

Ailevi Akdeniz Ateşi Patogenezi

THE PATHOGENESIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Dr. Banu ÇELİKEL ACAR,^a Dr. Fatoş YALÇINKAYA,^a Dr. Mesiha EKİM^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nefroloji BD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) kısa süreli, kendi kendine düzelen ateş ve serozit ataklarıyla karakterize, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. 1997 yılında AAA geni izole edilmiştir. 16. kromozomun kısa kolunda yer alan bu genin, pirin isimli bir proteini kodladığı saptanmıştır. Günümüzde AAA 'otoinflamatuvar hastalıklar' olarak isimlendirilen bir grup hastalığın içinde yer almaktadır. Herhangi bir otoantijenle temas olmaksızın başlayan tekrarlayan inflamatuvar ataklarla karakterize bozukluklar otoinflamatuvar hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalık grubu içinde AAA, Muckle- Wells, ailesel soğuk ürtiker ve yenidoğan döneminde başlayan multisistemik inflamatuvar sendrom, TRAPS ve hiperimmunglobulin D sendromu yer almaktadır. Bu derlemede otoinflamatuvar hastalıklar için bir prototip oluşturan AAA'nin patogenezi inflamasyon ve apoptosis arasındaki denge, sitokinlerin etkisi ve genetik faktörlerle aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi akdeniz ateşi, patogenezi, otoinflamatuvar hastalık, apoptosis

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006, 15:151-155

Abstract

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disease characterized by recurrent self-limited attacks of fever accompanied by peritonitis, pleuritis and arthritis. In recent years the causative genes have been identified. The gene responsible for FMF was cloned in 1997. The disease is caused by mutations in the gene on the short arm of chromosome 16, coding for the protein "pyrin". Autoinflammatory diseases are a group of disorders characterized by seemingly unprovoked inflammation in the absence of pathogens or antigen. Familial Mediterranean fever is the most frequent entity within this group of disorders hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome, tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, Muckle-Wells syndrome, familial cold autoinflammatory syndrome, neonatal-onset multisystem inflammatory disease. In this review, pathogenesis of familial Mediterranean fever which is the prototype disease of autoinflammatory diseases was evaluated. The balance of inflammation and apoptosis, the effect of cytokines and genetic factors were used to clarify the pathogenesis of the disease.

Key Words: Familial mediterranean fever, pathogenesis, autoinflammatory disease, apoptosis

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) sıklıkla Türk, Yahudi, Arap ve Ermenilerde görülen, kısa süreli, kendi kendine düzelen ateş ve serozit ataklarıyla karakterize, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.¹ Diğer toplumlarda tek olgu sunuları şeklinde bildirilmiştir.²

Hastalık ilk kez 1945'te tanımlanmıştır. Bu yıllarda, hastalık belli bir bölgede yaşayanlarda görüldüğü ve genetik geçişli olduğu için doğumsal

bir metabolizma bozukluğu olarak düşünülmüştür, ancak yapılan çalışmalarla bu görüş kanıtlanmamıştır.³

1961 yılında, tekrarlayan poliserozit ve kollajen doku hastalıkları arasındaki ilişkiye değinilmiş ve kollajen doku hastalığı olarak tanımlanmıştır.⁴ Takip eden yıllarda AAA'nın poliserozit dışında kollajen doku hastalıklarıyla ortak noktasının olmadığı gösterilmiştir.

Daha sonra yapılan çalışmalarda tüberkülin enjeksiyonu veya bazı allerjenlerle karşılaşma sonrası bazı hastalarda atakların başladığı saptanmış, ancak alerjik bozuklukların patogenezideki yeri tam aydınlatılamamıştır.

Hastalığın tedavisinde kolşisin kullanımını ilk kez 1972 yılında Prof. Dr. Emir Özkan önermiştir.⁵

Geliş Tarihi/Received: 26.05.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 19.09.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Banu ÇELİKEL ACAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Çocuk Nefroloji BD, ANKARA
banucar@gmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

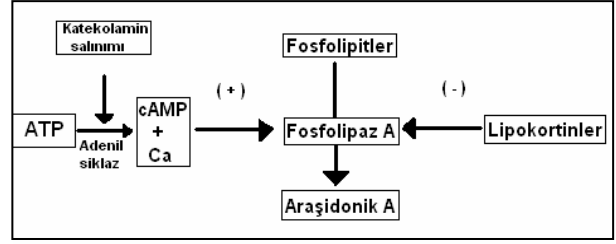
1976 yılında Hayashi ve ark.,⁶ tekrarlayan peritonit atakları olan bir hastanın ataklarının reserpin ile baskılandığını ve noradrenalin infüzyonu ile uyarıldığını göstermiş ve hastalığın patogenezinde katekolamin metabolizmasına dikkat çekmiştir. 1981 yılında AAA'nın katekolamin metabolizmasındaki bozukluklardan kaynaklanabileceği ortaya atılmıştır.⁷ Barakat ve ark.,⁸ 1984 yılında, AAA tanımlı 21 hastada metaraminol infüzyonundan 48 saat sonra atak geliştiğini, 21 kontrol hastasında atağın olmadığını göstermiştir. Hastaların bir bölümünde, düşük doz reserpin kullanarak atakları baskılayabildi ve bu görüşü desteklemiştir.

1970'lerin ortalarında AAA gelişiminde çeşitli immunolojik bozuklukların da rol oynayabileceği ortaya atılmıştır.⁹ Atak sırasında, IgG'de belirgin olmak üzere tüm serum immünglobulin düzeylerinde hızlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Antikor yapımına yol açan bilinmeyen bir antijenle temasın atakları tetiklediği öne sürülmüştür.¹⁰ Ancak atakları immunolojik bozuklukların mı başlattığı yoksa bu bozuklukların ataklar sonucunda mı ortaya çıktığı açıklığa kavuşmamıştır.

1984 yılında Matzner ve ark.,¹¹ AAA'lı hastaların periton ve sinoviyal sıvılarında, kompleman aktivasyonu sırasında oluşan ve önemli bir inflamatuvar aracısı olan C5a inhibitörünün eksikliğini göstermiştir. Komplemanın C5a parçası ve IL-8, kemotaktik aktiviteye sahip inflamasyon öncüsü olan peptidlerdir. C5a inhibitörünün eksik olması nedeni ile inflamatuvar yanıtın yetersiz baskılandığı ve nötrofil kemotaksisinin inhibe edilemediği düşünülmüştür.^{11,12}

Aisen ve ark.¹³ 1985 yılında AAA'lı hastaların serumlarında lipooksijenaz yolunun ürünleri olan 5, 9 ve 13 hidroksi eikosotetraenoik asidin yüksek olduğunu göstermiştir. Bu yağ asitlerinin nötrofil agregasyonunu ve lizozomal enzimlerin salınımını artırdığı bilinmektedir. Dolaşımda bulunan bu artmış lipooksijenaz yolunun ürünlerinin enzimatik bir bozukluğun göstergesi olabileceği düşünülmüştür.

Shohat ve ark.¹⁴ 1989 yılında lipokortin eksikliği temeline dayanan olası patogenetik bir mekanizma bildirmiştir. Shohat'ın patogenetik meka-



Şekil 1. Ailevi Akdeniz ateşinde lipokortin eksikliği.

nizmasına göre, AAA'lı hastalarda lipokortin eksikliğine bağlı olarak fosfolipaz A2 baskılanamamakta dolayısıyla araşidonik asit ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınımı artmaktadır (Şekil 1). Adenil siklaz aktivitesini artıran olaylarda da lipokortinlerin inhibe edici etkisi olmaması nedeniyle inflamasyon tetiklenmektedir. Bu mekanizmayla AAA'nın neden steroide yanıt vermediği de açıklanabilmektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşi ve Artmış Sitokin Yapımı:

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin tam aydınlatılmayan patogenezinde sitokin yapımının da rol aldığını düşündürülen veriler vardır.¹⁵ Tümör nekroz faktör (TNF), infeksiyon, doku hasarlanması ve inflamasyonun ilk aracısıdır. Nötrofilleri aktive eder ve onların yapışma, birikme aktivitelerini etkiler. Endotel hücrelerine lökositlerin yapışmasını ve geçirgenliği artırır.¹⁶ TNF, birçok akut faz proteini için güçlü uyarıcı etkiye sahiptir. Bu nedenle AAA'deki inflamasyonda ve ortaya çıkan klinik bulgularda TNF'nin etkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Schattner ve ark.¹⁷ yaptıkları bir çalışmada, AAA hastalarında atak döneminde TNF- α düzeyleri yüksek bulunmuştur. Serum TNF düzeyindeki yükselme lökosit sayısı, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve fibrinojen gibi diğer akut faz reaktanları ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu çalışmayla AAA hastalarının atak dönemlerinde serumda yüksek bulunan TNF düzeylerinin klinik ve laboratuvar bulgularının birçoğundan sorumlu olabileceği belirtilmiştir.

Atakların gelişiminde pirojen olarak rol oynayan ve vasküler geçirgenliği artıran nötrofillerden kontrolsüz salınan sitokinlerin hastalığın patogenezinde etkin olabileceği öne sürülmüştür. Ailevi

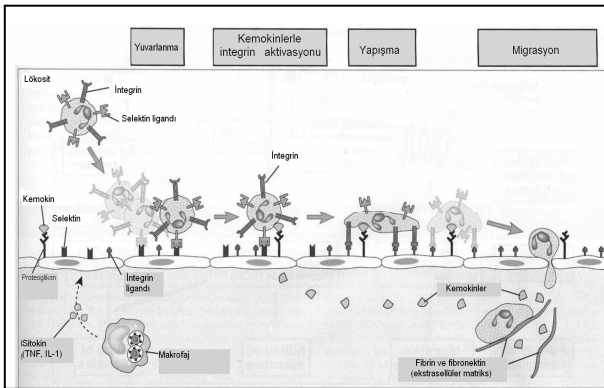
Akdeniz Ateşi'nde inflamasyonun karakteristiğini saptamak için yardımcı T hücre (Th) alt grupları çalışılmıştır. Hastalarda Th1'den salgılanan IFN γ düzeyleri atak döneminde sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.¹⁸

Ailevi Akdeniz Ateşi ve Nötrofil Aktivasyonu:

Günümüzde AAA'da nötrofil aktivasyonunu gösteren çalışmalarla patogeneze aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Bu hastalarda, nötrofil $\beta 2$ integrin ve L-selektin (LS) yapışma moleküllerinin hücre yüzeyinde bulunuşu araştırılmış ve kimyasal uyarıların nötrofil kemotaksisine etkisi incelenmiştir. Nötrofillerin kemotaktik aktivasyonu $\beta 2$ integrinin ve LS molekülünün ortaya çıkışını arttırmaktadır. Bu da lökositlerin endotele yapışmasını ve inflamasyon bölgesine gelmesini sağlar. Atak sırasında AAA hastalarında nötrofil yüzeyinde $\beta 2$ integrinin ortaya çıkışı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Kimyasal uyarı sonrasında $\beta 2$ integrin ve LS'in ortaya çıkışında ise kontrol grubuna göre belirgin bir farklılığa rastlanılmamıştır, sonuç olarak akut atak sırasında kimyasal uyarıyla ilişkili olmayan nötrofil aktivasyonu olduğu gösterilmiştir (Şekil 2).¹⁹ Bunun yanısıra AAA'da hücreler arasındaki eriyebilir yapışma molekülü-1 (sICAM-1) ve IL-8 seviyelerinin yüksek olduğu saptanmış ve lökositlerin endotel yüzeyine yapışmasının arttığı gösterilmiştir.²⁰

Genetik Tanı:

Hastalığın patogenezi açıklamada tüm bu hipotezler tek başına yetersiz kalmış ve



Şekil 2. Nötrofillerin kemotaktik aktivasyonu (Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. s.281).

patogeneze ilgili çalışmalar sürerken, 1997 yılında AAA geni izole edilmiştir.^{21,22}

Uluslararası AAA Grubu ve Fransız AAA Grubu tarafından 16p13.3'de klonlanan ve MEFV olarak (MEFV- MEditerranean FeVer) adlandırılan bu gen, 10 ekzon içermektedir.^{21,22}

MEFV geninde, bugüne kadar yetmişin üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. Ancak bunlardan 10. ekzonda bulunan dört ve 2. ekzonda bulunan bir tanesi hastalığın sık görüldüğü toplumlardaki mutasyonların %85'ini kapsar. Bu 5 mutasyon; c. 2040G > C (M680I), c.2080A > G (M694V), c.2082G > A(M694I), c.2177T > C (V726A) ve c. 442G > C (E148Q)'dur.^{21,22}

Genotip-Fenotip İlişkisi:

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde genotip fenotip ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. M694V mutasyonu bulunan Yahudi, Ermeni ve Arap hastalarda amiloidozis gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir.²³⁻²⁵ Bu çalışmalara karşıt olarak Türk hastalarda bu mutasyonla amiloidozis gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.²⁶

Üstelik V726A mutasyonu olan hastalarda hafif seyirli hastalık olduğunu gösteren çalışmalar varken bu mutasyona sahip Türk hastaların bir kısmında amiloidozis geliştiği gösterilmiştir.²⁷ Sonuç olarak MEFV genindeki mutasyonların renal amiloidozis gelişiminin tek belirleyicisi olmadığı düşünülmektedir.

Pirin ve İnflamasyonun Baskılanması:

Genin 'pirin' veya 'marenostrin' isimli bir proteini kodladığı saptanmış ve bu proteinin inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir.²⁸ Böylelikle MEFV genindeki herhangi bir mutasyon, anormal pirin proteininin sentezine neden olmakta, inflamasyonun etkin olarak baskılanması mümkün olamamaktadır.²⁹

Bu proteinin inflamasyonu hangi yolla baskıladığı üzerine yapılan çalışmalar sonucunda, pirinin apoptosisi uyardığına dair veriler elde edilmiştir.

Pirin proteinin 92 aminoasit içeren ve 'pirin parçası' (pyD) olarak adlandırılan bir bölümü bulunmaktadır. Bu parça özellikle apoptoziste görev

alan DD (death domain), DED (death effector domain) ve CARD (caspase recruitment domain) bölümleri ile benzerlik gösterir. Pirin proteini üzerinde pirin parçası dışında, ayrıca B30.2 bölümü yer almaktadır. Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilgili mutasyonların çoğu karboksi ucunda bulunan ve 10. ekzon tarafından kodlanan B30.2 bölümününü etkilemektedir.

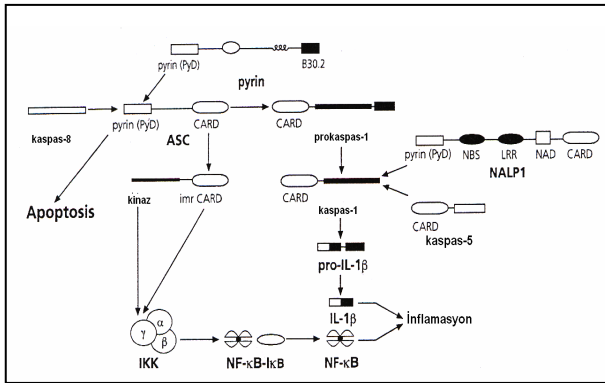
Pirin parçası 'apoptosis nokta benzeri protein' (ASC) ile etkileşim halindedir. Pirin parçası, "ASC proteinin pyD bölümü"ne bağlanır. Bu etkileşim ile apoptosis tetiklenir ve NF- κ B aktive olur.

NF- κ B'nin aktive olması apoptosis proteinlerinden, kaspas 1 ve 5'i aktive eder. Kaspas 1'in aktive olması inflamasyonun en önemli sitokinlerinden olan interlökin 1 β 'in (IL-1 β) ve apoptosis yolunun aktif hale gelmesini sağlar. NF- κ B'nin bu işlemler sırasında ki rolü hem inflamasyonun gelişimine yol açmak hem de düzelmesine katkıda bulunmaktadır (Şekil 3).

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde bulunan mutasyonlar sonucunda pirinin ortaya çıkışının azaldığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Sonuç olarak pirin proteinin ASC ile ilişkisi bozulmakta apoptosis olamamakta ve inflamasyon baskılanmamaktadır.³⁰

Ailevi Akdeniz Ateşi ve Otoinflamatuvar Hastalıklar:

Günümüzde AAA 'otoinflamatuvar hastalıklar' olarak isimlendirilen bir grup hastalığın içinde yer almaktadır. Otoinflamatuvar hastalık tanımı, herhan-



Şekil 3. Apoptosis ve inflamasyon etkileşiminde pirinin rolü (pyD: pirin parçası, CARD: caspase recruitment domain, ASC: apoptosis nokta benzeri protein).

gi bir otoantijenle temas olduğuna dair hiçbir kanıt bulunmaksızın tekrarlayan inflamatuvar ataklarla karakterize hastalıkları kapsamaktadır. Bu hastalık grubu içinde pirin proteininde gösterilen bozukluk sonucu AAA, kryopirinde saptanan eksiklik sonucu Muckle-Wells, ailesel soğuk ürtiker ve yenidoğan döneminde başlayan multisistemik inflamatuvar sendrom yer almaktadır. Tip 1 tümör nekrozis faktör reseptör proteinindeki değişiklik sonucu gelişen TRAPS ve mevalonat kinaz enzimidaki eksiklik nedeniyle oluşan hiperimmunglo-bulin D sendromu da otoinflamatuvar hastalıklar içindedir.^{30,31}

Sonuç

Sonuç olarak AAA'nın geninin bulunması ve kodladığı protein 'pirin'in görevinin tanımlanması nötrofil aracılı inflamasyon mekanizmalarına farklı bir bakış açısı getirmiştir. Yeni inflamatuvar yolların tanımlanması diğer otoinflamatuvar hastalıkların patogenezinin aydınlanmasını sağlayacaktır. Elde edilecek bilgiler nötrofil aracılı olmayan juvenil romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi diğer kronik inflamatuvar hastalıkların oluş mekanizmalarına ışık tutacak ve yeni tedavi yaklaşımları gündeme gelecektir.

KAYNAKLAR

1. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227-53.
2. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:473-83.
3. Reimann HA. Periodic diseases. Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent hydrarthrosis. *JAMA* 1948;136:239-44.
4. Ehrenfeld EN, Ellakim Rochmilewitz M. Recurrent polyserositis (Familial Mediterranean Fever; Periodic Disease). *Am J Medicine* 1961;31:107-23.
5. Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A, Özcan R, Tağ T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bult İstanbul* 1972;5:44-9.
6. Hayashi A, Suzuki T, Shimizu A, Yammamara Y. Periodic fever suppressed by reserpine. *Lancet* 1976;1:592-9.
7. Ilfeld D, Weil S, Kuperman O. Immunoregulatory abnormalities in Familial Mediterranean fever. *Clin Immunopathol* 1981;18:261-7.
8. Barakat MH, El-Khawad AO, Gumaa KA, El-Sobki NI, Fenech FF. Metaraminol provocative test: A specific diagnostic test for Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1984;24:656-62.

9. Schawabe AD, Terasaki PL, Barnett EV, et al. Familial Mediterranean fever; recent advances in pathogenesis and management. *West J Med* 1977;127:15-23.
10. Savi M, Asinari G, Gaudio V. Unusual immunologic findings in Familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1978;138:644-5.
11. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluid from patients with Familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1984;311:287-90.
12. Ayesh SK, Azar Y, Babior BM, Matzner Y. Inactivation of interleukin-8 by the C5a-inactivating protease from serosal fluid. *Blood* 1993;81:1424-7.
13. Aisen PS, Haines KA, Given W, et al. Circulating hydroxy fatty acids in familial Mediterranean fever. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82:1232-6.
14. Shohat M, Korenberg JR, Schwabe AD, Rotter JJ. Hypothesis: Familial Mediterranean fever - a genetic disorder of the lipocortin family? *Am J Med Genet* 1989;34:163-7.
15. Schattner A, Hahn T. A proposed mechanism of the inflammatory attacks in Familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1992;152:421-9.
16. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med* 1986;163:1433-50.
17. Schattner A, Lachmi M, Livneh A. Tumor necrosis factor in Familial Mediterranean fever. *Am J Med* 1991;90:434-8.
18. Aypar E, Özen S, Okur H, Kutluk T, Beşbaş N, Bakka- loğlu A. Th1 polarization in Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003;30:2011-3.
19. Molad Y, Fridenberg A, Bloch K, Langevitz P, Mukamel M, Sulkes J. Neutrophil adhesion molecule expression in Familial Mediterranean fever: Discordance between the intravascular regulation of β 2 integrin and L-Selectin expression in acute attack. *J Inves Med* 2004;52:58-61.
20. Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazıcı H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999;26:1983-6.
21. The French Consortium. A candidate gene for FMF. *Nature Genet* 1997;17:25-31.
22. The international FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause FMF. *Cell* 1997;90:797-807.
23. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, Dervichian M, Nedelec B, Reinert P. MEFV gene analysis in Armenian patients with familial Mediterranean fever: Diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1999;65:88-97.
24. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid* 1999;6:1-6.
25. Shinawi M, Brik R, Berant M. Familial Mediterranean fever: High gene frequency and heterogeneous disease among an Israeli-Arab population. *J Rheumatol* 2000;27: 1492-5.
26. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, et al. Genotype- phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: Evidence for mutation- independent amyloidosis. *Rheumatology* 2000;39:67-72.
27. Yalçınkaya F, Akar N, Mısırlıoğlu M, et al. Familial Mediterranean fever: Amyloidosis and the Val726A1a mutation. *N Engl J Med* 1998;338:993-4.
28. Centola M, Wood G, Frucht DM. The gene for Familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000;95:3223-31.
29. Kastner DL. FMF: The genetics of inflammation. *Hosp Prac* 1998;33:131-46.
30. Stjernberg-Salmela S, Ranki A, Karenko L, Pettersson T. The genetic background of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and other systemic autoinflammatory disorders. *Scand J Rheumatol* 2004;33: 133-9.
31. Sarrauste de Menthier C, Terriere S, Pugnere D, Ruiz M, Demaille J, Touitou I. INFEVERS: The registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. *Nucleic Acids Res* 2003;31:282-5.