

Otoinflamatuvar hastalıklarda GIS ve karaciğer tutulumu

Prof. Dr. Yeşim Öztürk

Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Uzmanı, İzmir

Sunum Planı

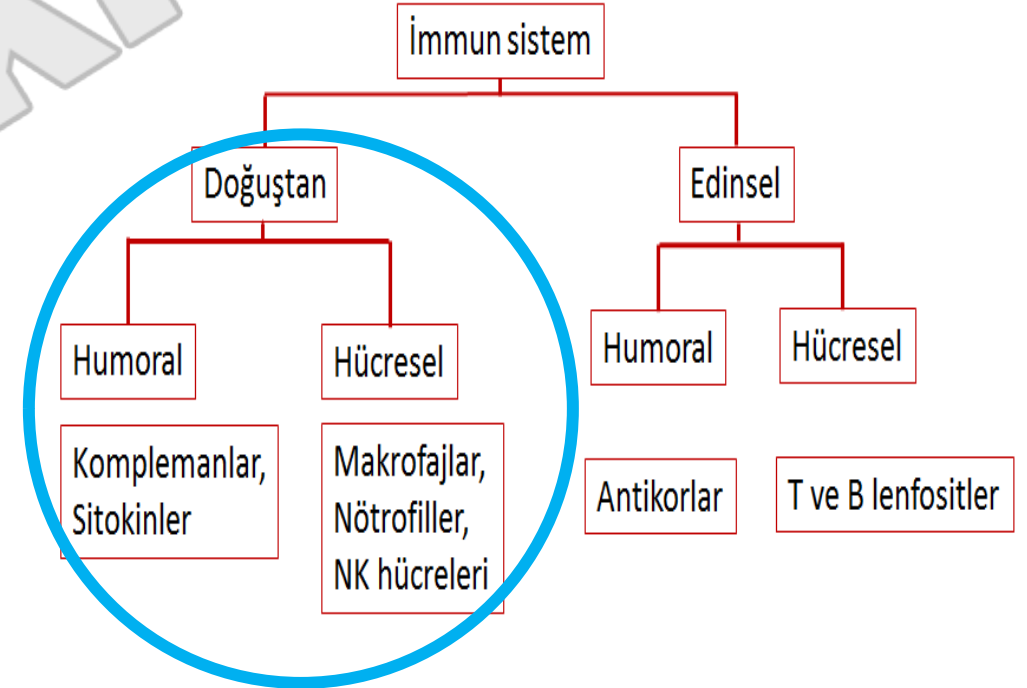
- Otoinflamatuvar hastalıkların tanımı
- Sık görülen otoinflamatuvar hastalıklarda GİS ve Karaciğer
 - Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) - İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH)
 - FMF - İBH dışı GİS tutulumu
 - FMF - Karaciğer
- Hiperimmunglobülin D sendromu ve GİS
- Piyojenik artirit Piyoderma gangrenozum Akne (PAPA) sendromu
- *ADAM17* delesyonu
- Erken başlangıçlı İBH
- Ubiquitin-spesifik peptidaz 18 (USP 18) Eksikliği

1999 yılı:

'otoinflamatuvar hastalık'

Otoinflamatuvar hastalıklar

- İmmun sistemin atipik, **antijenden bağımsız** aktivasyonu
- Çoğu **tekrarlayan ateş**=periyodik ateş sendromları şeklinde
- Bazen diğer özellikleri ateşin önüne geçebilir
- **Tek gen mutasyonları** ile karakterize
- İlişkili mekanizmalar doku hasarına katkıda bulunur



Otoimmün hastalıklar

- Adaptif (edinsel) immun sistemin tanımında hata
- Otoantikolar +
- MHC birlikteliği +
- Kızlarda daha sık

Otoinflamatuvar hastalıklar

- Antijenden bağımsız inflamatuvar mekanizmaların uygunsuz aktivasyonu
- Doğumsal immun sistemin hastalığı
- Otoantikolar veya MHC birlikteliği yok
- Erkeklerde daha sık

Review Article

The classification, genetic diagnosis and modelling of monogenic autoinflammatory disorders

Fiona Moghaddas^{1,2} and Seth L. Masters^{1,2}

¹Inflammation Division, The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Parkville, Australia; ²Department of Medical Biology, The University of Melbourne, Parkville, Australia

***ADAM17* delesyonu, AGS1,2,3,4,5,6,7, AIADK, AIFEC, AILJK, APLAID, Blau sendromu, CAPS, Cherubism, DADA2, DIRA, DITRA, EOIBD, FCAS2, FMF, H sendromu, HA20, HIDS, HOIL1 eksikliği, HOIP eksikliği, HYDM1, Majeed Sendromu, MSPC, ORAS, PAAND, PAPA, PLAID, PRAAS, PRP, Püstüler psöriyazis, SAVI, SPENCD, TRAPS, USP18 eksikliği, XLPDR**

Review Article

The classification, genetic diagnosis and modelling of monogenic autoinflammatory disorders

Fiona Moghaddas^{1,2} and Seth L. Masters^{1,2}

¹Inflammation Division, The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Parkville, Australia; ²Department of Medical Biology, The University of Melbourne, Parkville, Australia

ADAM17 delesyonu, AGS1,2,3,4,5,6,7, AIADK, AIFEC, AILJK, APLAID, Blau sendromu, CAPS, Cherubism, DADA2, DIRA, DITRA, EOIBD, FCAS2, FMF, H sendromu, HA20, HIDS, HOIL1 eksikliği, HOIP eksikliği, HYDM1, Majeed Sendromu, MSPC, ORAS, PAAND, PAPA, PLAID, PRAAS, PRP, Püstüler psöriyazis, SAVI, SPENCD, TRAPS, USP18 eksikliği, XLPDR

Cryopyrin-associated periodic syndromes	Familial Mediterranean fever	Tumor necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome	Mevalonate kinase deficiency
<p>Presence of a confirmatory <i>NLRP3</i> genotype* and at least 1 among the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Urticarial rash ▪ Red eye (conjunctivitis, episcleritis, uveitis) ▪ Neurosensorial hearing loss <p>OR</p> <p>Presence of a not confirmatory <i>NLRP3</i> genotype[†] and at least 2 among the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Urticarial rash ▪ Red eye (conjunctivitis, episcleritis, uveitis) ▪ Neurosensorial hearing loss 	<p>Presence of a confirmatory <i>MEFV</i> genotype* and at least 1 among the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Duration of episodes 1 to 3 days ▪ Arthritis ▪ Chest pain ▪ Abdominal pain <p>OR</p> <p>Presence of a not confirmatory <i>MEFV</i> genotype^Δ and at least 2 among the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Duration of episodes 1 to 3 days ▪ Arthritis ▪ Chest pain ▪ Abdominal pain 	<p>Presence of a confirmatory <i>TNFRSF1A</i> genotype* and at least 1 among the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Duration of episodes ≥7 days. ▪ Myalgia ▪ Migratory rash ▪ Periorbital oedema ▪ Relatives affected <p>OR</p> <p>Presence of a not confirmatory <i>TNFRSF1A</i> genotype[†] and at least 2 among the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Duration of episodes ≥7 days ▪ Myalgia ▪ Migratory rash ▪ Periorbital oedema ▪ Relatives affected 	<p>Presence of a confirmatory <i>MVK</i> genotype* and at least 1 among the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gastrointestinal symptoms ▪ Cervical lymphadenitis ▪ Aphthous stomatitis

FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi)

Karın ağrısı

- %95 olguda tekrarlayan karın ağrısı

Periton inflamasyonu

- Rebaund, hassasiyet, rijidite
- Adinamik ileus
- Akut cerrahi karınla karışır

- **Akut atakta:** Lökositoz (nötrofil hakimiyeti), ESR, C-reactive protein, serum amyloid A (SAA) protein ve fibrinojen artışı
- **Atak dışında:** Serum homosistein ve lipoprotein(a) yüksekliği

**FMF - inflamatuvar bağırsak hastalığı
birlikteliği**

yesimozturk.com

FMF - İBH

FMF olgularında 8-14 kat daha yüksek oranda İBH

Lancet. 2000 Jan 29;355(9201):378-9.

Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever.

Cattan D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou J.

MEFV mutasyonları Crohn hastalığı ilişkisi

Am J Gastroenterol. 2005 Feb;100(2):338-43.

The familial Mediterranean fever (MEVF) gene as a modifier of Crohn's disease.

Fidder H¹, Chowers Y, Ackerman Z, Pollak RD, Crusius JB, Livneh A, Bar-Meir S, Avidan B, Shinhar Y.

FMF - İBH

- < 6 ay üç ülseratif kolitli bebek
- Tümünde MEFV mutasyonu +
- Tedavide Kolşisin öncesi yanıt yok

[Eur J Pediatr. 2008 Apr;167\(4\):391-3. Epub 2007 May 23.](#)

The familial Mediterranean fever (MEFV) gene may be a modifier factor of inflammatory bowel disease in infancy.

[Sari S¹](#), [Egritas O](#), [Dalgic B](#).

[J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 Jul;53\(1\):102-5. doi: 10.1097/MPG.0b013e31820cfab1.](#)

Infantile colitis as a novel presentation of familial Mediterranean fever responding to colchicine therapy.

[Egritas O¹](#), [Dalgic B](#).

FMF - İBH

- 33 İBH olgusu, median 13 yaş
- 66 alelin 17'sinde (%25.7) FMF mutasyonu +.
- %21.2 olgu FMF tanısı +
- M694V mutasyonu Crohn'da ÜK'e göre daha yüksek oranda +

SONUÇ: MEFV mutasyonu ve FMF oranı İBH'da yüksek, bu artış Crohn'da belirgin, ÜK'te sağlıklı kontrollerle benzer.

[Dig Dis Sci. 2010 Dec;55\(12\):3488-94. doi: 10.1007/s10620-010-1178-5. Epub 2010 Mar 21.](#)

The association of inflammatory bowel disease and Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in Turkish children.

[Uslu N¹](#), [Yüce A.](#), [Demir H.](#), [Saltik-Temizel İN.](#), [Usta Y.](#), [Yılmaz E.](#), [Beşbaş N.](#), [Gürakan F.](#), [Ozen H.](#), [Ozen S.](#)

FMF - İBH

78 FMF olgusu, kolonoskopi ile,

- 12 İBH tanısı (% 15.4)
- M694 V mutasyonu % 42, M680I mutasyonu % 25, K695R mutasyonu % 25, E148Q mutasyonu % 8.3

SONUÇ: FMF olgularında İBH sıklığı genel popülasyondan daha sık

Bu birliktelikte en sık mutasyon M694V (%42)

[J Pediatr Gastroenterol Nutr.](#) 2013 May;56(5):498-502. doi: 10.1097/MPG.0b013e31827dd763.

Association of inflammatory bowel disease with familial Mediterranean fever in Turkish children.

[Beşer OF¹](#), [Kasapçopur O](#), [Cokuğraş FC](#), [Kutlu T](#), [Arsoy N](#), [Erkan T](#).

FMF - İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)

MEFV geni

Kromozom 16p

FMF'ten sorumlu

Pyrin sentezini sağlar (*apoptozun düzenlenmesi, IL-1 ve NFjB ilişkili inflamasyonda rol +*)

Mutasyonlarında ağır inflamasyon atağına neden olan IL-1b yolağı aktivasyonu +

Doğumsal immunité ile ilişkili

NOD2/CARD15 geni

Kromozom 16q

Crohn hastalığından sorumlu ve olguların 1/3'ünde +

Buradaki mutasyonlar NFjB (*apoptoz ve doğumsal immun cevaptan sorumlu*) ↓

FMF - İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)

MEFV geni

Kromozom 16p

FMF'ten sorumlu

Pyrin entezini sağlar (*apoptozun düzenlenmesi, IL-1 ve NFjB ilişkili inflamasyonda rol +*)

Mutasyonlarında ağır inflamasyon atakları

Doğumsal immunité ile ilişkili

Tek alelindeki mutasyon, subklinik inflamasyon

- Ürünleri benzer
- Apoptozun düzenlenmesi, Sitokinlerin işlenmesi, İnflamasyonda **ANAHTAR ROL**

NOD2/CARD15 geni

Kromozom 16q

Crohn hastalığından sorumlu ve olguların 1/3'ünde +

Buradaki mutasyonlar NFjB (*apoptoz ve doğumsal immun cevaptan sorumlu*) ↓

FMF - İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)

MEFV geni

Kromozom 16p

FMF'ten sorumlu

Pyrin entezini sağlar (*apoptozun düzenlenmesi, IL-1 ve NFjB ilişkili inflamasyonda rol +*)

- İkisinde de kontrol edilemeyen immun cevap +
- MEFV mutasyonlarının IBH üzerinde hastalık değiştirici etkisi +
- Bazı sık görülen klinik özellikleri paylaşıyorlar:
 - Karın ağrısı
 - İshal
 - Artralji, artirit
 - Ateş

Buradaki mutasyonlar NFjB (*apoptoz ve doğumsal immun cevaptan sorumlu*) ↓

yesimozturk.com

FMF - GIS

FMF - GİS

- Kolonik lenfoid hiperplazi
- Özofajit ve midede yaygın aftöz ülserasyonlar
- Siklik kusma: V.porta'da kavernöz transformasyon + FMF + *H. pylori* gastriti
- 36 FMF olgusunun 11'inde gis semptomları ve endoskopik, histolojik bulgular (**kriptit, miks tip inflamasyon..**). **Atak ile ilişkili !**

[J Pediatr Gastroenterol Nutr.](#) 2013 Sep;57(3):319-23. doi: 10.1097/MPG.0b013e318295fc65.

Gastrointestinal mucosal involvement without amyloidosis in children with familial Mediterranean fever.

[Gurkan OE¹](#), [Dalgic B.](#)

FMF - GİS

- Safra kesesi hidropsu
- İnce bağırsak obstrüksiyonu
 - Tekrarlayan peritonit atakları yapışıklıklara, obstrüksiyonlara yol açabilir
 - Hastalık kolşisin ile kontrol altına alındığında peritoneal yapışıklıklar önlenir

FMF - Karaciğer

yesimozturk.com

FMF - Karaciğer

- V. cava inferior'da trombüse bağlı Budd-Chiari Sendromu
- **Tekrarlayan anikterik hepatitis Kolşisine cevap +**
- **Tekrarlayan ciddi sarılık Kolşisine cevap +**

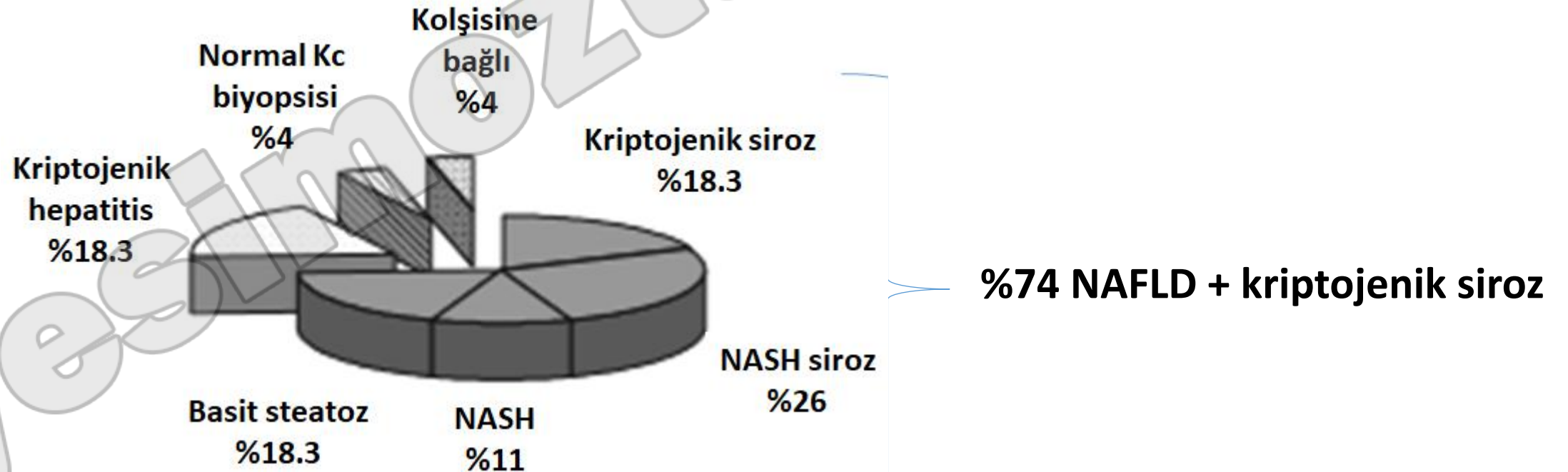
- 58 FMF'li olgunun 11'inde (%19) karaciğer tutulumu
 - Anormal karaciğer fonksiyon testleri (2)
 - Budd Chiari sendromu (2)
 - Akut hepatit (2)
 - Kronik hepatit/Siroz (5)

FMF - Karaciğer

[Clin Rheumatol.](#) 2011 Jul;30(7):987-91. doi: 10.1007/s10067-011-1718-1. Epub 2011 Mar 2.

Familial Mediterranean fever: an association with non-alcoholic fatty liver disease.

[Rimar D¹](#), [Rosner I](#), [Rozenbaum M](#), [Zuckerman E](#).



FMF - Karaciğer

[Clin Exp Rheumatol](#). 2017 Nov-Dec;35 Suppl 108(6):108-112.

The liver in familial Mediterranean fever: is it involved?

[Ben-Chetrit E](#)¹, [Yazici H](#)².

Hiperimmunglobülin D sendromu (mevalonat kinaz eksikliği)

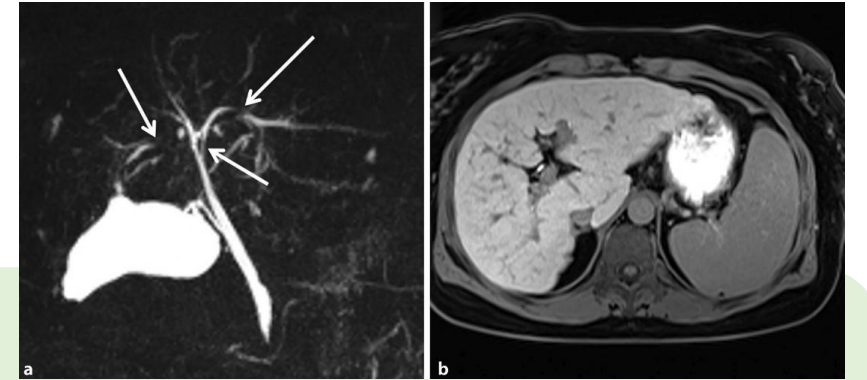
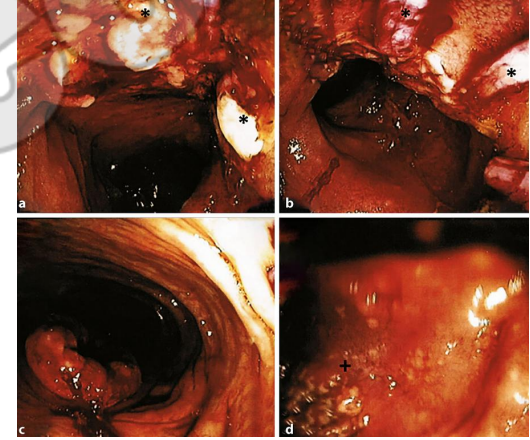
yesimozturk.com

Hiperimmunglobülin D sendromu (mevalonat kinaz eksikliği)

- Karın ağrısı
 - Ateşin yanında kardinal özelliştir %85 olguda +.
 - Genellikle kusma ve ishale birlikte (%71-72)
 - Akut karın ! laparotomi
 - Yapışıklıklar ve mekanik ileus gelişebilir.
- Splenomegali
 - %50 olguda+
- Hepatomegali

PAPA sendromu

- Piyojenik steril artirit
- Piyoderma gangrenozum
- Akne
- OD
- PSTPIP1 geninde mutasyonlar



- **Bir aile**
- **Crohn hastalığı + primer sklerozan kolanjit/otoimmün hepatit overlap sendromu**
- **c.688G>A(p.Ala230Thr) mutasyonu+**

Review Article

The classification, genetic diagnosis and modelling of monogenic autoinflammatory disorders

Fiona Moghaddas^{1,2} and Seth L. Masters^{1,2}

¹Inflammation Division, The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Parkville, Australia; ²Department of Medical Biology, The University of Melbourne, Parkville, Australia

ADAM17 delesyonu, AGS1,2,3,4,5,6,7, AIADK, AIFEC, AILJK, APLAID, Blau sendromu, CAPS, Cherubism, DADA2, DIRA, DITRA, **EOIBD**, FCAS2, FMF, H sendromu, HA20, HIDS, HOIL1 eksikliği, HOIP eksikliği, HYDM1, Majeed Sendromu, MSPC, ORAS, PAAND, PAPA, PLAID, PRAAS, PRP, Püstüler psöriyazis, SAVI, SPENCD, TRAPS, **USP18** eksikligi, XLPDR

ADAM17 Delesyonu

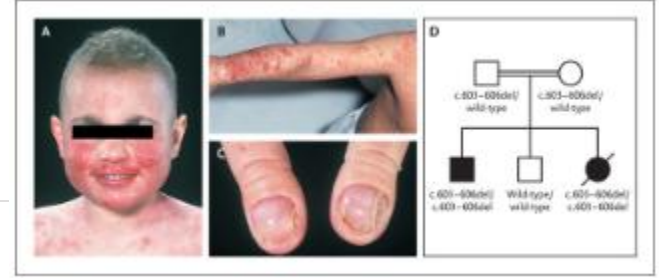
'a disintegrin and metalloproteinase 17 = TNF- α dönüştürücü enzim eksikliği

N Engl J Med. 2011 Oct 20;365(16):1502-8. doi: 10.1056/NEJMoa1100721.

Inflammatory skin and bowel disease linked to ADAM17 deletion.

Blaydon DC¹, Biancheri P, Di WL, Plagnol V, Cabral RM, Brooke MA, van Heel DA, Ruschendorf F, Toynbee M, Walne A, O'Toole EA, Martin JE, Lindley K, Vulliamy T, Abrams DJ, MacDonald TT, Harper JJ, Kelsell DP.

- Neonatal dönemde; cilt, saç ve ince bağırsak bağırsak tutulumu
- Anne-baba I derece akraba
- Perioral and perianal eritem, fissür, yaygın püstüller, psoriasiform eritroderma
- Saçlar kırılmış, zayıf, kaş ve kirpikler düzensiz
- Tırnaklarda kandida ve psödomonasa bağlı paronişi ve kalınlaşma
- Cilt ve bağırsakta enfeksiyona yatkınlık (tekrarlayan blefarit,otitis eksterna, ishaller).
- **Kronik ishal** (kanlı, malabsorptif karakterde, cilt lezyonları ile birlikte kötüleşme+, araya giren enfeksiyonlarla kötüleşme), **büyüme geriliği**



ADAM17 Delesyonu

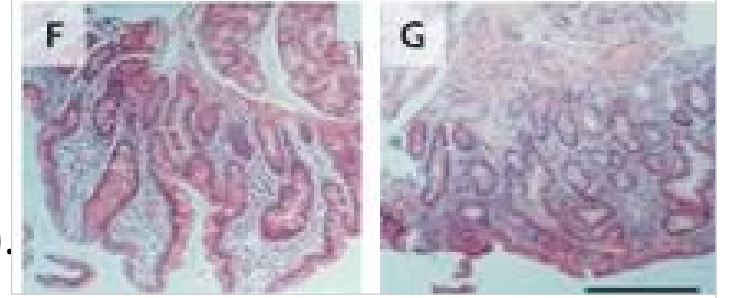
- Üst gis endoskopi:

Olgu 1. Plazma hücreli duodenit, kript hiperplazisi

Olgu 2. Kronik gastrit, villous atrofi, mukozal eozinofili

. İlerleyen dönemlerde histoloji normal (kompansatuvar mekanizmalar).

Ancak hiçbir zaman semptomlarda tam düzelme yok



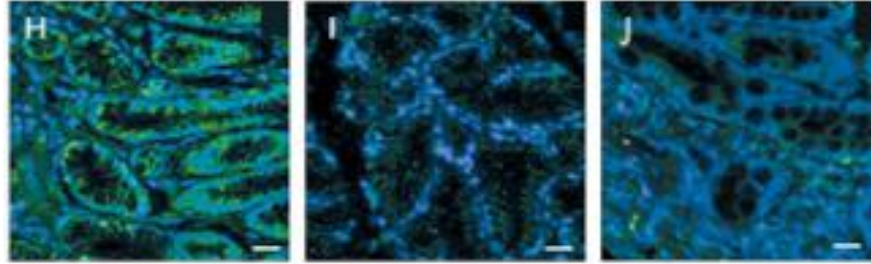
- İmmunglobülinler ve subgrupları normal. Orta düzeyde IgE ↑
- Aşı cevapları normal (*Haemophilus influenzae B, tetanus and pneumococcus*)
- İmmun yetmezlik kanıtı yok.
- Tedavi:
 - acitretin, cyclosporin, methotrexate, adalimumab.
 - Kalıcı düzelme yok.
 - Cilt lezyonları en iyi sistemik antibiyotiklere yanıt veriyor, ancak artan antibiyotik direnci sorunu!

ADAM17 Delesyonu

- ADAM17 ekspresyonu cilt ve ince bağırsak dokularında azalmış
- ADAM17 yokluğunda;

IL-1beta ve IL-6 ↑ TNF-α salınımı ↓

Fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık



Erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığı (EOIBD)

yesimozturk.com

Erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığı (EOIBD)

- Süt çocukluğu döneminde görülen IBH, OR geçişli bir grup kalıtsal hastalık
- Monogenik
- IL-10, IL10R subunit proteinlerini kodlayan genlerde mutasyonlar



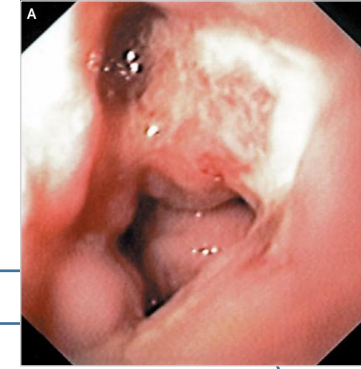
Bağırsakta hiperinflamatuvar immun yanıt

IL-10

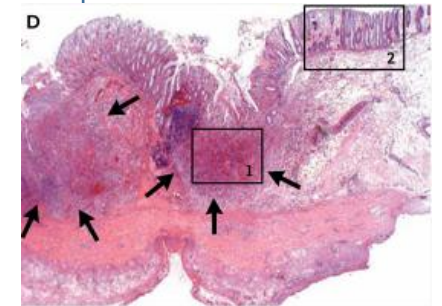
- Birçok hücreden salınır. T, B, miyeloid hücreler ve diğer hücre tipleri üzerine pleyotropik etkileri +
- IL-10 proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-12) salınımını kısıtlar.
- Aşırı immun yanıtı baskılar.

Erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığı (EOIBD)

- Ortalama 3 ay civarında başvuru
- Proktit, anal/perianal apse, rektovajinal fistül, Enterokutanöz fistül
- Enterokolit
- Kutenöz follikülit
- Tekrarlayan otit, bronşiolit, artirit, renal apse, pnömoni



- T ve B hücrelerinin sayısı ve fonksiyonları normal
- Serum immunglobulinleri normal ya da yüksek
- Nötrofil fonksiyonları normal
- Kolon biyopsileri: multifokal ülserler ve polimorfik infiltrat birikimi



Erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığı (EOIBD)

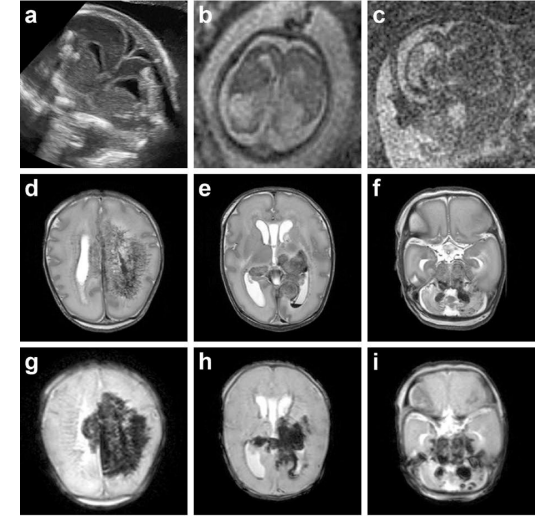
- Kortikosteroidler, metotreksat, talidomid, anti-TNF- α monoklonal antikolar gibi geniş spektrumlu antiinflamatuvar tedavilere ve total kolektomiye cevapsız.
- Cerrahi komplikasyon oranı %80
- Çözüm: Allogenic hematopoietik kök hücre nakli



**Ubiquitin-spesifik peptidaz 18 (USP 18)
Eksikliği**

Ubiquitin-spesifik peptidaz 18 (USP 18) Eksikliği

- Pseudo-TORCH sendromu
 - mikrosefali, geniş ventriküller, serebral kalsifikasyon
 - Patent duktus arteriyosus, diseritropoez
 - **ALT, AST yüksekliği, Amonyak, laktat yüksekliği**
 - **Asit, hepatosplenomegali**
 - Tip 1 IFN'a yanıt bozukluğu, Tip 1 interferonopati.





Teşekkür ederim

GIS, karaciğer tutulumu?

yesimozturk.com