

## AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ ATAĞI ESNASINDA GİLBERT SENDROMLU HASTADA CİDDİ HİPERBİLİRUBİNEMİ GELİŞİMİ: OLGU SUNUMU

### *SEVERE HYPERBILIRUBINEMIA DURING FAMILIYAL MEDITERRANEAN FEVER ATTACK IN PATIENTS WITH GILBERT'S SYNDROME*

Orkide KUTLU\*, Muharrem KESKİN\*\*, Abdülkadir BAŞTÜRK\*\*\*, Şamil ECİRLİ\*\*, Yılmaz  
BİLGİÇ\*\*\*\*, Sevil FİŞEKÇİ OKTAR\*\*

#### ÖZET

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) - familial Mediterranean fever (FMF), ataklar şeklinde ateş ve eşlik eden seröz zarların inflamasyonu ile karakterli otozomal resesif geçişli bir bozukluk olup herediter periyodik ateş sendromlarının en sık rastlanandır. AAA atağında IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerin aktif rol oynadığı bilinmektedir. Gilbert sendromu, genetik polimorfizm sonucu UDP-glukronil transferaz aktivitesinde baskılanma sebebi ile ateşli hastalık, cerrahi girişim, kusma ve uzamış açlık dönemlerinde indirekt bilirubinemi ile sonuçlanan bir klinik durumdur. AAA patogenezinde rol alan sitokinlerin UDP-glukronil transferaz aktivitesini baskılaması nedeni ile atak esnasında bilirubin düzeylerinde artış olabileceği düşünülmüştür. Burada AAA atağı sırasında ciddi indirekt bilirubin yüksekliği gözlemlendiğimiz bir vaka sunuldu.

**Anahtar kelimeler:** Familial Mediterranean fever; AAA; indirekt bilirubinemi; Gilbert Sendromu

#### ABSTRACT

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disorder characterized by fever and accompanying attacks of serositis. Cytokines such as IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  are known to play an active role in FMF pathogenesis. Gilbert's syndrome, is a clinical condition that results indirect hyperbilirubinemia during febrile illness, surgery, vomiting and prolonged fasting period because of inhibition of UDP-glucuronide transferase activity. Increased bilirubin levels during FMF attack is caused suppression of UDP-glucuronide transferase activity by cytokines involved in the pathogenesis of FMF. Here, we report a patient who had serious indirect bilirubin elevation during an attack of FMF.

**Key words:** Familial Mediterranean fever; FMF; indirect bilirubinemia; Gilbert's Syndrome

#### GİRİŞ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), ataklar şeklinde ateş ve eşlik eden seröz zarların inflamasyonu ile karakterli otozomal resesif geçişli genetik bir hastalık olup, herediter periodik ateş sendromlarının en sık rastlanandır. Hastalığa sebep olan MEFV geni, 1991 yılında 16. kromozom kısa kolunda (16p13.3) gösterilmiş ve günümüze kadar MEFV geninde başlıca exon 10 da olmak üzere 300 kadar mutasyonun

hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,2). Yüksek risk popülasyonlarında hastalık sıklığı 1-3/1000, taşıyıcılık 1/5-1/7 olup; ataklar, hastaların %90'ında 20 yaşından önce başlar. Erkek çocuklarda görülme sıklığı kızlardan fazladır. MEFV geni özellikle nötrofil ve monositlerden olmak üzere eosinofil, fibroblast ve dentritik hücrelerden eksprese edilen pirin proteinini kodlar ki bu protein indirect olarak kaspaz aktivitesini ve IL-1 $\beta$  salınımını etkiler. Bu sistemde önemli rolü

**Date received/Dergiye geldiği tarih: 24.01.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 21.03.2016**

\* Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi- İç Hastalıkları Bölümü, İstanbul

\*\* Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları Kliniği, Konya

\*\*\* Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü, Konya

\*\*\*\* İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Gastroenteroloji Bölümü, Malatya, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: orkidekutlu@windowslive.com)

*İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2016*

olan ASC (apoptosis associated spect like protein with a caspase recruitment domain) proteininde hem pirin bölgesi, hemde CARD (caspase activating and recruitment domain) bölgesi vardır. İltihabi uyarı çıktığında ASC, prokaspaz 1 ile ilişkiye girer, böylece IL-1  $\beta$  oluşur. Pirin, ASC ile bağlanmada prokaspase ile yarışır ve ASC'nin pirin bölgesine bağlanabilirse uyarı ortadan kalkar, IL-1 $\beta$  yapımı durur ve iltihabi yanıtı kontrol edecek olan normal apoptoz gerçekleşebilir. AAA'lı hastalarda MEFV mutasyonu sebebi ile pirin ekspresyonu azalınca, pirin proteini ASC ile bağlanmakta yetersiz kalır ve uyarılan prokaspaz hem IL-1 $\beta$  yapımını uyarır ve hem de apoptoz baskılanmakla ufak uyarılar sonucu artmış iltihabi yanıt oluşmaktadır. Diğer taraftan normal pirin molekülü C5a inhibitör düzeylerini yüksek tutup nonspesifik yanıtı baskılamak; pirin disfonksiyonu sonucunda C5a inhibitör düzeyi düşer, inflamasyon dizginlenemez (2,3,4).

Gilbert sendromu; herediter, benign ve kronik indirekt hiperbilirubineminin toplumda en sık rastlanan sebebidir, görülme sıklığı %5 civarındadır. Otozomal dominant kalıtılan patoloji, doğuştan olmakla birlikte daha çok 15-45 yaşlar arası dikkati çeker, erkekler daha sık etkilenmiştir. Enfeksiyonlar, yorgunluk, uykusuzluk, açlık, heyecan, üzüntü gibi fiziksel ve psikişik stresler ile indirekt hiperbilirubinemi ortaya çıkmasına veya var olan hiperbilirubineminin artmasına sebep olabilir (5). Burada ailevi Akdeniz ateşi atağı sırasında ciddi indirekt bilirubin yüksekliği gözlemlendiğimiz vakada, AAA-Gilbert birlikteliği durumunda atak esnasında bilirubin yüksekliğinin ciddi boyutlara ulaşabileceğini ve bu durumda sadece takip ve destek tedavinin yeterli olacağını bildirmek istedik.

#### OLGU SUNUMU

21 yaşında, bekâr, erkek. 17 yaşından itibaren periyodik olarak yaklaşık 2 ay ara ile ateşle birlikte karın, göğüs ve eklem ağrıları olan hastanın son dönemde şikâyetleri sıklaşmış. 2 gündür süren şiddetli karın ağrısı şikâyeti ile acil polikliniğine başvurmuş olan hastanın ateşi 38 °C, WBC 11.22 K/uL (N: 3.98-10.04), fibrinojen 430 g/l (N: 180-350 g/l), CRP 65.5 mg/l (N: 0-5 mg/l) saptanmış. Hastanın yakın iki akrabasında (erkek kardeş ve amcası) ailevi Akdeniz ateşi tanısı mevcuttu. Ağrılı, yorgun görünümü, konjonktivalarında belirgin ikteri vardı. Karnı tahta sertliğinde, karında yaygın mikroperküsyon hassasiyeti mevcut, rebound pozitif. Vital bulguları ve diğer fizik muayene bulguları doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde total bilirubin 6,4 mg/dl (0.3-1.2 mg/dl), indirek bilirubin 6 mg/dl (0.3-1.0 mg/dl), LDH 278 U/L (0-248 U/L). Hemoglobin, AST, ALT normal, direkt/indirekt Coombs testleri negatif. Periferik yaymada polikromazi gözlenmedi, retikulosit %1 idi. Batın USG normaldi. Hastaya ailevi Akdeniz ateşi tanısı konularak Colchium dispert 1.5 mg/gün olarak başlandı. Ataktan yaklaşık 24 saat sonra bakılan total bilirubin 2.4 mg/dl, indirek bilirubin 2.05 saptandı. AAA gen M680I(G>C) mutasyonu homozigot saptanması ile tanı desteklendi. Eritrosit içi enzim düzeyleri (G6PD piruvat kinaz, 5 nükleotidaz) normal saptandı. Ailevi Akdeniz ateşi atağından 15 gün kadar

sonraki kontrolünde bilirubin değerleri normal saptanan hastaya, Gilbert tanısını teyit etmek amacı ile 48 saat süre ile 400 kcal/gün kısıtlı kalori diyeti verdikten sonra tekrar bilirubinlerine bakıldı ve indirekt bilirubin değerlerinde üç kat kadar artış gösterildi.

#### TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı için kullanılan Tel Hashomer kriterleri-Major kriterler:

- 1) Artrit ve/veya serözitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
- 2) Predispozan bir hastalık olmaksızın gelişen AA tipi amiloidoz
- 3) Kolşisine iyi yanıt;

Minör kriterler:

- 1) Tekrarlayan ateş atakları
- 2) Erizipel benzeri eritem
- 3) Birinci derece akrabada ailevi Akdeniz ateşi varlığı, kriterlerden 2 major veya 1 majör+2 minör kriter ile kesin tanı konulabilir. Genetik incelemenin tanı değeri zayıftır. Aşırı egzersiz, soğuğa maruziyet, emosyonel stres ve menstruasyon durumu atakları tetikleyebilir (3,5). Hastamızda tekrarlayan serözit ve ateş atakları olması, kolşisine iyi yanıt ve aile öyküsü ile 2 major ve 1 minör kriter sağlanmış, ailevi Akdeniz ateşi tanısı kesinleşmiştir.

Gilbert sendromu, UDP glukronil transferaz gen kompleksinde defekt sonucu ortaya çıkan bilirubin konjugasyon bozukluğu ve nonkonjuge hiperbilirubinemi görülen bir durumdur. Hastaların total bilirubin değerleri 1-4 mg/dl arasında seyrederek, 5 mg/dl'yi geçen vakalar nadirdir. Gilbert sendromu kesin tanısını koymak amacı ile UDP glukronil transferaz enzim aktivitesi veya UDP glukronil transferaz mutasyon analizi çalışılabilir ancak pahalı incelemelerdir ve bakan merkez sayısı azdır. Bu incelemeler yerine tanıda 400 kcal/gün kısıtlı kalori diyet testi kullanılabilir. Aç kalındığında veya 400 kcal diyet uygulandığında 48 saat içinde kan bilirubin düzeylerinde 3-4 kata varan artışlar gösterilebilir. (6).

AAA'lı hastalarda atak sırasında bilirubin değerlerinin yükseldiğine dair bildirimler mevcuttur (3,7). Korkmaz ve ark. tarafından yayımlanan bir çalışmada AAA'lı hastaların yaklaşık dörtte birinde (41 AAA hastasının 11 inde) atak sırasında bilirubin düzeylerinde yükselme gözlenmiş, CRP ve bilirubin düzeyleri arasında (öz. total ve indirekt bilirubin) pozitif korelasyon (sırasıyla P= 0.01, P= 0.02) gösterilmiştir. Sonuç olarak AAA atağında, yaklaşık 4 hastanın 1'inde hafif hiperbilirubinemi görülebileceği yorumu yapılmıştır (3). AAA, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerin aktif rol oynadığı imflamatuvar bir hastalıktır. TNF- $\alpha$  gibi sitokinler intrahepatik safra kanalı kökenli epitelial hücrelerdeki sıkı bağlantıların permeabilitesini artırabilir, ayrıca IL-6 ve TNF- $\alpha$  safra ekskresyonunu azaltarak serum safra asidi düzeylerini artırabilir (8,9). Sitokinlerin UDP-glukronil transferaz enzim aktivitesini azaltabileceği ve IL-2'nin Gilbertli hastalarda geçici hiperbilirubinemiye yol açabileceği bildirilmiştir (10,11). Biz de 400 kcal/gün düşük kalorili diyet testi ile Gilbert sendromu olduğunu kanıtladığımız hastamızda, AAA atağı sırasında açığa çıkmış olan sitokinlerin etkisi ile UDP-glukronil transferaz aktivitesinde ciddi

baskılanma ve bu sebeple ciddi indirekt bilirubinemi gelişmiş olabilir diye düşünmekteyiz.

AAA'lı hastalarda akut inflamasyon atağı esnasında sitokin düzeyleri ve serum inflamasyon belirteçleri (sedimantasyon, CRP, fibrinojen, serum amiloid A, lökositöz) ile karaciğer transaminazları, kolestaz enzimleri, bilirubin düzeyleri ve UDP-glukronil transferaz aktivitesi arasında korelasyonun inceleneceği geniş çaplı bir çalışma AAA'lı hastadaki hepatik etkilenme patogenezini aydınlatma açısından son derece faydalı olacaktır. Gilbert sendromlu hastalarda ailevi Akdeniz ateşi ile birliktelik durumlarında atak sırasında indirekt bilirubin düzeylerinde ciddi yükselmeler görülebilir, bu durumda hastalar sadece destek tedavisi ile takip edilmelidirler.

#### **KAYNAKLAR**

1. Coşkun S, Kurtgöz S, Keskin E, Sönmez F, Bozkurt G. Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype-phenotype correlations in a Turkish population. *J Genet* 2015; 94(4):629-35.
2. Tzifi F, Hawkins P, Atsali E, Kotzia D, Attilakos A. Acute Hepatitis in a child heterozygous for the I259V MEFV gene variant. *Prague Med Rep* 2014;115(3-4):128-33.
3. Korkmaz C, Kaşifoğlu T. Changes in the liver function tests during the attacks of familial mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2007; 27(4):395-8.
4. Tunca M, Ozdofan H. Molecular and genetic characteristic of hereditary autoinflammatory diseases. *Current Drug Targets - Inflammation & Allergy* 2005;4:77-80.
5. Kalotychou V, Kanta A, Rombos Y, Konstantopoulos K. Unusual Gilbert's syndrome genotype in a Greek patient suffering from both Gilbert's syndrome and familial mediterranean fever. A case report. *Minerva Pediatr* 2008; 60(4):469-72.
6. Takeuchi K, Kobayashi Y, Tamaki S et al. Genetic polymorphisms of bilirubin uridine diphosphate-glucurono-syltransferase gene in Japanese patients with Crigler-Najjar syndrome or Gilbert's syndrome as well as in healthy Japanese subjects. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1023-8
7. Yazgan Y, Demirtürk L, Özel M, Ercan M. Is hyperbilirubinemia a component or just a coincidence of familial Mediterranean fever: a case report and review of the literature. *Turk J Gastroenterol* 2003;14:71-3.
8. Baykal Y, Sağlam K, Yılmaz MI, Taslipinar A, Akinci SB, Inal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF-alpha level in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol* 2003;22:99-101.
9. Ikeda S, Mitaka T, Harada K, Sato F, Mochizuki Y, Hirata K. Tumor necrosis factor- and interleukin-6 reduce bile canalicular contractions of rat hepatocytes. *Surgery* 2003; 133:101-9.
10. Strasser SI, Mashford ML, Desmond PV. Regulation of uridine diphosphate glucuronosyltransferase during the acute phase response. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:88-94.
11. Engin H, Oksuzoglu BC, Altundag K. Interleukin-2-induced reversible hyperbilirubinemia and cholestasis in a patient with Gilbert's syndrome. *J Gastroenterol* 2002;37:145-6.