

OLGU SUNUMU

CASE REPORT

MUHTEMEL AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ İLE İLİŞKİLİ GENÇ BEYİN SAPI ENFARKTI OLGUSU: VAKA SUNUMU

Erman ALTUNIŞIK, İlhan ÇAĞ, Ali ARIK

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ADIYAMAN

ÖZ

Ailesel Akdeniz ateşi (FMF) otozomal resesif geçişli, kendi kendini sınırlayan, tekrarlayan ateş ve serozit ataklarıyla karakterize otoinflamatuar bir hastalıktır. FMF'nin nörolojik belirtileri nadirdir. İskemik inme, posterior reversibl ensefalopati sendromu ve demiyelinizan lezyonlar FMF hastalarında gösterilmiştir. 17 yaş erkek hasta iki günden beri olan sol yan kuvvetsizliği nedeniyle başvurdu. Kranial manyetik rezonans difüzyon ağırlıklı (MRG-DAG) görüntüleme mezensefalon sağ krus serebri ve santral lokalizasyonlarında akut iskemi ile uyumlu görünüm saptandı. FMF açısından remisyonda olan hastanın etiyolojiye yönelik olarak yapılan tüm genç inme tetkikleri normal bulundu. Genç inme etiyolojisinin altında yatan mekanizmanın FMF'de yaygın olarak görülen endotel disfonksiyonuna neden olan muhtemel subklinik inflamasyon olabileceği düşünüldü. Nadir görülen bu komplikasyona sahip inme olgusu sunulmaya değer bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Enfarkt, ailesel Akdeniz ateşi, beyin sapı, manyetik rezonans görüntüleme.

**BRAIN STEM INFARCTION IN A YOUNG PATIENT ASSOCIATED WITH PROBABLE FAMILIAL
MEDITERRANEAN FEVER: A CASE REPORT**

ABSTRACT

Familial Mediterranean fever (FMF) is an auto-inflammatory disease characterized by an autosomal recessive transition, self-limiting, recurrent fever and serositis attacks. Neurological symptoms of FMF are rare. Ischemic stroke, posterior reversible encephalopathy syndrome and demyelinating lesions are shown in FMF patients. A 17-year-old male patient was admitted due to left side weakness for two days. In cranial magnetic resonance diffusion-weighted (MRI-DWI) imaging, an appearance compatible with acute ischemia was detected in mesencephalon right crus cerebri and central localizations. All the young stroke examinations performed for the etiology of the patient who was in remission in terms of FMF were found to be normal. It was thought that the underlying mechanism of young stroke etiology may be the possible subclinical inflammation that causes endothelial dysfunction commonly seen in FMF. A stroke case with this rare complication was found worth presenting.

Keywords: Infarction, familial Mediterranean fever, brain stem, magnetic resonance imaging.

GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz ateşi (FMF) otozomal resesif geçişli, kendi kendini sınırlayan, tekrarlayan ateş ve serozit ataklarıyla karakterize otoinflamatuar bir hastalıktır (1). Mediterranean-fever (MEFV) geninin 16. kromozomundaki mutasyondan kaynaklanır ve bu mutasyon da inflamasyon

regülasyonunda rol oynayan pyrin proteininin işlev bozukluğuna neden olur (2).

FMF'nin merkezi sinir sistemi (MSS) belirtileri nadir ve tartışmalıdır. Seyrek görülse de FMF ile ilişkili nörolojik tutulum bulguları geniş bir spektrum gösterebilir.

Yazışma Adresi: Dr. Öğr. Üyesi Erman Altunışık, Adıyaman Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği, Yunus Emre Mah. 1164 Sok. Adıyaman.

Telefon: 0000 000 00 00

E-posta: ermanaltunisik@gmail.com

Geliş Tarihi: 04.08.2020

Kabul Tarihi: 14.01.2021

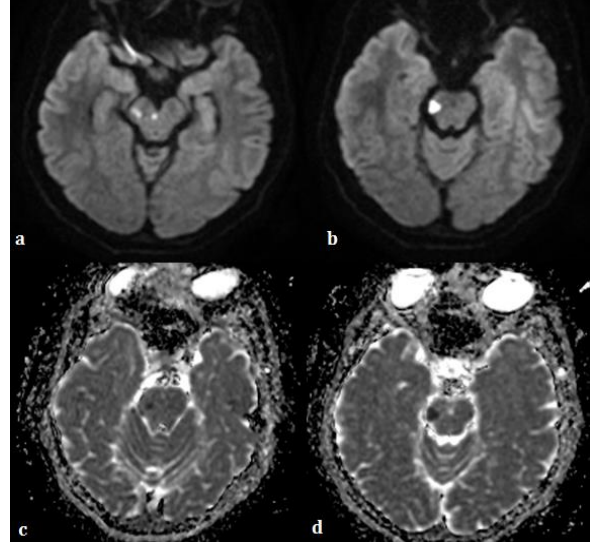
Tüm yazarlar ORCID ID: Erman Altunışık 0000-0002-5996-2090, İlhan Çağ 0000-0002-1556-2968, Ali Arık 0000-0002-0091-5724.

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Altunışık E, Çağ İ, Arık A. Muhtemel ailesel Akdeniz ateşi ile ilişkili genç beyin sapı enfarktı olgusu: Vaka sunumu. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi doi: 10.5505/tbdhd.2021.09326

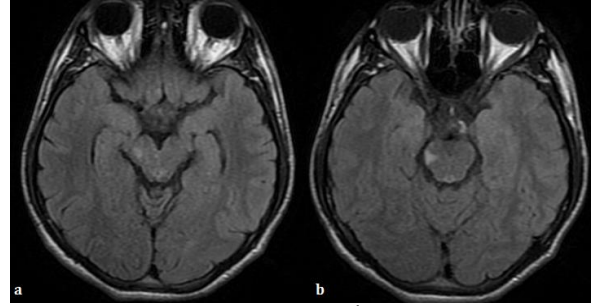
Yapılan çalışmalarda psödötümör serebri, optik nörit, poliarteritis nodosa (PAN) ve Henoch-Schönlein purpurasının (HSP) MSS komplikasyonları, tekrarlayan aseptik menenjit, iskemik inme, kraniyal sinir tutulumları, subklinik görsel uyarılmış potansiyel anormallikleri, posterior reversibl ensefalopati sendromu ve demiyelinizan lezyonlar FMF hastalarında gösterilmiştir (3). Bu çalışmada diğer tüm inme nedenleri ekarte edildikten sonra FMF ile muhtemel ilişkili olduğu düşünülen beyin sapı enfarktı saptanan genç inme olgusu sunulmuştur ve bu yayın için hastadan imzalı onam alınmıştır.

OLGU SUNUMU

17 yaşında erkek hasta iki günden beri olan sol yan kuvvetsizliği nedeniyle başvurdu. Özgeçmişinde 10 yıl önce başlayan birçok defa tekrarlayan ateşin eşlik ettiği peritonit, plevrit ve artrit atakları geçirdiği sonrasında FMF tanısı konulduğu ve kolşisin 0,5 mg 3x1 tablet tedavisi başlandığı öğrenildi. Tedavi altında remisyondaydı, uzun süreden beri semptomatik atak geçirmiyordu. Anne baba akrabalığı yoktu. Bir erkek kardeşinde de FMF tanısı vardı ve 6 yıl önce intraparakimial kanama nedeniyle exitus olmuştu. Nörolojik muayenede sol hemiparezi, kas gücü - 5/5 olarak saptandı. Kraniyal sinir muayenesi, duyu muayenesi ve serebellar sistem muayenesi normal sınırlardaydı. Taban cildi refleksi bilateral fleksördü. Ataksi saptanmadı. Vital bulguları normal değerlerdeydi. Hastanın çekilen bilgisayarlı beyin tomografisinde kanama bulgusu saptanmadı. Kraniyal manyetik rezonans difüzyon ağırlıklı (MRG-DAG) görüntüleme ve aksiyel T2 FLAİR sekanslarda mezensefalon sağ krus serebri ve santral lokalizasyonlarında akut iskemik ile uyumlu görünüm saptandı (Resim 1a-1b-1c-1d, Resim 2a-2b). Hasta nöroloji servisine yatırılarak asetil salisilik asit 100 mg ve klopidogrel 75 mg'dan oluşan ikili antiagregan tedavi başlandı. Etiyolojiye yönelik olarak yapılan kardiyak taramalarından 24 saatlik ritm holter elektrokardiyografi, transtorasik ve transözofageal ekokardiyografi normal bulundu. Yapılan karotis ve vertebral doppler ultrasonografi incelemesinde patoloji saptanmadı. Beyin ve boyun MRG anjiyografi normal sınırlardaydı. 24 saatlik idrar proteini düzeyi normal sınırlardaydı ve amiloidoz saptanmadı. Serum fibrinojen düzeyi 240 mg/dl, C-reaktif protein düzeyi (CRP) 0,8 mg/L ve



Resim 1a-d. Kranial MRG mezensefalon sağ krus serebri ve santral lokalizasyonlarında difüzyon ağırlıklı kesitlerde hiperintens, apparent diffusion coefficient (ADC) kesitlerinde hipointens olarak izlenen akut iskemik lezyonlar mevcuttu.



Resim 2a, b. Aksiyel T2 FLAİR MRG sekanslarında mezensefalon sağ krus serebri ve santral lokalizasyonlarında hiperintens iskemik odaklar mevcuttu.

eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 20 mm/h olarak ölçüldü. Homosistein düzeyi, lipit profili, hemogram, üre, kreatinin ve diğer biyokimyasal parametreler normal bulundu. Otoimmün vaskülit paneli için yapılan ANA, Anti-dsDNA, P-ANCA, C-ANCA, anti SSA, anti SSB, anti fosfolipid antikorları, anti kardiyolipin antikorları ve Lupus antikoagülanı normal sınırlarda bulundu. Protein C, protein S ve antitrombin 3 düzeyi gibi hiperkoagülopati belirteçlerinde patoloji saptanmadı. Faktör 5 leiden, metilen tetrahidrofolat redüktaz, plasminojen aktivatör inhibitörü ve protrombin gen mutasyonu gibi genetik taramalarında patoloji saptanmadı. Klinik durumu stabil olan ve nörolojik muayenesi tamamen düzelen hasta taburcu edilerek poliklinik takiplerine alındı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

FMF nadiren nörolojik tutulum yapmaktadır ve bu konuda bildiklerimiz halen sınırlıdır. Serum fibrinojen düzeyi genel popülasyonda özellikle genç ve orta yaşlı erkeklerde iskemik inme riskinin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir ve FMF aktivitesinin önemli bir inflamatuvar belirteçidir (4). FMF'de aterosklerotik bir gösterge olan intima media kalınlığının arttığı da bilinmektedir (5). Bununla birlikte FMF'nin inme için bir risk faktörü oluşturup oluşturmadığı sorusu henüz net olarak cevaplanamamıştır. FMF'de nörolojik tutulumun araştırıldığı retrospektif bir çalışmada 8864 FMF hastasının 18'inde nörolojik tutulum bulgusu saptanmıştır ve 7 hastanın iskemik inme geçirdiği görülmüştür. Hastalarda saptanan inme prevalansı genel popülasyondan daha yüksektir. İki hastaya ise inme atağı sonrasında FMF tanısı konmuştur (6).

FMF hastalarında önemli derecede yaygın ve uzun süre devam eden subklinik bir inflamasyon söz konusudur. Birçok otoinflamatuvar hastalıkta olduğu gibi FMF'de de hem atak hem de remisyon anında yaygın bir inflamasyonun olduğu bilinmektedir (4). Hatta FMF'de klinik olarak saptanabilen atakların buzdağının sadece görünen kısmı olduğunu ve inflamasyonun FMF'li hastaların % 30'unda ataksız remisyon dönemlerinde de devam ettiğini öne süren yayınlar da mevcuttur (7). Ataksız dönemde devam eden bu subklinik inflamasyonun, endotel disfonksiyonunu indükleyerek ateroskleroz, anemi, splenomegali, azalmış kemik mineral yoğunluğu, kardiyak tutulum ve sekonder sistemik amiloidoz gibi önemli komplikasyonların gelişme riskini artırdığı düşünülmektedir. Atak periyodunda artan ESR ve CRP, serum amiloid A, fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının ataksız dönemde normale dönmesi beklenir ancak subklinik inflamasyon söz konusu ise bu parametrelerde yükseklik devam eder (4). Olgumuz uzun süreden beri klinik olarak semptomsuz olduğu için hastane takiplerine düzenli olarak gelmemiş ve bu dönemde kan parametreleri dokümanite edilememiştir. Bu yüzden subklinik inflamasyonun varlığı laboratuvar değerleriyle kanıtlanamamaktadır ancak uzun yıllardan beri süregelen hastalık varlığı düşünüldüğünde subklinik inflamasyon olasılığı ekarte de edilememektedir. Bizim olgumuzda klinik ve laboratuvar bulgularına

dayanılarak ataksız olduğu tespit edilen bir dönemde iskemik inme atağı gelişmiştir ve etiyojolojiye yönelik yapılan araştırmalarda bir neden bulunamamıştır. İyi bilinen protrombotik bir faktör olan kronik ve yaygın subklinik inflamasyon inme gelişimini kolaylaştırabilecek endotelial disfonksiyon ile sonuçlanmış olabilir.

FMF'nin HSP, PAN ve Behçet hastalığı gibi sistemik vaskülitik hastalıklarla ilişkisi bildirilmiştir (2). Hastalarda serebral vaskülit zemininde stroke gelişimi ihtimali göz ardı edilmemelidir. Bizim olgumuzda anjiyografik görüntülerde sistemik vaskülitte işaret edebilecek herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

Homozigot genotipin amiloidoz ile ilişkili olduğu ve daha kötü prognozla birlikteliği iyi bilinmektedir (8). Yapılan çalışmalarda inme ve diğer nörolojik tutulumların daha çok homozigot mutasyon taşıyan bireylerde olduğu gösterilmiştir (6). Mutasyon analizlerinde en sık rastlanan genlerin araştırıldığı göz önüne alınmalıdır. Bizim olgumuzda herhangi bir FMF mutasyonu saptanmamıştır. Büyük vaka serileri üzerinde yapılan çalışmalarda dahi yüzde 50'lere varan oranlarda mutasyon negatifliği olduğu bilinmektedir (9). Bu yüzden hastalığın tanısında klinik ve laboratuvar bulguları büyük öneme sahiptir. Bazı çalışmalarda FMF ilişkili inme olgularında daha çok arka sistem dolaşımının etkilendiği bildirilmiş olsa da (6) bu konu henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Bizim olgumuzda da arka sistem dolaşımını etkilenmiştir.

Kolşisin, antiinflamatuvar özellikleri olan, yaygın olarak kullanılan ve iyi tolere edilen bir ilaçtır. İlk kez 1820 yılında tanımlanan bu alkaloid mikrotübül polimerizasyonunun inhibe ederek antiinflamatuvar etkinlik sağlar (10). Ateroskleroz patogeneğinde inflamasyonun rolü göz önüne alındığında kolşisin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi ilgi çekici hale gelmiştir. Yapılan bir meta analiz çalışmasında kolşisin tedavisi altında olan hastalarda inme insidansının plasebo grubuna göre daha düşük olduğu saptanırken, kardiyovasküler hastalık ve tüm mortalite oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (11). Başka bir sistematik derlemede birbirinden farklı sonuçları olan çalışmalara değinilmiştir. Kolşisin tedavisi alan hastalarda inme ve geçici iskemik atak insidansının kontrol grubuna kıyasla azaldığı

bildirilen çalışmaların yanında, plasebo grubuyla kıyaslandığında anlamlı farklılığın saptanmadığı çalışmalar da mevcuttur (12). Bizim olgumuz uzun süre ve etkin dozda kolşisin tedavisi altında olmasına rağmen inme geçirmiştir. Kolşisinin inme profilaksisinde kullanılmasına yönelik son yıllarda öne çıkan veriler umut vericidir ancak bu konuda henüz yeterince kanıt mevcut değildir.

Ülkemizde çok sık görülen FMF hastalığının nörolojik tutulumları her ne kadar nadir de olsa dikkate değerdir. Nedeni bilinmeyen genç inme olgularında FMF olasılığı akılda tutulmalıdır. İnme atağı geçirdikten sonra bile yeni FMF tanısı konulabilen vakaların olduğu da düşünüldüğünde klinik olarak akut batın, gastroenterit gibi durumlarla kolayca maskelenebilen bu hastalığın tanısının atlanmaması hayati öneme sahiptir. Tanı alan olguların takiplerinde nörolojik tutulumların olabileceği bilinmeli bu konuda dikkatli olunmalıdır. FMF hastalarında inme insidansının, inme subtipinin ve inme lokalizasyonunun araştırıldığı ve mutasyon tiplerinin inme ile ilişkisinin karşılaştırıldığı geniş tabanlı prospektif çalışmaların faydalı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Ben Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7(2): 105–112.
2. Aksu K, Keser G: Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2011; 31(10): 1263–1274.
3. Akman Demir G, Gul A, Gurol E, et al. Inflammatory/demyelinating central nervous system involvement in familial Mediterranean fever (FMF): coincidence or association? *J Neurol* 2006; 253(7): 928–934.

4. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology* 2006;45(6):746–750.
5. Feld O, Yahalom G, Livneh A. Neurologic and other systemic manifestations in FMF: Published and own experience. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2012; 26(1): 119–133.
6. Kalyoncu U, Eker A, Oguz KK, et al. Familial Mediterranean fever and central nervous system involvement. *A Case Series Medicine* 2010; 89(2): 75–84.
7. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1996; 26(3): 612–627.
8. Ben Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(2): 146–149.
9. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, et al. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica* 2014; 57(3): 97–104.
10. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, et al. Colchicine: old and new. *Am J Med* 2015; 128(5): 461–470.
11. Masson W, Lobo M, Molinero G, et al. Role of colchicine in stroke prevention: an updated meta-analysis. *J Stroke Cerebrovas Dis* 2020; 29(5): 104756.
12. Khandkar C, Vaidya K, Patel S. Colchicine for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Thera* 2019; 41(3): 582–590.

Etik Bilgiler

Aydınlatılmış Onam: Hastaya aydınlatılmış onam formu imzalatıldığı beyan edilmiştir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: EA, İÇ, AA. Konsept: EA, İÇ, AA. Tasarım: EA, İÇ, AA. Veri Toplama veya İşleme: EA, İÇ, AA. Analiz veya Yorum: EA, İÇ, AA. Literatür Taraması: EA, İÇ, AA. Yazma: EA, İÇ, AA.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.