

Kallmann Sendromu ve FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi)

Kallmann's Syndrom and Familial Mediteranean Fever (FMF)

Gürkan YURTERİ, Hakkı ARIKAN, Hakan YAPICI

Şişli Etfal Hastanesi, Nefroloji Kliniği

ÖZET

Kallmann sendromu izole hipogonadotropik hipogonadizmin en sık rastlanan şeklidir. Literatürde FMF ile ilişkisi bildirilmemiştir.

Kallmann Sendromunda olfaktuar lopların agenezisi veya hipoplazisinden kaynaklanan anosmi veya hiposmi, LHRH eksikliği ile birliktedir. Erkek çocuklarda kızlara oranla altı kat fazla rastlanır. Bu sendroma tutulan şahıslar sıklıkla koku almadaki azalmayı fark etmezler. Sendrom X'e bağlı otozomal dominant veya otozomal resesif olarak geçebilir.

Kallmann Sendromunda fetal LHRH nörosekretuar nöronlar olfaktuar "placode"dan medial bazal hipotalamusa migrasyonu olmamaktadır. Sendrom bir gelişim malformasyonu olarak düşünülebilir (1, 2, 5-8).

Kallmann Sendromu ile FMF arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Olgumuzda FMF komplikasyonu olarak renal amiloidoz ve kronik renal yetersizlik gelişmiştir. FMF'de semptomların başlamasından renal amiloidoza kadar geçen süre 1-42 yıldır.

Anahtar Kelimeler: Kallmann Sendromu, Familial Mediteranean fever (FMF).

SUMMARY

The Kallmann's syndrom is the most common cause of isolated hypogonadotrophic hypogonadism. It is a familial disorder usually inherited as an X-linked autosomal dominant or resessive trait. This syndrom is 6 times more commonly in men than women. In Kallmann's syndrom (Gonadotrophin deficiency with associated hyposmia), defective development of the LHRH neuronal system appears to arise from defective migration of the LHRH containing neurons from the olfactory nasal epithelium in early embryological life (6, 7, 8). There is no relationship between FMF (Familial Mediterranean fever) and Kallmann syndrom. In our case developed renal amiloidosis and renal failure was due to FMF.

In FMF, renal amiloidosis developes 1-42 years after the symptoms occurs.

Key Words: Kallmann's syndrom, Familial Mediteranean fever (FMF).

OLGU

17 yaşında Kars'ta oturan bayan hasta; vücudunda şişme, halsizlik, noktüri ve menstruasyon görememe şikayetleri ile servisimize yatırıldı. Hikayesinde, 7 yaşından beri 1-2 aya bir, tüm karına yayılan, 2-3 gün süren karın ağrısından yakınan hastanın, 2 yıl önce bufissur tarzında ödemi, idrar miktarında azalma ve renginde koyulaşma yakınmaları ortaya çıkmış. Herhangi bir tedavi görmeyen hastanın son bir aydır ödemlerinde progressif artma tespit edildi. Hastanın yapılan fizik muayenesinde TA: 90/60 mmHg olarak tespit edildi. Sekonder seks karakterlerinin gelişmediği, cilt renginin soluk olduğu, grade II

guatr, (++) sakral, (++) pretibial yumuşak, gode bırakan ödeminin olduğu saptandı.

Hastanın 2 aylık klinik takibi sırasında iki kez karın ağrısı ortaya çıktı. Bu sırada yapılan fizik muayenesinde, batın yüzeysel palpasyonla hassas, rebound (+) tespit edildi. Ağrı sırasında istenen laboratuvar tetkiklerinde fibrinojen 828 mg/dl, lökosit 11.000 mm³ bulundu, hastaya "colchicine testi" uygulandı ve hastanın semptomları ortadan kalktı.

Hastanın colchicine tedavisi altında karın ağrılarında tekrarlama olmadı. Hastanın klinik anamnezinin ve gözlemlerimizin ışığı altında, renal patolojisinin FMF'e bağlı sekonder amiloidoz olabileceği düşünüldü. Yapılan renal biyopside amiloid nefroz tespit edildi. Proteinürisinin 6-7 g/gün devam etmesi üzerine mevcut colchicine tedavisine ilave olarak kaptopril 25 mg 2x1 ilave edildi. 2 aylık takip sırasında, proteinüri 7.5 g/gün'den 4.8 g/gün'e düşmesine rağmen

Yazışma Adresi:

Gürkan Yurteri
Şişli Etfal Hastanesi, Nefroloji Kliniği
Şişli / İSTANBUL

men hastada hipotansiyon gelişmesi üzerine ilaç kesildi.

Hastanın sekonder seks karakterlerindeki gelişme geriliğine ilave olarak, primer amenoresinin mevcut olması nedeniyle yaptırılan jinekolojik muayenesinde uterus hipoplazik olarak, vulva, vajen girişi patent olarak saptanmıştır. Genital USG'de uterus hipoplazik olarak gözlemlendi, ancak sol over tespit edilemedi.

Hastada end-organ yanıtının saptanması için Farlutal testi uygulandı. Bunun için farlutal 2x1 tablet 5 gün süre ile verildi. Normalde ilaç tedavisi sonrası 1 hafta içinde vajinal kanamanın olması gerekirken, bu gözlenmedi. Bunun üzerine hastanın hormonal tetkikleri istendi. Yaptırılan hormonal tetkiklere dayanarak supresyonun yukarı merkezden olabileceği düşünüldü. Önce sürrenal aksı değerlendirmek için hastanın 08.30 ve 9.00'da alınan kan örneklerinde ACTH ve kortizol değerlerine bakıldı. Kortizol düzeyleri alt sınıra yakın olmakla beraber normal olarak değerlendirildi. Daha sonra uygulanan Kломifen testi için hastaya 5 gün süreyle 2x50 mg kломifen tablet verildi. 6. günde LH, FSH, östrodiol düzeyleri ölçüldü. Normalde 2 kat veya daha fazla bir artış beklenirken, bu gözlemlenmedi. Bunun üzerine hastada hipogonadotropik hipogonadizmin olabileceği düşünüldü. Hastanın çekilen kranial tomografisinde; hipofiz, olfaktoriel traktus ve bulb doğal olarak saptandı. Yaptırılan koku testinde minimal bir azalma gözlemlendi.

TARTIŞMA

Gerek Kallmann Sendromunun nadir bir konjenital gelişim defekti olması, gerekse hastanın renkli klinik tablosu dikkat çekici idi. Bu sendrom puberte öncesi daha çok erkek çocuklarda görülür. Genelde familial olmasına rağmen, sporadik vakalar bildirilmiştir. Bayan olan olgumuzda herhangi bir aile anamnezi tespit edemedik.

Hipotalamik-hipofizer-gonadal eksenin regülasyonu yaş ve cins ile değişir. Luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) dolaşımında doğumdan itibaren bulunurlar. Pubertenin erken dönemlerinde FSH seviyeleri yavaş yavaş artarak LH düzeylerini geçer. Bu dönemde hipotalamus gonadal steroidlerin baskılayıcı etkilerine çok hassastır. Gonadal realeasing hormona (GnRH) FSH cevabı LH cevabından daha fazladır. Puberteden sonra bu paternin tam tersi bir cevap görülür. Prepubertal dönemin geç evrelerinde uyku ile bağlantılı pulsatil LH salgılanması

başlar ve LH ile FSH senkronize hale gelir. Bu pulsalar erkek çocuklarda testosteron, kız çocuklarda öst-radiol salgısını artırarak pubertenin klinik belirtilerini başlatır. Aynı zamanda hipotalamik GnRH sekresyonunun steroidlerin "feed back" etkilerine olan hassasiyetinde azalma meydana gelir. Kadınlarda gonadal steroidlerin LH ve FSH üzerindeki pozitif "feed back" regülasyonu gelişmeye başlar ve bu şekilde 13-14 yaşlarında sıklık ovulasyon öncesi gonadotropin artışı meydana gelir. GnRH hipotalamustan her 90 dakikada bir tonik, pulsatil bir ritimde salgılanmaktadır ve bu ritim hormonun hipofiz üzerindeki etkilerinde çok önemlidir. Kallmann sendromunda LHRH'un pulsatil sekresyonunun yetersizliği ve bunun sonucu olarak gelişen FSH ve LH eksikliği seksüel infantilizme yol açar (11). Dolaşımdaki LH ve FSH düzeyi oldukça düşüktür, ancak daima tespit edilebilir düzeylerde. LHRH'un yetersizliğinin boyutuna göre fenotip değişir. LHRH eksikliği, genetik veya gelişim defektine sekonder olarak doğumda mevcuttur ancak beklenen puberte yaşına kadar fark edilemez. Genellikle normal uzunlukta olurlar. Sıklıkla koku almalarındaki azalmayı fark etmezler. Olgumuzda kemik yaşı takvim yaşı ile uyumlu idi, ancak seksüel infantilizm mevcuttu. Hasta koku almasındaki azalmanın farkında değildi. Kallmann sendromu ile birlikte olabilen damak yarığı, dudak yarığı, ünilateral renal agenezis, epilepsi, kısa metakarpal kemikler vakamızda yoktu (3, 4).

Kломifen antiöstrojen bir preparattır. Hipofizden gonadotropin sekresyonunu stimüle eder (10, 11). Normalde 5 gün verilen kломifene (100 mg/gün) 6. günde FSH ve LH cevabında en az iki kat artış beklenir. Biz hastamıza bazal FSH, LH, östrodiol değerlerini belirledikten sonra 2050 mg/gün olmak üzere 5 gün verdik. Beklenen artışı hastamızda tespit edemedik. Bunun üzerine eksikliğin hipotalamustan LHRH'un defektif salınımına bağlı olduğu kanısına vardık. Grade II guatr tespit edilen hastanın yapılan tiroid hormon ölçümlerinde free T₃: 2.5 pmol/L (N: 3-9 pmol/L), free T₄: 6.8 pmol/L (9-25 pmol/L) olarak tespit edildi. Hastanın FMF ve buna bağlı amiloid nefropatisinden dolayı primer hipotiroidisinin amiloid birikimine bağlı olabileceği düşüncesinden yola çıkılarak tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulandı. Tiroid bezinde amiloid birikimi tespit edilemedi ve primer hipotiroidi ile uyumlu patolojik bulgular saptandı.

Tüm bu verilen ışığı altında hastada hipogonadotropik hipogonadizm olduğu, hipotiroidi ve FMF'in ko-

insidans olduğu kanısına varıldı. Klinik ve laboratuvar bulguları birleştirildiğinde olgunun Kallmann sendromu ile uyumlu olduğu kabul edildi.

KAYNAKLAR

- 1 Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE: The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Med Defic* 48: 203-206, 1944.
- 2 Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW: Origin of luteinizing hormone releasing hormone neurons. *Nature* 338: 161-164, 1989.
- 3 Lieblich JM, Rogol AD, White BJ, et al: Syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann Syndrome). *Am J Med* 73: 506-519, 1982.
- 4 Santen RJ, Paulsen CA: Hypogonadotropic eunuchoidism. I. Clinical study of the mode of inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 47-54, 1973.
- 5 Kigmuller D, Dewes W, Krahe T, et al: Magnetic resonance imaging of the brain in patients with anosmia and hypothalamic hypogonadism (Kallmann's syndrome). *J Clin Endocrinol Metab* 65: 581-584, 1987.
- 6 Tagatz G, Fialkow PJ, Smith D, et al: Hypogonadotropic hypogonadism associated with anosmia in the female. *N Engl J Med* 283: 1326-1329.
- 7 Iba K, Hamada N, Sowa E, et al: A female case of Kallmann's syndrome. *Endocrinol Jpn* 23: 289-293, 1977.
- 8 Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW: Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. *Mol Brain Res* 6: 311-326, 1989.
- 9 Weiss J, Crowley WF Jr, Jameson JL: Normal structure of the gonadotropin releasing hormone (GnRH) gene in patients with GnRH deficiency and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 299-303, 1989.
- 10 Yen SSC: Chronic anovulation due to CNS - hypothalamic- pituitary dysfunction. In: Yen SSC, Jaffe RB, eds. *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical management*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 500-545, 1986.
- 11 Speroff L, Glass RM, Kase NG: Induction of ovulation. In: Speroff L, Glass RM, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 4th ed. Baltimore, Williams&Wilkins Company, pp 583-609, 1989.