

Ailevi Akdeniz Ateşi ve kronik pankreatit birbirini tetikler mi?

Do Familial Mediterranean Fever and chronic pancreatitis provoke each other?

Hilmi Ataseven, İlhami Yüksel, Soner Şenel, Ömer Başar, Aysel Ülker, Nurgül Şaşmaz

Gastroenteroloji Bilim Dalı (Yrd. Doç. Dr. H. Ataseven), Romatoloji Bilim Dalı (Yrd. Doç. Dr. S. Şenel) Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas; Gastroenteroloji Kliniği (Uzm. Dr. İ. Yüksel, Doç. Dr. Ö. Başar), Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi TR-06110 Ankara; Gastroenteroloji Kliniği (Uzm. Dr. A. Ülker, Doç. Dr. N. Şaşmaz) Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi TR 06100 -Ankara

Özet

Kronik panreatit, pankreasın ekzokrin ve endokrin yetmezliği ile sonuçlanan ilerleyici ve kalıcı hasarıdır. Etiyolojisi multifaktöryeldir. Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), sporadik, paroksizmal ateş ve serozal inflamasyon ataklarıyla karakterize bir hastalıktır. Diğer birçok hastalık AAA'ya benzeyebilir ve AAA tanısı koymadan önce bunlar dışlanmalıdır. Bu yazıda AAA ve kronik panreatit birlikteliği olan iki vaka sunuldu.

Anahtar sözcükler: Ailesel Akdeniz ateşi, kronik pankreatit

Abstract

Chronic pancreatitis is the progressive and permanent destruction of the pancreas resulting in both exocrine and endocrine insufficiency. The etiology is multifactorial. Familial Mediterranean Fever (FMF) is a disorder characterized by sporadic, paroxysmal attacks of fever and serosal inflammation. Multiple other disease processes may closely resemble FMF and must be excluded before the diagnosis of FMF. In this article, we present two cases who had familial Mediterranean fever together with chronic pancreatitis.

Keywords: Familial Mediterranean fever, chronic pancreatitis

Geliş Tarihi/Received: 4 Aralık 2009; **Kabul Tarihi/Accepted:** 9 Aralık 2009

İletişim adresi:

Dr. Hilmi Ataseven, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas. Eposta: hilmiataseven@yahoo.com

Giriş

Kronik pankreatit (KP), pankreas dokusunun ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak tahribatı ve bunun neticesinde endokrin ve ekzokrin fonksiyonların kalıcı kaybı ile karakterize inflamatuvar bir olaydır. İnflamasyon, glandüler atrofi, duktal değişiklikler ve fibrozis hastalığın özellikleridir. Etiyoloji multifaktöryeldir. Kronik alkol kullanımı ve safra taşları en çok etiyolojik neden olarak suçlanır. Vakaların %30-40'ında ise etiyolojik bir faktör saptanamaz ve idiyopatik pankreatit olarak adlandırılır [1].

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan serozal enflamasyon atakları ile karakterize bir hastalıktır. İnflamasyon yerinde nötrofillerin aktivitesi ve inflamasyonun inhibe edilmesinde rol aldığı belirtilen MEFV geninde mutasyon sonucu geliştiği ileri sürülmektedir [2,3]. Bu mutasyon sonucu otoregülasyon bozulmakta ve ataklar ortaya

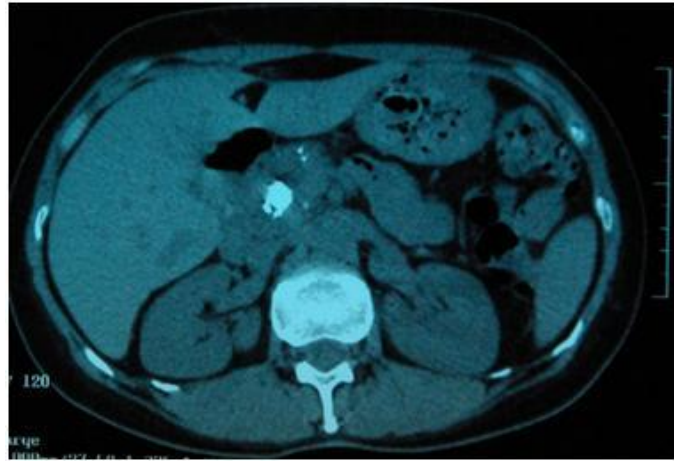
çıkılmaktadır. Bu bulgulara rağmen yine de AAA'nın fizyopatolojisi kesin anlaşılamamıştır.

Benzer klinik ve fizik muayene bulguları olan ve birbirlerinin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmaları gereken bu iki hastalığın aynı hastalarda bulunması daha önce bildirilmemiştir. Bu yazıda tekrarlayan pankreatit atakları olan KP'li ve AAA'lı iki olgu sunuldu.

Olgu 1

Hastalarımızdan birincisi 40 yaşında kadın hasta olup 20 yıl öncesinde kliniğimizde AAA tanısı konulup kolşisin tedavisi başlanmış ve bu tedaviye cevap verdiği gözlenmiş. Hastanın 2 yıl öncesinde karın ağrılarında artmanın olduğu tespit edilmesi üzerine kontrol batin ultrasonografi (USG) yapılmış, pankreas kanalında düzensizlik ve taş, parankiminde heterojenite izlenmiş. Batin bilgisayarlı tomografi (BT) ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ile bu bulgular teyit edilmiştir (Resim 1).

Resim 1. Kronik Pankreatit gelişen kadın hastamızın batin Bilgisayarlı tomografisi.



Dosyası geriye dönük olarak incelendiğinde AAA tanısı konulurken ve takiplerindeki BT ve USG'lerinde bu bulguların olmadığı gözlemlendi. MEFV gen mutasyonu için yapılan DNA analizinde M694V alel 1'de mutasyon tespit edildi. Son zamanlardaki karın ağrıları rekürren pankreatit ataklarına bağlandı. ERCP ile pankreas kanalındaki taş çıkarılmayınca ESWL denendi. Bu esnada hafif ödematöz pankreatit ve şiddetli karın ağrıları gelişti.

Olgu 2

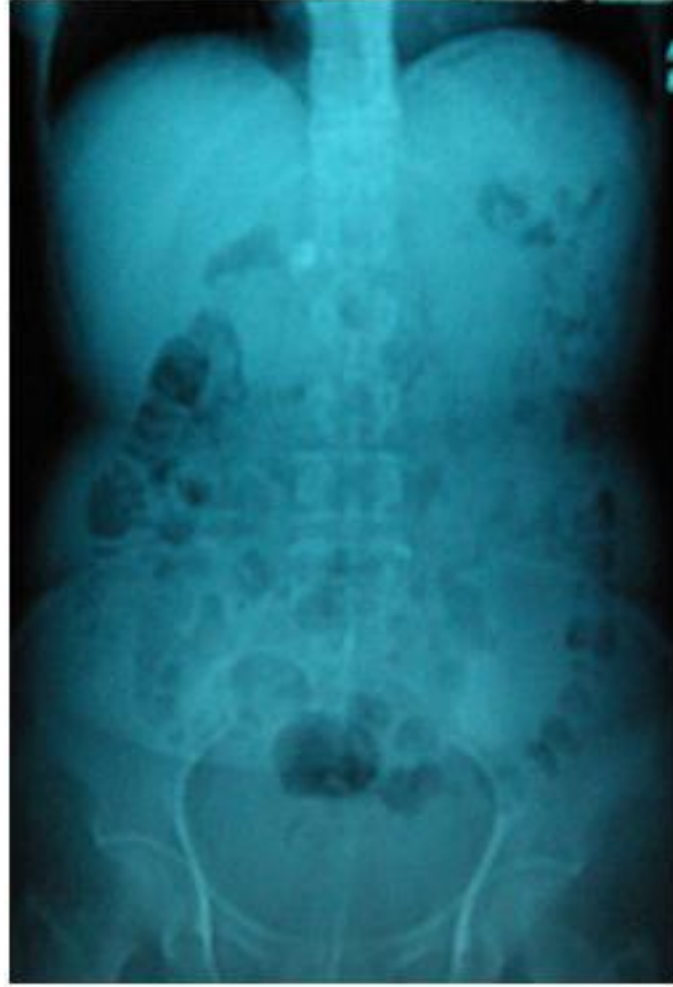
İkinci vakamız ise 3 yıl önce AAA tanısı konmuş 25 yaşında erkek hasta idi. Karın ağrılarında artma olması üzerine ileri tetkik ve tedavi için kliniğimize yönlendirilmişti. Batin USG ve BT ile kronik pankreatit tanısı kondu. Bunun da takip edildiği merkezden elde edilen dosyası incelendiğinde bu hastada da başlangıçta KP lehine bulguya rastlanılmadı. Öyküsü tekrar alınarak AAA tanısının tanı kriterlerine uygun olduğu, kolşisin tedavisine cevap verdiği gözlemlendi. Pankreatit etiyolojisinde rol alabilecek alkol ve ilaç kullanımı yoktu. Ancak bu hastanın gen analizinde mutasyon saptanmadı.

Tartışma

Hastalarımız yıllar önce AAA tanısı almış olup tanı aldıkları andan itibaren kolşisin kullanmaktaydılar. Bu hastaların son yıllarda oluşan karın ağrıları esnasında ateşin eşlik etmediği ve inflamasyon belirteçleri olan beyaz küre, sedimentasyon, CRP, fibrinojen ve trombosit düzeylerinde yükselme olmadığı gözlemlendi. Bununla birlikte serum amilaz ve

lipaz düzeyleri hafif yüksekti. AAA'lı hastaların %5-10'unda kolşisine cevap olmamasına rağmen yine de kolşisine dirençli vakaların tanı açısından tekrar gözden geçirilmeleri gerekir. Son zamanlarda kolşisine cevap vermeyen karın ağrısı atakları olan vakalarımız tanısız açıdan tekrar değerlendirildiler. Serum amilaz ve lipaz düzeylerinin yüksek; batın USG ve BT' lerinin KP ile uyumlu olduğu gözlemlendi. Son zamanlarda belirginleşen karın ağrılarının rekürren KP'ye bağlı olduğu kabul edildi ve bu düşünce ERCP de dâhil olmak üzere görüntüleme yöntemleri ile de doğrulandı (Resim 1 ve 2).

Resim 2. Kronik Pankreatit gelişen kadın hastamızın düz batın grafisi.



Karın ağrısı, ateş şikâyetleri olan hastalarda bunlara sebep olabilecek birçok hastalık, rekürren pankreatit, AAA, intermittan porfiri, vaskülit, SLE vb. gibi, göz önünde bulundurulmalıdır.

AAA tanısı, anamnez, klinik ve laboratuvar değerlendirmeleriyle olası diğer hastalıklar dışlandıktan sonra Livneh AAA tanı kriterlerine göre konur [4]. Ayrıca son zamanlarda MEFV gen mutasyonu da tanıyı destekleyici bir veri olarak kabul edilmektedir. Şüphelenilen vakalarda, kolşisin tedavisine cevap değerlendirilerek tanı lehine bir bulgu elde edilebilir.

Bu iki hastalığın birlikteliğini izah etmek güçtür. Pankreatit yerine AAA tanısının yanlışlıkla konmuş olabileceği düşüncesi bizim vakalarımız için doğru değildir. Zira her iki hastanın tanı, tedavi ve takibinin yapıldığı yerler AAA ve pankreatit için ileri ve deneyimli birer merkezdi. Diğer hastalıklar dışlandıktan sonra tanı kriterleri ile AAA

tanısı konmuş ve kolşisin tedavisi ile tanı desteklenmiştir. Ayrıca kadın hastada MEFV gen mutasyonu da tespit edilmiştir. Bundan dolayı KP'nin takipte ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Pankreatit etiyojisinde, anjiotensin-konvertin enzim inhibitörleri, statinler, didanosin, azatiopirin, steroidler, lamivudine, hidroklorothiazid, valproik asid, oral kontraseptifler ve interferon gibi birçok ilaç suçlanmıştır [5]. Ancak kolşisin bunlar arasında sayılmamıştır. Bulantı-kusma, ishal, nadir de olsa kemik iliği supresyonu, nöropati, miyopati ve anjiyotrotik ödem gibi yan etkileri mevcuttur. Bu iki vakada gözleendiği gibi "KP ile uzun süreli kolşisin kullanımı arasında bir ilişki var mıdır?" sorusu akla gelmektedir.

Bazı FMF olgularında gelişen amiloidoz hastalığın yaşamı tehdit eden en önemli komplikasyonudur [6-8]. M694V mutasyonu ve amiloidoz arasındaki pozitif ilişkiden bahsedilmektedir [9]. Ülkemizden çok merkezli, geniş hasta popülasyonlu bir çalışmada araştırmacılar, Türk AAA hastalarında yüksek vaskülit ve amiloidoz sıklığına dikkat çekmişlerdir [10]. Hastalarımızda amiloidoz ile KP arasındaki olası ilişkiyi doğrulayacak bir veri elimizde yoktur.

AAA'lı hastalarda olduğu gibi idiyopatik KP'li hastalarda da genetik mutasyonlar olabilmektedir [1]. Bilmediğimiz ortak mutasyonlar bu iki hastalığın birlikteliğini izah edebilir.

Bu birliktelik sitokin aktivasyonundaki düzensizliğe de bağlı olabilir. Zira AAA'lı hastalarda C5a inhibitör düzeyi düşüktür. Bu ise ortama kemotaktik etki gösteren proinflatuvar peptidlerin salınmasına neden olmaktadır. TNF- α , İL-6, ve İL-8 inflamasyonla ilişkili sitokinler arasında yer almaktadır. Bu sitokinlerin AAA'lı hastaların ataklı ve ataksız dönemlerinde arttığı gösterilmiştir [11]. MEFV genindeki mutasyonlar sonucu kontrol edilemeyen nötrofil aktivasyonu ve migrasyonu olmaktadır. Sonuçta inflamatuvar olaylar ortaya çıkmaktadır [2,3]. AAA atakları sırasındaki sitokin salınımları kronik bir süreçte pankreas hasarlanmasına neden olabilir. Ayrıca AAA hastalarında asemptomatik dönemde de subklinik bir inflamasyonun sürdüğü gösterilmiştir [11]. Kadın vakamızda pankreas kanalındaki taşa uygulanan ESWL sonrası başlangıçta serum amilaz, lipaz değerlerinde yükselmeye birlikte karın ağrısının olması ve serum amilaz, lipaz değerleri düzeldiği halde fizik muayenede peritonit bulgularının (hassasiyet, defans ve rebant pozitifliği) devam etmesi KP ve AAA atağının eş zamanlı provoke olduğunu düşündürmektedir.

Bütün bunları söyleyebilmek için daha fazla gözlemlere ihtiyaç vardır. Zira her şeye rağmen bu iki antite insidental olarak da birlikte bulunmuş olabilir.

Sonuç olarak, bu iki hastalığın birlikte bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Herhangi bir hastalık ile takip edilmekte olan hastada başka bir patolojik olayın da birlikte olabileceği ya da takipte gelişebileceği unutulmamalı ve bu yönde uyanık olunmalıdır.

Kaynaklar

1. Nair R J, Lawler L, Miller M R. Chronic Pancreatitis. American Family Physician 2007; 76, 1679-88.
2. Güran Ş, Gök F, Erdem H, Erdil A, Yakıcıer C, Dursun A, Orkunoğlu FE, İmirzalıoğlu N. Ailesel Akdeniz Ateşi-"Familial Mediterranean Fever-FMF" düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonları. Moleküler Tıp Dergisi. 2004; 1: 42-4.
3. Konstantopoulos K, Kanta A, Deltas C, Atamian V, Mavrogianni D, Tzioufas AG, Kollainis I, Ritis K, Moutsopoulos HM. Familial Mediterranean fever associated pyrin mutations in Greece. Ann Rheum Dis 2003; 62: 479-81.
4. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, Pras M. Criteria for diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997; 40: 1879-85.
5. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. J Clin Gastroenterol 2005; 39: 709-16.
6. Akar N, Misiroğlu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tümer N, Akcakus M, Tastan H,

- Matzner Y. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Hum Mut* 2000; 15: 118-9.
7. Yalcinkaya F, Tekin M, Çakar N, Akar E, Akar N, Tümer N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Q J Med*. 2000; 93: 681.
 8. Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int*. 2005; 25: 255-9.
 9. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, Shohat T, Minasian A, Krasnov M, Halpern GJ, Rotter JI, Fischel-Ghodsian N, Danon YL, Shohat M. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics*. 2000; 105:70.
 10. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E; Turkish FMF Study Group. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005; 84: 1-11.
 11. Örün E, Yalçinkaya F, Özkaya N, Akar N, Gökçe H. Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) Hastalığında Akut Faz Yanıtı ile Tümör Nekrozis Faktör-A, İnterlökin-8 ve İnterlökin-6 Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2002; 55:123-8.