

# Ailevi Akdeniz Ateşi ve Serebral İskemi

## Familial Mediterranean Fever and Cerebral Ischemia: Case Report

Zehra AKPINAR,<sup>a</sup>  
Figen GÜNEY,<sup>a</sup>  
Serhat TOKGÖZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nöroloji AD,  
Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi  
Meram Tıp Fakültesi, Konya

Geliş Tarihi/Received: 30.01.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 10.07.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Zehra AKPINAR  
Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi  
Meram Tıp Fakültesi,  
Nöroloji AD, Konya,  
TÜRKİYE/TURKEY  
akpinarzehra@gmail.com

**ÖZET** Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif geçişli, plevra, periton ve sinovyanın steril enflamasyonuna bağlı tekrarlayıcı, kendi kendini sınırlayan, ateş ve ağrılı ataklarla karakterize oto-inflamatuvar, herediter bir hastalıktır. Nörolojik komplikasyonlar oldukça nadir görülür. Periferik veya santral sinir sistemi tutulabilir. AAA'da santral sinir sistemi tutulumu ile ilgili yayınlar oldukça azdır. Akut gelişen serebral iskemi sonucu konuşma ve yutma güçlüğü, duyu bozukluğu gibi beyin sapı bulguları ile başvuran 37 yaşındaki erkek olgunun kliniği Avellis veya Wallenberg sendromlarına benzerlik göstermekteydi. Öz geçmişinde AAA vardı, genetik çalışma sonucu MTHFR (C677T) ve MTHFR (A1298C) bölgelerinde heterozigot formda mutasyon saptandı. Diğer risk faktörleri negatifti. Olgunun klinik özellikleri nadir görüldüğü ve iskemik serebrovasküler olay açısından tek risk faktörü AAA olduğu için sunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Ailesel Akdeniz Ateşi; lateral medullar sendrom

**ABSTRACT** Familial Mediterranean Fever (FMF) is a recurrent, self-limiting, autoinflammatory, hereditary disease with an autosomal recessive inheritance pattern. It is accompanied by sterile inflammation of pleura, peritoneum and synovia and characterized by fever and painful attacks. Neurological complications are quite rarely seen. Peripheral or central nervous system involvement may occur. Publications related with the central nervous system involvement are fairly rare. The clinics of male patient, aged 37, who applied with brainstem findings such as speech and swallowing difficulties, sensory difficulties shows similarities with Avellis or Wallenberg syndromes. The patient has FMF in his story and mutation of heterozygous forms in the region of MTHFR (C677T) and MTHFR (A198C) were found as a result of genetic study. Other risk factors were negative. We aimed to present this case since the clinic features are seen very rarely and the only risk factor is AAA in terms of ischemic cerebrovascular event.

**Key Words:** Familial Mediterranean Fever; lateral medullary syndrome

**Türkiye Klinikleri J Case Rep 2014;22(1):46-9**

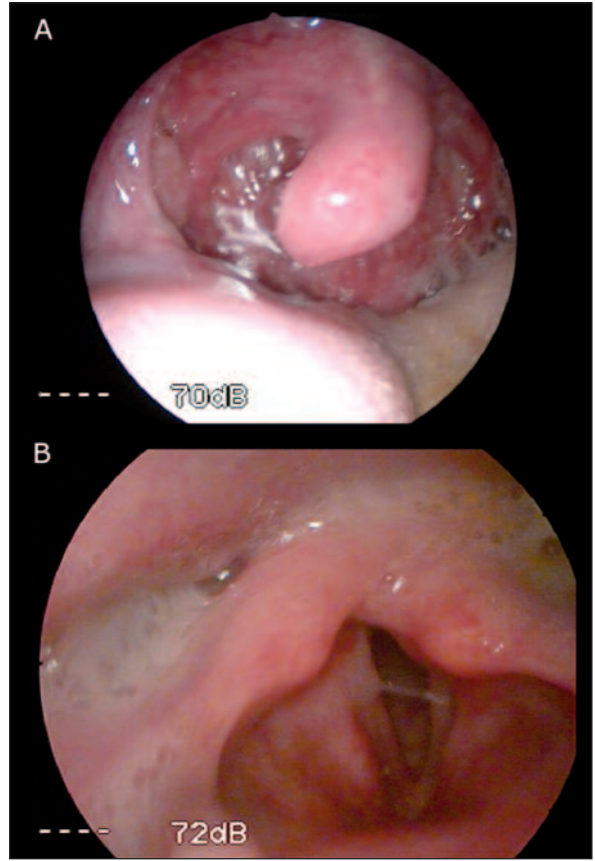
Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif geçişli, otoinflamatuvar, herediter bir hastalıktır.<sup>1</sup> Klinik bulguları tekrarlayıcı kısa süreli ateş, serozal-sinovyal inflamasyona bağlı abdominal ağrı ve artraljidir.<sup>1,2</sup> Sorumlu gen "Mediterranean Fever (MEFV)" kromozom 16p13,3'de lokalizedir, 10 ekzondan oluşur, pirin proteinini kodlar. Bu protein interlekin-1beta ekspresyonunu, NF-kappa aktivasyonunu ve apoptozu modüle etmektedir.<sup>3-5</sup> Tanı klinikle konur, atipik olgularda genetik analiz gerekebilir. AAA'da prokoagülan faktörler artar, antikoagülan ve fibrinolitik ak-

tivite azalır. Bunun sonucu olarak trombotik olaylar sık görülür. AAA'lı olgularda inflamasyona katılan sitokinler de koagülopatiyeye neden olabilir.<sup>3,4</sup>

AAA'da santral sinir sistemi tutulumu ile ilgili yayınlar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada, serebral iskemiye bağlı konuşma ve yutma güçlüğü, duyu bozukluğu gibi beyin sapı bulguları gelişen ve risk faktörleri araştırıldığında sadece AAA, MTHFR (C677T) ve MTHFR (A1298C) heterozigot mutasyonun olduğu bir olguyu sunup, klinik olarak benzediği Avellis ve Wallenberg sendromlarının ayırıcı tanısını yapmayı amaçladık.

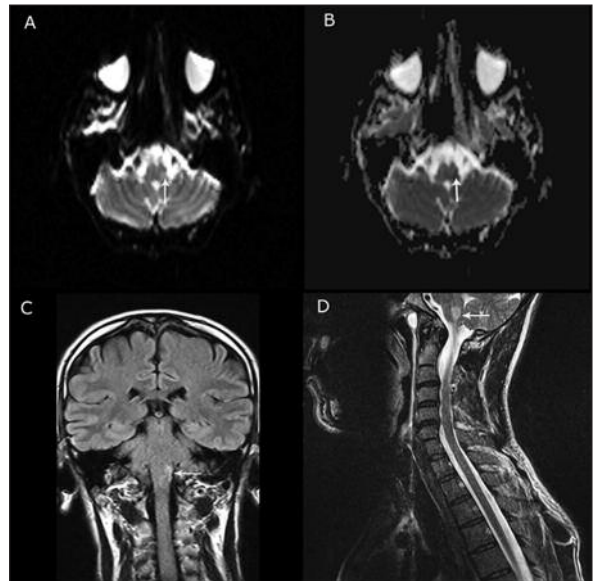
## OLGU SUNUMU

Otuz yedi yaşında erkek hasta, göz kapağında düşüklük, konuşma ve yutma güçlüğü, vücut sağ yarısında uyuşma-karınçalanma ve yürüme güçlüğü şikâyetleri ile kliniğimize başvurdu. Tetkik ve tedavi için yatırılan hastanın öz geçmişinde 10 yıldır AAA tanısı, altı yıl önce enjeksiyon sonrası gelişen siyatik sinir hasarı mevcuttu. Kolşisin başlanan fakat düzenli kullanmayan hastanın soy geçmişinde özellik yoktu. Nörolojik muayenesinde bilinç açık, koopere ve oryante idi. Sol göz kapağı pitotik olan hastanın ışık refleksi +/+, kornea refleksi solda azalmıştı, horizontal ve vertikal nistagmusları vardı. Sol santral fasiyal parezi, 9 ve 10. kranial sinir felçleri mevcuttu; Uvula sağa deviyeye, sol vokal kord paralitik (Resim 1), öğürme refleksi kayıp ve hıçkırık mevcuttu. Sağ vücut yarısında baş ve boyun bölgesini de içine alan ısı duyası kaybı vardı. Sol ayak dorsifleksiyonunda 4/5'lik güç kaybı (öz geçmişindeki travmaya bağlı ve elektromiyografi ile doğrulandı) olan hastanın kas tonusu, derin tendon refleksleri normaldi ve patolojik refleks saptanmadı. Konuşması hipofonik olan hastanın yutması da bozulmuştu. Yapılan kranial difüzyon manyetik rezonans (MR) ve konvansiyonel MR incelemede bulbus sol yarısında yaklaşık 1 cm boyutunda akut infarkt ile uyumlu lezyon izlendi (Resim 2). Kranial MR anjiyografi, ekstrakranial karotis ve vertebral arter renkli Doppler ultrasonografi ve toraks bilgisayarlı tomografisi normal olarak yorumlandı. Kardiyoloji konsültasyonu ve transtorasik EKO sonucu kardiyak patoloji saptanmadı. İskemik serebrovasküler olay



**RESİM 1:** Sağa deviyeye uvula (a) ve vokal kord paralizisi (b) görüntüleri. (Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/journal-of-medical-research-case-reports/1300-0284/>)



**RESİM 2:** Difüzyon ağırlıklı görüntülerde hiperintens (A), ADC haritalamada hipointens (B), koronal flair kesitlerde (C) hiperintens, sagittal T2A kesitte hiperintens (D) özellikli, solda bulbus düzeyinde lateral medullar alanda 1x2 cm ebatlarında parankim lezyonu.

olarak değerlendirilen olguya risk faktörlerini ortaya koymak için tetkikler yapıldı. Tam kan, kan biyokimyası, ASO, CRP, RF, protein-C, protein-S, anti trombin III, lipoprotein (a), homosistein, ANA, ANTI-ENA profili, FANCA, anti nötrofil sitoplazmik antikorları ve enfeksiyon belirteçleri de negatifti. AAA anamnezi olduğu için hematoloji konsültasyonu istendi. AAA tanısı klinik olarak doğrulanarak genetik çalışma önerilmedi, tedavisi düzenlendi. Diğer etiyolojik nedenleri dışlamak için genetik analiz yaptırıldı: MTHFR (C677T) ve MTHFR (A1298C) bölgelerinde heterozigot formda mutasyon tespit edildi. Faktör V(G1691A) ve FII(G2021A) gen analizleri normal olarak rapor edildi. İskemik natürde serebrovasküler olay doğrulanarak antiagregan tedavi başlandı, Üç haftada konuşma ve yutması kısmen düzelen hastanın dört hafta aralıklarla yapılan kontrollerinde sadece minimal hipofoni mevcuttu.

## TARTIŞMA

İnme sıklıkla yaşlıları etkilemekle birlikte her yaş grubunda görülebilen bir hastalıktır. Erken yaşta görülen inme konjenital, aterosklerotik, kardiyak, hiperkoagülasyon, malignite, travma, pulmoner nedenler gibi faktörlerle ortaya çıkmaktadır.<sup>6</sup> Otuz yedi yaşında serebral iskemide geçiren olgumuzda olası neden veya nedenleri ortaya koymak için tetkikler yaptık. AAA klinik tanısı ile MTHFR C677T ve MTHFR A1298C heterozigot mutasyon dışında pozitif laboratuvar sonucu yoktu.

AAA, multisistem tutulumu ve ataklar ile seyreden otoinflamatuvar, herediter bir hastalıktır.<sup>1</sup> MEFV gen mutasyon veya delesyonu sonucu gelişir. Ateş ve serozitle seyreden ataklar iki-dört ayda bir tekrarlar, birkaç gün içinde iyileşir. Periferik ve santral sinir sistemi tutulumu seyrek. Daha önceki çalışmalarda baş ağrısı, psödötümör serebri, aseptik menenjit, multipl skleroz benzeri tablolar, optik nörit ve inme ile birlikteliği bildirilmiştir.<sup>7-10</sup> AAA'da görülen santral sinir sistemi tutulumu muhtemelen vaskülit ve amiloidoza bağlıdır.<sup>8</sup>

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), homosistein düzenlenmesinde rol alan bir enzim-

dir. MTHFR C677T ve MTHFR A1298C polimorfizmi plazma homosistein düzeyinde artışa, bu da vasküler hastalıklara, koagülasyon bozukluğu ile iskemiyeye neden olabilir. Hiperhomosisteineminin ortaya çıktığı ciddi MTHFR eksikliğinde, periferik nöropati, gelişme geriliği, hipotoni, strok, tromboz gibi klinik özellikler görülür.<sup>10-12</sup> Olgumuzda homosistein normal sınırlarda olduğundan iskemiyeye neden olduğu düşünülmüdü. Olgumuzun klinik bulguları ve lezyon lokalizasyonu bazı beyin sapı sendromlarına benzemektedir. Bunlardan birisi olan Wallenberg sendromu posterior inferior serebellar arter veya vertebral arter tıkanıklığına bağlı gelişebilir. Lateral spinotalamik traktüs, spinoserebellar ve olivoserebellar traktüsler etkilenir. Kranial V, IX, X ve XI tutulur. Klinikte Horner sendromu, serebellar ataksi, kontralateral ağrı ve ısı duyası kaybı vardır.<sup>13</sup> Bizim olgumuzda ağrı-ısı duyası kaybı ve IX, X. kranial sinir tutulumu mevcuttu fakat Wallenberg sendromlarının %96'sında görülen ataksi yoktu. Literatürlerde bu sendroma yol açan en küçük infarklarda bile lateropulsiyon ve hafif ipsilateral ataksi görüldüğü bildirilmektedir.<sup>13,14</sup> Wallenberg sendromundan bir diğer farklılık ise nistagmus ve osilopsi ile diğer göz bulgularının yokluğuydu. Bir diğer klinik benzerlik Avellis sendromu idi. Avellis sendromunu ilk kez 1891'de Avellis tanımlamış ve laringeal hemipleji olarak isimlendirilmiştir. Nadir görülen bu sendrom distal vertebral arter perforan dallarının aterosklerozuna bağlı gelişir. Beyin sapı, özellikle de lateral medulla oblongata lezyonlarında görülür.<sup>15-17</sup> Lateral spinotalamik yol, nükleus ambiguus, descendan spinal yollar etkilenmiştir. Yumuşak damak, vokal kord ve farinks konstrüktör kaslarının felcidir, tipik olgularda karşı vücut yarısında ağrı ve ısı duyası da bozulur. Varyantları da tanımlanmıştır: 1. Nükleus ambiguus ve nükleus aksesoryus etkilenimi, 2. N. ambiguus ve nükleus hipoglossus etkilenimi, 3. Diğer tiplerdeki bulgulara ilaveten kontralateralde ağrı ve ısı duyası kaybı.<sup>15</sup> Ateroskleroz dışında travmaya, enfeksiyonlara, kollajen doku hastalıklarına sekonder olgular bildirilmiştir.<sup>16,17</sup> Sunduğumuz olguda her iki sendromdan farklı olarak pitoz ve fasiyal parezi mevcuttu. Pitoz her iki sendromla açıklanamayan

bir bulgu olup psödopitoz olabileceğini düşündük. Avellis sendromunda görülebilen fasiyal parezi ise muhtemel fasiyal supranükleer aberran bir yolla açıklanmaktadır.

Bu çalışmada AAA, MTHFR C677T ve MTHF A1298C heterozigot mutasyon dışında risk faktörü olmayan serebrovasküler iskemili bir olgu literatür bilgileri ışığında gözden geçirildi.

## KAYNAKLAR

1. Düzova A, Özen S. [Clinical features and diagnosis of Familial Mediterranean Fever]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):12-20.
2. Talaat HS, Mohamed MF, El Rifai NM, Gomaa MA. The expanded clinical profile and the efficacy of colchicine therapy in Egyptian children suffering from familial Mediterranean fever: a descriptive study. *Ital J Pediatr* 2012;38:66.
3. Federici L, Rittore-Domingo C, Koné-Paut I, Jorgensen C, Rodière M, Le Quellec A, et al. A decision tree for genetic diagnosis of hereditary periodic fever in unselected patients. *Ann Rheum Dis* 2006;65(11):1427-32.
4. Kınıklı G. [Differential diagnosis of Familial Mediterranean Disease]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):40-5.
5. Onen F. Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int* 2006;26(6):489-96.
6. Nazlıel B. [The stroke in young people]. *Balkan S, editör. Serebrovasküler Hastalıklar*. 3. Baskı. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2009. p.375-86.
7. Nir-Paz R, Ben-Chetrit E, Pikarsky E, Hassin D, Hasin Y, Chajek-Shaul T. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(10):836-8.
8. Ceylan Güleç G, Tekedereli İ. [MEFV gene mutations in a sample of Turkish population: a retrospective study]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31(6):1317-23.
9. Kalyoncu U, Eker A, Oguz KK, Kurne A, Kalan I, Topcuoglu AM, et al. Familial Mediterranean fever and central nervous system involvement: a case series. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89(2):75-84.
10. Dikmen M. [Homocysteine metabolism and association with diseases: A review]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24(6):645-52.
11. Rook JL, Nugent DJ, Young G. Pediatric stroke and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(11):590-3.
12. Sazci A, Ergul E, Tuncer N, Akpınar G, Kara I. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms are associated with ischemic and hemorrhagic stroke: Dual effect of MTHFR polymorphisms C677T and A1298C. *Brain Res Bull* 2006;71(1-3):45-50.
13. Ropper AH, Brown RH, Victor M. [Cerebrovascular diseases]. Emre M, çeviri editörü. *Nöroloji Temel Kitabı*. 8. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. p.660-746.
14. Ufacık M, Soysal A, Sevim MS, Karşıdağ S, Arpacı B. [Wallenberg and similar syndromes]. *Düşünen Adam* 1995;8(3):50-4.
15. Fowler EP. A syndrome of avellis variation: Case report. *The Laryngoscope* 1931;41(7): 474-8.
16. Habek M, Mubrin Z, Brinar VV. Avellis syndrome due to borreliosis. *Eur J Neurol* 2007;14(1):112-4.
17. Takizawa S, Shinohara Y. Magnetic resonance imaging in Avellis' syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(1):17.