi olabileceğine dair çalışmalar ve olgu örnekleri ışığında FMF tanısı olan hastalarda MS gelişiminin göz önünde bulundurulmasının vurgulanması amacıyla sunulmaya değer bulunmuştur.

FMF ve MS in birlikteliği yanı sıra MEFV gen mutasyonunun MS fenotipi, hastalık seyri ve progresyonu da olumsuz anlamda etkilediği gösterilmiştir (4-6).

FMF de mutasyonu görülebilen M694V ün MS fenotipini ağırlaştırabileceği ve FMF hastalarında MS gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir (4).

Başka bir çalışmada ise M694V mutasyonunun MS riskini tek başına arttırmadığı ancak MEFV gen mutasyonu taşıyan MS hastalarının daha hızlı progresyon gösterdiği bulunmuştur (5).

Bu çalışmaların aksine FMF hastalığı ile birlikte MS görülmesinin rastlantısal olduğunu iddia eden çalışmalar da vardır (7,8). Bu itirazların altında yatan sebepler FMF'in daha çok Arap popülasyonunda görülmesine karşın MS'e Arap toplumunda nadir rastlanması, daha önce yapılan çalışmalarda FMF açısından aile öyküsü üzerinde durulmaması, genetik çalışmalar ile ilgili eksikler ve kontrol grubu seçimidir.

Hastamızda genetik inceleme yapılmamış olup anne-baba ve erkek kardeşte FMF tanısı yoktu. Düzenli tedavi altında ve başvuru sırasında FMF açısından alevlenme döneminde değildi.

Bunlara rağmen hastanın FMF tanısında

Hasta Onayı: Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek Açıklaması: Herhangi bir kurumsal ve mali destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Ugurlu S, Bolayir E, Candan F, et al. Familial mediterranean fever and multiple sclerosis--a case report. Acta Reumatol Port. 2009 Jan-Mar;34(1):117-9.
2. Alpayci M, Bozan N, Erdem S, et al. The possible underlying pathophysiological mechanisms for development of multiple sclerosis in familial Mediterranean fever. Med Hypotheses. 2012 Jun;78(6):717-20.

3. Yigit S, Karakus N, Kurt SG, et al. Association of missense mutations of Mediterranean fever (MEFV) gene with multiple sclerosis in Turkish population. *J Mol Neurosci*. 2013 Jun;50(2):275-9.
4. Yahalom G, Kivity S, Lidar M, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) and multiple sclerosis: an association study in one of the world's largest FMF cohorts. *Eur J Neurol*. 2011 Sep;18(9):1146-50.
5. Shinar Y, Livneh A, Villa Y, et al. Common mutations in the familial Mediterranean fever gene associate with rapid progression to disability in non-Ashkenazi Jewish multiple sclerosis patients. *Genes Immun*. 2003 Apr;4(3):197-203.
6. Unal A, Dursun A, Emre U, et al. Evaluation of common mutations in the Mediterranean fever gene in Multiple Sclerosis patients: is it a susceptibility gene? *J Neurol Sci*. 2010 Jul 15;294(1-2):38-42.
7. Zahednasab H, Esmaeili A, Bahreini SA. Is there any association between multiple sclerosis and familial Mediterranean fever? *Eur J Neurol*. 2011 Aug;18(8):e96; author reply e97.
8. Zahednasab H, Saadatnia M, Jabalameli MR, Bahreini SA. The role of MEFV gene mutations in Multiple Sclerosis susceptibility. *J Neurol Sci*. 2010 Nov 15;298(1-2):163; author reply 163-4.

Cite as: Arslan Mehdiyev D, İdman E. Ailesel Akdeniz Ateşi ve Multipl Skleroz Birlikteliği: Olgu Sunumu. *Eskisehir Med J*. 2020; 1 (1): 22-25.