

Çorum İli ve Çevresinde Ailesel Akdeniz Ateşi Artriti Olarak Farklı Bir Fenotip mi Var?

IS THERE A DIFFERENT PHENOTYPE FOR FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER ARTHRITIS IN ÇORUM AND ITS VICINITY?

Dr. Emrullah SOLMAZGÜL,^a Dr. Yusuf TUNCA,^b Dr. Burak ŞAHAN,^a
Dr. Mustafa KAPLAN,^a Dr. Mahmut DEMİRCİ,^a Dr. Selim NALBANT^a

^aİç Hastalıkları AD, GATA Haydarpaşa, İSTANBUL

^bTıbbi Genetik BD, GATA, ANKARA

Özet

Amaç: Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) çoğunlukla Akdeniz çevresi ülke popülasyonunu etkileyen; Türk, Ermeni, Arap ve Sefardik Yahudilerinde sıkça görülen, otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Hastalığın en ciddi komplikasyonu amiloidoz olup, gelişme sıklığı toplumlar ve ırklar arasında belirgin farklar göstermektedir. M694V mutasyonunun amiloidoza daha fazla neden olduğu bildirilmektedir. Hastalığın en belirgin özelliği olan periyodik inflamatuvar ataklar sadece artrit de kendisini gösterebilmektedir. Çalışmamızda, sadece artriti olan AAA'lı hastaların pyrin gen analiz sonuçlarının özellik gösterip-göstermediği, eğer gösteriyorsa bu hastaların coğrafi bölge veya illere göre dağılımının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, ilk klinik bulgusu artrit olan, ateş ve karnı ağrısı bulunmayan hastalar dahil edildi. Hastaların hepsi Livneh AAA tanı kriterlerini sağlıyordu. Olguların klinik ve coğrafi özellikleri not edildi. PCR yöntemi ile M694V, M680I, E148Q ve V726A mutasyonları çalışıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 37 hastanın 25 (%68)'inde en az bir lokusta MEFV gen mutasyonu saptanırken, 12 (%32) hastada herhangi bir mutasyon saptanmadı. Gen mutasyonu pozitif olan olguların büyük çoğunluğunun memleketi Çorum olup, bunların da önemli bir kısmında M694V gen mutasyonu bulundu.

Sonuç: Önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi MEFV mutasyonları ırklar arasında farklılık gösterir. Bu çalışmada ise aynı ırktan insanlarda bölgesel farklılık olabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla zaman zaman tanısında zorlandığımız atipik artriti hastalarda etnik köken yanında, hastanın memleketi de daha dikkatli sorgulanmalı ve bu olgularda AAA ön tanımlar arasında mutlaka daha üst sıralarda yer almalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ailesel akdeniz ateşi, artrit, gen mutasyonu

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:20-23

Geliş Tarihi/Received: 29.12.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 18.11.2005

Bu çalışma, 31 Ekim-03 Kasım 2004 tarihinde Antalya'da yapılan Ulusal Romatoloji Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Emrullah SOLMAZGÜL
GATA, H. Paşa İç Hastalıkları Servisi,
Kadıköy, İSTANBUL
emsolmaz@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Abstract

Objective: Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive disease, which primarily affects the population residing in the Mediterranean basin, particularly Turks, Armenians, Arabs and Sephardic Jews. The most severe complication of the disease is amyloidosis and the frequency of this complication varies between societies and races. M694V mutation has been defined to be the most common mutation in the development of amyloidosis. Periodic inflammatory attacks are the most characterizing clinical features of the disease and arthritis may be the only component of these attacks. The aim of this study was to see if the pyrin gene analysis results displayed any specific characteristics and if so, to investigate the geographical or district distribution of these patients.

Material and Methods: Patients with arthritis as the primary clinical presentation without fever and abdominal pain were included in the study. FMF diagnosis was based on Livneh criteria. Clinical and geographic data were noted. M694V, M680I, E148Q and V726A mutations were analyzed with PCR.

Results: MEFV gene mutation was detected in at least one locus in 25 (68%) out of 37 patients included in the study. Twelve (32%) patients had no mutation. The majority of patients who had gene mutation were from Çorum (a city in Mid-Anatolia) and the majority of them had M694V mutation.

Conclusion: MEFV mutations and phenotype may vary among races and regions as published in several previous studies. However, FMF is an autosomal recessive disease; there is no real phenotype description for FMF. Cases with sole FMF arthritis included in this study from Çorum showed very significant MEFV mutation immediately, somehow never described before. The consideration that it may be a new phenotype correlated with M694V mutation needs to be validated in further studies.

Key Words: Familial mediterranean fever, arthritis, mutation

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) çoğunlukla Akdeniz çevresi ülke popülasyonunu etkileyen; Türk, Ermeni, Arap ve Sefardik Yahudilerinde sıkça görülen ama seyrek de olsa diğer etnik grupları da etkileyen, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.^{1,2} Hastalığın prevalansıya ilgili çalışma sonuçları non-Askenazi Yahudilerin-

de 256-500'de 1, Türklerde 1073'te 1 olarak bildirilmektedir.^{3,4}

Hastalığın en ciddi komplikasyonu amiloidoz olup, gelişme sıklığı toplumlar ve ırklar arasında, hatta aynı toplumun farklı bölgelerinde belirgin farklılıklar göstermektedir. Yayımlanan bir makalede FMF'e bağlı amiloidoz gelişimi, Türklerde %60, non-Askenazi Yahudilerinde %27, Amerika'da yaşayan Ermenilerde %1-2 olarak bildirilmektedir.¹ Bir başka çalışmada ise bildirilen amiloidoz gelişim oranı Türklerde %12.9 olarak belirtilmiştir.⁵ Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada bu oran Türk hastalarda %40'dır.⁶ AAA ile ilgili bu bilgileri, ülkeleri düşünerek ele aldığımızda hastalığın ırklar arasında belirgin farklılıklar gösterdiği açıkça görülmektedir. Ancak, ülkemizde yapılan 2 farklı çalışmada amiloidoz gelişimi ile ilgili çok farklı 2 sonuca ulaşılmış olması, toplumların içinde genotipik özelliklerin muhtemel homojen dağılım göstermemesinden kaynaklandığı şeklinde açıklanabilir. Diğer taraftan, genotipik olarak M694V mutasyonu gösteren hastalarda, fenotip olarak daha şiddetli hastalık, yüksek amiloidoz oranı, daha çok eklem tutulumu, daha çok erizipel benzeri eritem, atakları kontrol etme ve amiloidoz gelişimini baskılamak için daha yüksek kolşisin düzeyine gereksinim duyulduğu bildirilmektedir.^{1,5,7,8} Görüldüğü gibi bazı net olmayan noktalar olsa da, AAA belki de genotip-fenotip ilişkisinin en iyi ortaya konduğu romatizmal hastalıktır.

M694V mutasyon sıklığı da toplumlar arasında belirgin farklar göstermektedir. Yapılmış çalışmalarda M694V mutasyon sıklığı non-Askenazi Yahudilerinde %92, Arap hastalarda %30, Yunan hastalarda %52, Ürdünlü hastalarda %20 ve Türkiye'de %51 olarak bildirilmiştir.⁹⁻¹⁵ Ülkemizde Yapılan Türk AAA Çalışma Grubu'nun sonuçlarına göre hastalardaki klinik özellikler: Ateş %92.5, peritonit %93.7, plörezi %31.2, artrit %47.4, amiloidoz %12.9, non-amiloid glomerüler hastalık %0.8 olarak bildirilmiştir.¹²

Ancak, hastalığın karakteristiği olan periyodik inflamatuvar ataklar sadece artrit olarak da kendisini gösterebilmektedir.¹⁶ Bu noktadan hareketle, bu grup hastaların gen analiz sonuçlarının özellik

gösterip-göstermediği, eğer gösteriyorsa bu hastaların coğrafi bölge veya illere göre dağılımının araştırılması amacıyla bu çalışma planlandı.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uyuldu, Lokal Etik Kurul onayı alındı ve çalışmaya katılan hastalardan "bilgilendirilmiş olur" onayı alındı.

Çalışmaya ilk klinik bulgusu artrit olan, ateş ve karın ağrısı bulunmayan, Livneh kriterlerini karşılayan AAA'lı olgular dahil edildi.¹⁷ Hastalarımızda majör kriter olarak monoartrit, minör kriter olarak "kolşisine iyi yanıt" alındı. Destekleyici kriterleri ise; ailesinde AAA öyküsü, uygun etnik köken, hastalığın başlangıcının 20 yaştan önce olması, atakların özelliği olarak, şiddetli ve istirahat gerektiren, spontan remisyon gösteren, semptomsuz periyodu olan ve geçici inflamatuvar cevap göstermesi (lökositoz, sedimentasyon artışı, fibrinojen artışından biri veya daha çoğunun varlığı) oluşturdu. Bu kriterlerle hastalığın tanısını koymada sensitivite %95, spesifite %97 olarak bildirilmiştir.¹⁷

Hastaların klinik özellikleri ayrıntılı olarak kayıt edildi. Hastaların anne-babasının memleketi aynı ise o il, farklı ise anne-babadan hangisinin ailesinde AAA öyküsü varsa onun ait olduğu il hastanın memleketi olarak yazıldı. Doğduktan sonra başka ile göç etmiş hastalarda göçtükleri il değil, doğdukları il memleketleri olarak geçerli sayıldı.

Her hastadan 5 cc tam kan alınarak GATA Ankara Tıbbi Genetik Bilim Dalı'nda PCR yöntemi ile M694V, M680I, E148Q ve V726A mutasyonları çalışıldı. Genetik materyal elde etmek için "QIA amp Mini Blood" kiti kullanıldı. Testin ilk aşamasında; bakılacak 4 mutasyonun yerleşim bölgesi olan ekson 10 (357 bp) ve ekson 2 (201 bp) bölgeleri kit içi amplifikasyon miksle hasta DNA'ları ve Taq polimeraz enzimi kullanılarak PCR ile amplifiye edildi. Amplifiye edilen bu bölgeler, %2'lik agaroz jeli dökülerek 120 voltta 15-20 dk. elektroforez işlemi ile görüntülendi.

Bulgular

Çalışmayı 37 hasta oluşturdu. Hastalarımızın çoğunluğunu, askerlik işlemi için gelen veya halen asker olan genç erkek hastalar oluşturdu. Çalışma sonunda hastaların 25 (%68)'inde en az bir lokusta MEFV gen mutasyonu saptanırken, 12 (%32) hastada herhangi bir mutasyon saptanmadı. Hastaların özellikleri ve saptanan mutasyonlar Tablo 1'de, pyrin gen pozitif hastaların illere göre dağılımı ve saptanan mutasyonlar Tablo 2'de gösterilmiştir. M694V mutasyonu saptanan 22 hastanın 18'i homozigot, 4'ü heterozigot olup, diğer lokuslardaki mutasyonların hepsi heterozigot olarak saptandı. E148Q lokusunda hiçbir hastada mutasyon saptanmadı. Gen mutasyon sonucu negatif olan hastaların 5'i Aydın, 2'si Antalya, 2'si Konya, 1'i Muğla, 1'i Hatay ve 1'i İzmir kökenli idi.

Tartışma

MEFV mutasyonları ve AAA fenotipi önceki pek çok çalışmada gösterildiği gibi ırklar ve bölgeler arasında farklar gösterebilir. AAA'nın genetik geçiş gösteren bir hastalık olduğunun gösterilmesinden sonra sürekli olarak genotip-fenotip ilişkilendirilmeye çalışılmış, MEFV gen mutasyonunun

gösterilmesinden sonra bu çalışmalar hız kazanmıştır. Ülkemizde de bu yönde Tunca ve ark. ile, Odabaş ve ark. yaptıkları çalışmalarda AAA hastalarında artrit görülme oranını %47.4 ve %68 olarak bildirilmişlerdir.^{6,16} Ancak her 2 çalışmada da artrit ve MEFV mutasyonu ilişkisi konusunda bir yaklaşımda bulunulmamıştır. Sadece AAA artriti olan olgular M694V mutasyonu ile sıkı korelasyon göstermesi yanında, AAA için yeni bir fenotip olarak da değerlendirilebilir.

Henüz MEFV gen pozitifliği bir tanı kriteri olarak kullanılmamasına rağmen, sadece artrit ile gelen bu grup hastaların pyrin gen incelemesinin, hastaların memleketlerine ait bilgiler ile birleştirildiğinde, fenotip-genotip ilişkisine ait bazı ipuçlarının yakalanabileceği düşünülebilir. Çünkü genetik çalışmalarda en temel sorunlardan bir tanesi, hastalığın kalıtsal olmasına rağmen toplum çalışmalarında homojen etnik bir grup bulunamaması nedeniyle genetik geçişin gösterilememesidir. Biz çalışmamızda bu homojen etnik grubu tersten giderek yakaladığımızı düşünebiliriz. Çünkü hastalarımızın hepsi ortak klinik bulguları taşıyan olgulardan oluşmaktaydı. Diğer taraftan GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İstanbul il sınırları içerisinde bir hastane olup, Çorum ili ve çevresi ile hasta sevk zinciri açısından herhangi bir ilişkisi yoktur. Dolayısıyla, oluşturduğumuz grup, tamamen rastlantısal olmasına rağmen belli bir bölgeden ve yüksek oranda tek bir MEFV lokusundaki mutasyonlu olgulardan oluşmuştur. Bu nedenle de çalışmamızda olgu sayımızın yetersizliği dolayısıyla klasik istatistiksel yöntemleri kullanamamıza rağmen, bulgularımızın oldukça çarpıcı ve anlamlı olduğunu düşünüyoruz.

Balcı ve ark.nın yaptığı 25 olguluk fenotip-II AAA hastasındaki MEFV gen mutasyon analizinde, M694V mutasyonu sıklığı %38, M680I %8, V726A %4 ve E148Q %4 olarak bildirilmiştir.¹⁸ Bu çalışmada %46 hastada gen mutasyonu saptanmamıştır. Bizim olgularımızda da M694V mutasyonu en sık görülen mutasyon olması yanında oransal olarak da yüksek (%60) saptadık. Yapılan çalışmalarda M694V mutasyonu gösteren hastalarda daha çok eklem tutulumu olduğu ve daha sık amiloidoz geliştiği bildirilmiştir.^{1,5,7,8,14,19} Çalışmamızda mutasyon sıklığı yüksek olmasına rağmen,

Tablo 1. Hastaların özellikleri ve saptanan mutasyonlar.

	n= 37	M694V	M680I	V726A	E148Q
Gen pozitif olgular	25 (%68)	22 (%60)	1 (%3)	2 (%5)	-
Kadın	5 (%13.5)	1	1	-	-
Erkek	32 (%86.4)	21	-	2	-
Yaş	22.4 ± 5.6 (15-47)	22.68 ± 4.8	35	22.23	-

Tablo 2. Gen pozitif hastaların illere göre dağılımı ve saptanan mutasyonlar.

	n= 25	M694V	M680I	V726A	E148Q
Çorum	19 (%76)	17 (%89)	-	2	-
Sivas	3 (%12)	2	1	-	-
Kastamonu	1 (%4)	1	-	-	-
Yozgat	1 (%4)	1	-	-	-
Çankırı	1 (%4)	1	-	-	-

hastalarımızda amiloidoz gelişimi ilişkisinin değerlendirilmesi için uzun dönem takip gereklidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda ülkemizin farklı bölgelerinden olan ve sadece eklem şikayetleri olan AAA'lı bir grup hastada, M694V mutasyonu yüksek oranda saptanmıştır. Bu olguların büyük çoğunluğu Çorum ili civarındaydı. Dolayısıyla, klinik bulguları silik olan, tam olarak tanı konulamayan artritli hastalara tanı konulurken, AAA tanısı ilk akla gelmeli, gerekirse kolşisin başlanmalı, takip ve tedavileri buna göre planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E. Familial mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003;16:431-4.
2. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001;345:1748-57.
3. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: High gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 1995;55:311-4.
4. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: A field study. *J Rheumatol* 1998;25:2445-9.
5. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003;18:853-9.
6. Odabas AR, Cetinkaya R, Selçuk Y, Bilen H. Familial Mediterranean fever. *South Med J* 2002;95:1400-3.
7. Gershoni-Baruch R, Brik R, Lidar M, Shinawi M, Livneh A. Male sex coupled with articular manifestations cause a 4-fold increase in susceptibility to amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V-MEFV mutation. *J Rheumatol* 2003;30:308-12.
8. Zaks N, Shinar Y, Padeh S, et al. Analysis of the three most common MEFV mutations in 412 patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J* 2003;5:585-8.
9. Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial mediterranean fever: Clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics* 1999;103:70.
10. Konstantopoulos K, Kanta A, Deltas C, et al. Familial Mediterranean fever associated pyrin mutations in Greece. *Ann Rheum Dis* 2003;62:479-81.
11. Medlej-Hashim M, Rawashdeh M, Chouery E, et al. Genetic screening of fourteen mutations in Jordanian familial Mediterranean fever patients. *Hum Mutat* 2000;15:384.
12. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
13. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: Prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet* 2001;9:634-7.
14. Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: Association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int* 2005;25:255-9.
15. Majeed HA, El-Khateeb M, El-Shanti H, Rabaiha ZA, Tayeh M, Najib D. The spectrum of familial Mediterranean fever gene mutations in Arabs: Report of a large series. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:813-8.
16. Lidar M, Kedem R, Mor A, Levartovsky D, Langevitz P, Livneh A. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2005;32:859-62.
17. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
18. Balci B, Tinaztepe K, Yilmaz E, et al. MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: A retrospective clinicopathological and molecular study. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1921-3.
19. Sakallioğlu O, Gök F, Kalman S, Gül D, Gökçay E. The phenotype-genotype correlations of FMF patients: A single center study. *Rheumatol Int* 2005;25:1-3.