

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ, KOLŞİSİN VE GEBELİK: OLGU SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Derya EROĞLU, Hilal Karahan BEYHAN, Filiz YANIK

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), otozomal resesif geçişli ve rekürrens gösteren inflamatuvar bir hastalıktır. Uzun dönemde en önemli komplikasyonu, nefrotik sendrom ve kronik böbrek hastalığına neden olan renal amiloidozdur. Tedavide ilk seçenek ajan, bir mitoz inhibitörü olan kolşisinindir. AAA'nin gebelikteki seyri değişkendir. Ataklar tamamen durabilir ya da artabilir. Kolşisin transplental geçiş göstermektedir. Bazı hayvan deneylerinde fetal teratojenik etkisi olduğu bildirilse de, son yapılan çalışmalar kolşisinin fetüse teratojenik ya da mutajenik olmadığını göstermiştir. Gebelik sırasında atak gelişirse mutlaka kontrol edilmelidir; aksi halde abortus riski artmaktadır. Kolşisinin bir mitoz inhibitörü olmasına ve transplental geçiş gösterdiğine dair kanıtların varlığına rağmen, gebeliğinde AAA nedeniyle kolşisin kullanan hastalarda fetal kromozomal anomali riskinin artmadığı bildirilmektedir. Bu nedenle rutin olarak amniyosentez yapılması önerilmemektedir. Bu olgu sunumunda, AAA nedeniyle kolşisin kullanan bir hastanın gebelik seyri anlatılmakta ve güncel literatür bilgisi verilmektedir.

Anahtar kelimeler: ailevi akdeniz ateşi, gebelik, kolşisin, teratojenite

ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever, Colchicine, and Pregnancy: A Case Report and Review of Literature

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive, recurrent, inflammatory disease. Its most important complication is renal amyloidosis which causes nephrotic syndrome and chronic renal disease. Colchicine, a mitosis inhibitor, is first line therapy in FMF. Disease shows a variable progress during pregnancy; the attacks may be aggravated or may disappear. Colchicine crosses the placenta and, is shown to be teratogenic in some animal studies. But recent trials consider that colchicine is neither teratogenic nor mutagenic for the fetus. However, the risk of miscarriage was found to be increased unless the attacks were not treated. Although, colchicine is a mitotic inhibitor and there is evidence demonstrating its transplental passage, no increased risk of fetal chromosomal anomalies has been reported in colchicine treated pregnant FMF patients. Therefore, amniocentesis should not be offered on a routine basis. In this case report, the pregnancy course in a patient on colchicine treatment for FMF was presented, and a review of literature was made.

Key words: colchicine, familial mediterranean fever, pregnancy, teratogenicity

GİRİŞ

AAA rekürren febril ataklar ve eşlik eden peritonit, plörit, artrit, erizipel benzeri deri lezyonları ile karakterize, otozomal resesif geçişli, inflamatuvar bir hastalıktır. Akdeniz ülkelerinde, özellikle Türkler, Ermeniler, Orta-Dođu Müslümanları ve Askenazi olmayan Yahudiler arasında yaygındır. 20. yüzyılda bu bölgeden çok sayıda göç olduğundan, AAA řu an bütün dünyada, özellikle batı Avrupa ülkelerinde sık görülmektedir⁽¹⁾. Etkilenmiş popülasyonlarda görülme sıklığı 1/500'dür, ve mutant AAA geni taşıma sıklığı 1/5-1/7'dir⁽²⁾. Hastalıktan sorumlu gen, alfa-globin geninin yanında, 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) bulunan MEFV (Mediterranean FeVer) genidir⁽³⁾.

AAA'nin uzun dönemde en önemli komplikasyonu nefrotik sendrom ve kronik böbrek hastalığına neden olan renal amiloidozdur. Hastalık her yaşta görülmekle birlikte, hastaların %80'i yirmili yaşlara kadar semptomatik olur⁽⁴⁾. AAA tedavisinde ilk seçenek ajan olan kolşisin akut atakları kontrol eder ve AAA'nde ölümlerin en sık nedeni olan renal amiloidoz ve böbrek yetmezliği gelişmesini önler^(2,5-7). AAA'i olan hastalarda gebelik seyri değişkendir; kimi hastalarda atak hiç gelişmez, kimilerinde sık ve şiddetli ataklar gözlenir. Bu hastalarda yüksek doz kolşisin kullanıldığı halde ataklar kontrol altına alınamayabilir. Gebelikte ataklar tedavi edilmezse, abortus riskinin arttığına dair veriler mevcuttur⁽⁵⁾.

Bu olgu sunumunda, 24 yıldır Ailevi Akdeniz ateşi tanısıyla izlenen ve kolşisin kullanan bir hastanın gebelik seyri anlatılmakta ve güncel literatür bilgisi verilmektedir.

OLGU SUNUMU

32 yaşında, G2 P1 Y1 olan hasta, son adet tarihine göre 10 haftalık gebe iken antenatal takip amacıyla kliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişini sorgulandığında 24 yıldır AAA'i olduğu, bu nedenle kolşisin kullandığı (1 mg/gün), ilk gebeliğinin sorunsuz geçtiği ve spontan vajinal yolla 3000 gram canlı bir kız bebek dünyaya getirdiği öğrenildi.

İlk başvuruda yapılan rutin idrar analizi ve böbrek fonksiyon testleri normaldi, proteinüri ya da oligüri yoktu. Gebeliğinin 12+3. haftasında yapılan ultrasonografi ile sırasıyla fetal baş-popo uzunluğu ve

nukal translusensi kalınlığı 56,7 mm ve 1,1 mm olarak ölçüldü. Anne yaşı, nukal translusensi kalınlığı ve birinci trimester maternal serum biyokimyasal markerleri kullanılarak hesaplanan trizomi 21 riski 1/868 olarak bulundu. 20. haftada yapılan ayrıntılı fetal USG'de yapısal bir anomaliye rastlanmadı. Gestasyonel diyabet taraması amacıyla 24. gebelik haftasında yapılan 50 gram glukoz tarama testi sonucu 211 mg/dl olarak bulundu ve gestasyonel diyabet tanısı konuldu; kan şekerleri diyetle regüle edilebildi. Gebeliğinin 3. trimesterinde 2 haftada bir fetal sonografi yapılarak fetal büyüme takip edildi. Tahmini fetal ağırlık 10-15 persentil arasında seyretti. Fetal umbilikal arter dopplerinde patolojik bir bulguya rastlanmadı ve amniyon sıvı miktarı normaldi. 38. gebelik haftasında bebek hareketlerinin azalması nedeniyle vajinal misoprostol (25 mikrogram) ile doğum indüksiyonu yapıldı. Hasta spontan vajinal yolla 2650 gr, tek, canlı, kız bebek doğurdu. Postpartum maternal ve neonatal komplikasyon izlenmedi ve postpartum 1. günde anne ve bebek taburcu edildi.

TARTIŞMA

AAA'ni ilk kez Siegal, 1945'te, 10 vakalık bir seriyle "benign paroksizmal peritonit" olarak tanımlamıştır⁽⁸⁾. AAA tanımını ilk yapan, kliniğini, kalıtımını, epidemiyolojisini belirleyen ve hastalığa bu ismini veren kişiler, 1958'de, Heller ve arkadaşları olmuştur⁽⁹⁾.

AAA her yaşta görülebilir. Hastaların %80'i yirmili yaşlara kadar, sadece %5'i ise otuz yaşından sonra semptomatik olur⁽⁴⁾. AAA sıklıkla familialdir, ancak vakaların yaklaşık %50'sinde aile hikayesi yoktur⁽¹⁰⁾. En önemli semptomları rekürren ateş ve karın ağrısı atakları, bulantı ve kusma, yaygın halsizlik, göğüs ağrısı, eklem ağrıları ve perikardit ile ilişkili semptomlardır⁽¹⁾. Ateş atakları genellikle 1-3 gün sürer, ancak bir haftaya uzayabilir. Karın ağrısı başlangıçta alt kadrantlardayken, sonrasında tüm abdomene yayılır. Direk ve indirek rebound pozitifdir, akut abdomen tablosunu taklit eder. Hastalar sıklıkla gereksiz yere opere edilirler. Ataklar arasında kişi tamamen normaldir. AAA'nin en önemli komplikasyonu amiloidozdur. AAA'nde biriken amiloid A'dır. Amiloidoz, en sık böbrekleri etkilese de kalp, barsaklar, testisler gibi diğer organlarda da görülebilir^(1,2,6). Diğer amiloid

formlarının aksine, AAA'nde nöropati ve artropati nadiren görülür⁽¹⁾. Laboratuvar bulguları nonspesifiktir; akut faz reaktanlarından C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve fibrinojen yükselir. Lökositoz ve sola kayma görülür.

AAA'nden sorumlu gen, MEFV (MEditerreanean FeVer) genidir. 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) alfa-globin geninin yakınında yerleşimlidir. Pynin (pyros, Yunanca ateş demektir) proteininin genetik kodunu içerir. Pyninle ilgili hipoteze göre, pynin pro-inflamatuar mediatörleri (IL-8 veya adezyon molekülleri) baskılamakta ya da anti-inflamatuar mediatörlerin (C5a inhibitörü ve lipokortin-1 gibi) transkripsiyonunu arttırmakta böylece granülosite bağlı inflamasyonu azaltmaktadır. Bu gen yalnızca nötrofillerde bulunur; lenfosit ve monositlerde bulunmaz^(1,2,11).

MEFV genindeki bir missens mutasyon, pynin proteinin disfonksiyonuna ve inflamatuvar cevabın artmasına neden olmaktadır. Ancak, inflamasyonun neden serozal yüzeyleri etkilediği ya da neden periyodik olduğu halen tartışma konusudur⁽¹⁾.

Kolşisinin AAA tedavisinde kullanılabileceğini ilk kez Goldfinger öne sürmüştür⁽⁶⁾. Tedavi dozu günde 1-2 mg'dır. Bir mitoz inhibitörü olan kolşisin, AAA tedavisinde ilk tercih ilaçtır; akut atakları kontrol eder ve AAA'nde ölümlerin en sık nedeni olan renal amiloidoz ve böbrek yetmezliği gelişmesini önler^(2,5-7). Kolşisin, mikrotübülleri inhibe ederek, nötrofillerin kemotaksisini ve granülositlerle endotelial hücreler arasındaki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu baskılar⁽¹¹⁾. Genellikle iyi tolere edilir. Bazı hastalarda diyare, bulantı-kusma, abdominal rahatsızlık yapabilir. Hastaların %5'i kolşisin tedavisine cevap vermez, bunlarda interferon alfa bir başka tedavi seçeneğidir⁽¹⁾.

Klinik gözlemler AAA ataklarını başlatan nedenlerin duygusal veya fiziksel stres, soğuk havaya maruziyet ve menstruasyon olduğunu göstermiştir. AAA olan kadın hastaların yaklaşık %15'i perimenstrüel atak geçirmektedir. Menstrüel siklus sırasında meydana gelen hormonal değişikliklerin atakları tetiklediği öne sürülmüştür. Hormon replasman tedavisinin intersellüler adezyon moleküllerini azaltması, estrogenin hücrede kolşisinin bağlanma yerine analog bir yere bağlanarak, tubulin sentezini inhibe etmesi, bu hipotezi destekleyen bulgulardır⁽¹²⁾. Bu bulgularla, estrogenin kolşisini taklit ederek mikrotübül ve adezyon moleküllerini etkilediği düşünülmüştür⁽¹¹⁾. Menstruasyon sırasında estrogen

seviyesinin düşmesi, bu koruyucu etkinin kaybolmasına ve akut atağın ortaya çıkmasına neden olur. Bu konuyla ilgili bir diğer hipotez, kolşisin ve estrogenin, karaciğerde aynı sitokrom (3A4) tarafından metabolize olmasına dayanır. Estrojen düzeyleri düşünce, kolşisin metabolizması için ortamda daha çok enzim serbest bulunmakta ve kolşisinin koruyucu etkisi düşmektedir⁽¹³⁾. Ancak bu spekülasyonlar, neden az sayıda kadının menstruasyon sırasında atak geçirdiğini açıklamaz. AAA ve menstruasyonun ilişkisi açısından diğer önemli bir nokta da tedavideki yaklaşımla ilgilidir. Klinik tecrübeler perimenstrual periyotta, kolşisin dozunun arttırılması veya endike olduğu durumlarda oral kontraseptif kullanılmasının atak kontrolüne yardımcı olduğunu göstermektedir⁽⁵⁾.

Erken 1970'lerde, rekürren peritonit ataklarının, peritoneal adezyonlara yol açtığı ve bunun da AAA olan kadınlarda infertilitenin en önemli nedeni olduğu düşünülmüştü⁽¹⁴⁾. Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki, kadın infertilitesinin tek nedeni periton adezyonları değildir. Kolşisinin düzenli kullanılmasıyla, peritoneal adezyonlar da oldukça azalmış ve infertilite hızı normal popülasyonla aynı düzeylere gelmiştir⁽¹⁵⁾. 1970'lerde yapılan bazı çalışmalar, AAA'nde görülen kadın infertilitesinin, bir çok vakada (%87) oligomenore ve ovulatuvar disfonksiyona bağlı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar henüz kolşisinin kullanılmadığı dönemlerde yapıldığından, bu sonuca overlerdeki amiloidozun yol açtığı düşünülmektedir^(1,16,17). Düzenli kolşisin tedavisinden sonra, bu over amiloidozu da nadiren görülmektedir.

AAA hastalarında gebelik seyri değişikendir; bazı hastalarda hiç atak görülmezken, bazılarında ataklar daha sık ve şiddetli olmaktadır. Bu ikinci gruptaki hastalarda daha yüksek doz kolşisin kullanılmasına rağmen, ataklar kontrol edilemeyebilir Peritonit, uterusu erken kasılmalara yol açacağından, ataklar abortus veya preterm doğumlara neden olabilmektedir⁽⁵⁾. Tedavi edilmeyen AAA hastalarında gebeliklerin %20-30'u erken dönemde kayıpla sonuçlanmaktadır; bu da normal popülasyondaki hızdan yüksektir. Gebeliklerinde kolşisinle tedavi edilen AAA hastalarında abortus oranı, normal popülasyondaki düzeylere yakındır⁽⁵⁾. Kolşisin kullanılmalarına rağmen, renal amiloidozlu hastalara gebe kalmaları önerilmemektedir^(18,19).

Kolşisin, in vitro hücre bölünmesi esnasında mikrotübül polimerizasyonunu engelleyerek, mitozun hasar görmesine ve poliploidiye neden olmaktadır^(20,21).

Kolşisin plasentadan geğer. Kolşisin kullanan gut hastalarının fetüslerinde poliploidi rapor edilmiş⁽²²⁻²⁴⁾ ve hayvan modellerinde de gösterilmiştir⁽²⁵⁾. Ancak, AAA hastası olan ve kolşisin kullanırken gebe kalan kadınların, antenatal takibinde sorun olmadığı görülünce, amniyosentez yapılması koşuluyla, düzenli kolşisin kullanılmasına izin verilmiştir⁽⁵⁾. Daha geniş serilerde yapılan yeni çalışmalardan elde edilen sonuçlar kolşisinin kromozomal anomaliye neden olmadığını göstermektedir; bu nedenle gebe iken kolşisin kullanan hastalara rutin olarak amniyosentez önerilmesinin gerekli olmadığı bildirilmektedir^(1,26,27).

Gebelikte kolşisin tedavisi, atak kontrolünde, amiloidozun önlenmesinde ve hastalığa bağlı abortusların engellenmesinde řu an için elimizdeki en önemli silahtır. Perikonsepsiyonel dönem dahil, tüm gebelik boyunca kullanılması tavsiye edilmektedir. (1,28).

Bizim olgumuzda da tüm gebelik süresince kolşisin tedavisine devam edilmiştir ve akut atak gözlenmemiştir. Kliniğimizde de son çalışmalara dayanarak, kolşisin kullanan gebelere rutin olarak amniyosentez önerilmemektedir. Hastamızın gebeliğin başında kreatinin düzeyi <1,5 mg/dl olup, gebelik seyri boyunca böbrek fonksiyonlarında bozulma izlenmemiştir. Kolşisinin kadın subfertilitesini düzelttiğini ve gebelik seyrinin iyi gitmesini sağladığını gösteren başka çalışmalar da vardır^(5,29). Bizim vakamızda da abortus ya da preterm doğum gibi komplikasyonlar gözlenmemiştir.

AAA, Behçet hastalığı ve diğer romatolojik hastalıkların tedavisinde önemli bir yeri olan kolşisinin gebeliğe etkisiyle ilgili prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecek çalışmalar, pyrin proteininin moleküler düzeydeki inflamasyon kontrol mekanizmasını ve AAA geniyle ilgili yeni mutasyonları ortaya koymaya yönelik olmalıdır. Böylece, AAA'nin kadın fertilitesi, gebelik ve fetusa etkisi daha iyi anlaşılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Mijatovic V, Hompes PG, Wouters MG: Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 108(2): 171- 6.
2. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659- 64.

3. The French FMF Consortium. A candidate gene for FMF. *Nat Genet* 1997; 17: 25- 31.
4. Siegal S. Familial paroxysmal polyserositis: analysis of fifty cases. *Am J Med* 1964; 36: 893- 918.
5. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 916- 9.
6. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1972; 287: 1302.
7. Ben-Chetrit E, Levy M: Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum.* 1998; 28(1): 48- 59.
8. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern med* 1945; 23: 1- 21.
9. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *Arch Intern med* 1958; 102: 50.
10. Ozel AM, Demirturk L, Yazgan Y, et al. Familial Mediterranean fever: a review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 504- 9
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. Chaudoreille MM, Peyrot V, Brauger D, Codaccioni F, Crevat A. Qualitative study of the interaction mechanism of estrogenic drugs with tubulin. *Biochem Pharmacol* 1991; 41: 685- 93.
13. Ben-Chetrit E, Levy M: Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum.* 1998; 28(1): 48- 59
14. Ehrenfeld EN, Polishuk WZ. Gynecological aspects of recurrent polyserositis. *Isr J Med Sci* 1970; 6: 9- 13.
15. Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, Schenker JG. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: A comparative study in the rat. *Fertil Steril* 1983; 40: 369- 72.
16. Mamou H. Maladie periodique et troubles endocriniene. *Semin Hop Paris* 1970; 24: 2027- 9.
17. Ismajovich B, Zemer D, Revach M, Serr DM, Sohar E. The causes of infertility in females in familial Mediterranean fever. *Fertil steril* 1973; 24: 844- 7.
18. Cabili S, Livneh A, Zemer D, Rabinovitch O, Pras M. The effect of pregnancy on renal function in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 243- 244.
19. Livneh A, Cabili S, Zemer D, Rabinovitch O, Pras M. Effect of pregnancy on renal function in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1993; 20: 1519- 23.
20. Kihlman B. Inhibition of cell division: II. Effect on stages of active division. In: *Action of Chemicals on Dividing Cells.* Englewood Cliffs, Prentice Hall Inc. 1966 NJ. pp105- 17.
21. Fitzgerald PH, Brehaut LA. Depression of DNA synthesis and mitotic index by colchicine in cultured human lymphocytes.

- Exp Cell Res 1970; 59: 27.
22. Herrerros B, Guerro A, Romo E. Colcemide-induced polyploidy. Lancet 1966; ii:500- 1.
 23. Ferreira NR, Buoniconti A. Trisomy after colchicine therapy. Lancet 1968; ii: 1304.
 24. Ferreira NR, Buoniconti A, Frota-Pessoa G. Colchicine therapy and aneuploidy cells. Rev Brasil Pesquisas Med Biol 1973; 6: 141- 8.
 25. Ishikawa H, Endo A. Analysis of colchicine-induced chromosomal aberrations in embryos obtained from XO mice. Reprod Toxic 1998; 12(2): 115- 8.
 26. Yu TF. The efficacy of colchicine prophylaxis in articular gout: a reappraisal after 20 years. Semin Arthritis Rheum 1982; 12: 256- 64.
 27. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred and thirty one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. Am J Reprod Immunol 1992; 22: 245- 6.
 28. Ditkoff EC, Sauer MV. Succesful pregnancy in a familial Mediterranean fever patient following assisted reproduction. J Assist Reprod Genet 1996; 13: 684- 5.
 29. Shimoni Y, Shalev E: Pregnancy and complicated familial Mediterranean fever. Int J Gynaecol Obstet. 1990 Oct; 33(2): 165- 9.