

FMF hastalarındaki MEFV gen mutasyon sıklığı ve mutasyonların dağılımı: Tek bir merkezden geniş bir hasta grubunun analizi

Deniz Torun (*), Emre Tekgöz (**), Haluk Kavuş (*), Ali Öztuna (*), Hatice Akar (*), Muhammet Çınar (**), Sedat Yılmaz (**), Şefik Güran (***), Yusuf Tunca (*)

ÖZET

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile karakterize, non-enfeksiyöz inflamatuvar bir hastalıktır. AAA'nın klinik bulguları ve neden olan MEFV geni mutasyonlarının sıklığı etnik gruplara ve ülkelere göre farklılıklar gösterir. Bu çalışmamızda retrospektif olarak AAA tanısı konulan 1835 hastanın klinik bulgularını ve MEFV geni mutasyon sıklıklarını analiz ettik. MEFV geni mutasyon analizi Real Time PCR yöntemi kullanılarak yapıldı ve hastalıkla ilişkili en sık karşılaşılan 6 mutasyon incelendi. Hastaların %77,33'ü erkek, %22,67'si ise kadındı. Hastalarda en sık karşılaşılan klinik belirtiler sırasıyla karın ağrısı, eklem ağrısı, tekrarlayan ateş, eklemlerde şişlik iken, M694V, M680I, E148Q, V726A, R761H, M694I allel frekansları ise sırasıyla MEFV geninde en sık karşılaşılan mutasyonları oluşturmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ailevi akdeniz ateşi; MEFV; Mutasyon.

SUMMARY

MEFV gene mutation frequency and distribution of mutations in FMF patients: Analysis of a large group of patients from a single center

Familial Mediterranean fever (FMF) is a non-infectious inflammatory disease characterized by recurrent episodes of fever and serositis. The clinical findings of FMF and the frequency of MEFV gene mutations vary according to ethnic groups and countries. In this study, we retrospectively analyzed the clinical findings and MEFV gene mutation frequencies of 1835 patients diagnosed with FMF. MEFV gene mutation analysis was performed using Real Time PCR method and the most common 6 mutations related to the disease were examined. 77.33% of the patients were male and 22.67% were female. M694V, M680I, E148Q, V726A, R761H, and M694I alleles were the most common mutations in the MEFV gene, while abdominal pain, joint pain, recurrent fever and joint swelling were the most common clinical manifestations.

Key words: Familial Mediterranean fever; MEFV; Mutation.

Giriş

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile karakterize, non-enfeksiyöz inflamatuvar bir hastalıktır. Ataklar peritonit, plörit, artrit, perikardit, orşit, erizipel benzeri eritem şeklinde veya bunların değişik kombinasyonları halinde olabilir. Bu ataklar kendini sınırlar niteliktedir ve çok ender olarak 3 günden daha uzun sürer. Her ne kadar AAA en sık Yahudi, Türk, Ermeni ve orta doğudaki Arap halklarında görülsede, Yunanistan, İtalya başta olmak üzere birçok ülkeden de vakalar bildirilmiştir (1).

Hastalık ilk olarak 1908 yılında, 16 yaşında bir Yahudi kızda tekrarlayan peritonit şeklinde tanımlanmıştır (2). AAA'nın genetik geçişli olduğu 1950'li yıllarda anlaşılmış, şu anki ismi ise ilk olarak Heller ve Sohar tarafından kullanılmıştır (3). Ailesel olduğu 20. Yüzyılın ortalarında anlaşılsa da, sorumlu genin tespiti ancak bu yüzyılın sonunda yapılabilmektedir. Hastalıktan sorumlu gen, 16. kromozomun kısa kolunda lokalize, 10 ekzonluk bir genidir ve MEFV (Mediterranean FeVer) geni olarak isimlendirilir. Bu genin keşfi, hastalığın patogenezinde önemli gelişmelere ışık tutmuştur. MEFV geni, 781 aminoasitten oluşan pyrin isimli proteini kodlamaktadır. Pypin anti-inflamatuvar etkilidir ve mutasyon sonucu gelişen defektif proteinin inflamasyonu baskılayamadığı düşünülmektedir. Sonuçta da klinik olarak ateş, serozit bulguları ve laboratuvar olarak da akut faz proteinlerinde yükseklik ile karakterize inflamatuvar bir atak ortaya çıkmaktadır (4). MEFV geni AAA hastalarının tanısında da artan sıklıkta kullanılmaktadır. Her ne kadar herhangi bir tanı-sınıflama kriterinde yer almasa da, klinik pratikte atipik vakalarda tanı konulmasında, amiloidoz kliniği ile gelen hastalarda altta yatan neden olarak AAA olasılığının araştırılmasında, AAA tanısının teyidinde ve klinik araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Diğer yandan, genetik mutasyonların, klinik bulgular ile ilişkileri, yani genotip-fenotip ilişkisi de birçok farklı popülasyonda araştırılmıştır. Her çalışmada destekler bulgu saptanmasa da, M694V mutasyonunun daha şiddetli hastalık ve amiloidoz ile ilişkili olduğu, V726A mutasyonunun da daha hafif seyir ve amiloidoz gelişmemesi ile ilişkili olduğuna dair bulgular saptanmıştır (5).

MEFV gen mutasyonlarının, farklı etnik kökenlerde farklı sıklıklarda olduğu da bilinen bir gerçektir. Bu bağlamda, biz de oldukça geniş bir AAA hastası grubunda, MEFV gen mutasyonlarının dağılımını ve bu mutasyonların AAA'nın kardinal bulguları ile olan ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışma, 3. Basamak sağlık hizmeti veren bir üniversite hastanesinin genetik ve romatoloji bölümlerince yapıldı. Tıbbi genetik laboratuvarında, MEFV gen mutasyonu çalışılan ve en az

*Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara.

**Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

***Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara.

Ayrı Basım İsteği: Deniz Torun

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara.
drdtorun@yahoo.com.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 16 Mart 2017 • Kabul Tarihi: 21 Nisan 2017 • Çevrim İçi Basım Tarihi: 30 Mart 2017

bir allelde mutasyon saptanan hastaların, romatoloji poliklinik kayıtları incelendi. AAA tanısı ile takip ve tedaviye alınan hastalar alındı. Herhangi bir mutasyon saptanmayan, mutasyon olsa dahi kayıtlarda AAA tanısı konulmamış olanlar çalışmada dışında bırakıldı.

MEFV geni mutasyon analizi, real time PCR yöntemi ile çalışan ticari bir kit (SNP, FMF Real Time PCR Kit, Ankara, Türkiye) ile yapıldı ve FMF hastalığı ile ilişkili en sık karşılaşılan M694V, M680I, E148Q, V726A, R761H, M694I mutasyonları, allel frekansları, mutasyon tipleri ve oranları yönünden analiz edildi.

Sonuçlar

Analize dahil edilecek toplam 1835 hasta belirlendi. Bu hastaların %77,3'ü erkek ve %22,7'si ise kadındı. Karın ağrısı, artıralji/artrit ve ateş, en yaygın yakınmalardı. Toplam 40 hastada (%2,1) biyopsi ile kanıtlanmış amiloidoz mevcuttu. Hastaların %13,3'ünde ise tanı öncesinde appendektomi öyküsü bulunmaktaydı (Tablo 1).

Hastalardan 584'ünde homozigot, 800'ünde heterozigot ve 451'inde ise bileşik heterozigot mutasyon vardı (Tablo 2). Erkek hastalarda homo-,hetero- ve bileşik heterozigot olma durumu hemen hemen benzer olmakla birlikte, kadınlarda heterozigot mutasyon sıklığı belirgin olarak daha sığıttı. Çalışılan 6 mutasyon arasında allel frekansı en fazla olan M694V idi (%63,3). M694V, hem en sık görülen homozigot, hem de heterozigot mutasyonu olarak karşımıza çıkmaktaydı. Sonrasında azalan sıklıkla M680I, V726A, E148Q, R761H ve M694I allelleri geliyordu (Tablo 3 ve 4). Hastaların 800'ünde heterozigot mutasyon var iken, 584'ünde homozigot, 451'inde ise bileşik heterozigot mutasyon bulunmaktaydı. Bileşik heterozigot mutasyonlarda da en sık görülen mutasyon M694V idi. Bileşik heterozigot mutasyonlarda M694V mutasyonu ile birlikte bulunan mutasyonlar, azalan sıklıkla şöyleydi: M680I, V726A, E148Q ve R761H (sırasıyla, %9,43; %5,67; %3,76 ve %0,98).

Tartışma

Ailesel Akdeniz ateşi, tekrarlayan ateş, artrit, plörit, peritonit, erizipel benzeri eritem ataklarıyla karakterize otozomal rese-

Tablo 1. Cinsiyete göre hastaların tanı öncesi şikâyetleri ve/veya klinik bulguları

Şikâyet ve/veya Klinik bulgular	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n (%)
Karın ağrısı	1012 (71,31)	269 (64,66)	1281 (69,81)
Tekrarlayan ateş	866 (61,03)	209 (50,24)	1075 (58,58)
Eklem ağrısı	880 (62,02)	221 (53,13)	1101 (60,00)
Eklemlerde şişlik	428 (30,16)	107 (25,72)	535 (29,16)
Apendektomi Öyküsü	210 (14,80)	34 (8,17)	244 (13,30)
Amiloidozis	35 (2,47)	5 (1,20)	40 (2,18)

Tablo 2. Cinsiyete göre mutasyon oranları

Mutasyon tipi	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam
Heterozigot	540 (38,05)	260 (62,5)	800
Homozigot	519 (36,58)	65 (15,62)	584
Compound Heterozigot	360 (25,37)	91 (21,88)	451
Toplam	1419 (77,33)	416 (22,67)	1835

Tablo 3. Sık karşılaşılan 6 MEFV mutasyonunun allel frekansları

Mutasyon	Allel sayısı	Allel frekansı (%)
M694V	1823	63,34
M680I	430	14,94
V726A	284	9,87
M694I	24	0,83
R761H	41	1,43
E148Q	276	9,59
Toplam	2878	100

sif geçişli bir hastalıktır. Ailesel Akdeniz ateşi tanısı, tipik klinik bulguları olan hastalarda, karakteristik atağının görülmesi ile konulabilir. Diğer yandan, atipik vakalarda, amiloidozis ile gelen asemptomatik hastalarda, diğer periyodik ateş sendromlarından ayrımı yapılamayan vakalarda genetik inceleme tanı koydurucu veya teşhise yardımcı olabilir. Elbette bu testler, tarama testi olarak kullanılmamalı veya sadece genetik sonuç ile teşhis konulmamalıdır.

Hastalık daha çok Orta doğu ve Akdeniz bölgesi ülkelerinde sık olmakla birlikte, diğer bölgelerde de artan sıklıkla rapor edilmektedir (6). Türkiye, hastalığın prevalansının en yüksek olduğu ülkelerdendir. Türkiye'de AAA prevalansının 1:1000, taşıyıcılık oranının ise %20-25 düzeyinde olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (7). Bu çalışmada biz de üçüncü basamak sağlık hizmeti verilen bir merkezde, AAA tanısı konulan geniş bir hasta grubunda MEFV gen mutasyon sıklıklarını ve klinik bulgularını bildirdik.

Hastalığın, cinsiyetler arasında farklı sıklıklarda görüldüğünü bildiren ve sonuçları birbirleri ile çelişkili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğunluğunda erkeklerde biraz daha sık olduğu bildirilse de, kadın/erkek oranının eşit, hatta kadınlarda daha sık olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (8). Bizim çalışmamızda, hasta grubunda belirgin olarak erkek baskınlığı göze çarpmaktadır (E/K=3,5/1). Ancak çalışmanın yapıldığı hastanenin, daha çok askerlik hizmeti veren ve erkek yoğunluğundaki bir topluluğa hizmet vermesi nedeniyle bu oranın toplum genelini yansıtmayacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 4. Saptanan mutasyonların mevcut popülasyondaki tipleri ve oranları

Mutasyon tipi	Genotip	n(%)	
Heterozigot	M694V	464 (25,29)	
	E148Q	163 (8,88)	
	V726A	85 (4,63)	
	M680I	72 (3,92)	
	R761H	10 (0,54)	
	M694I	6 (0,33)	
	Toplam	800 (43,60)	
Homozigot	M694V	496 (27,03)	
	M680I	61 (3,32)	
	V726A	14 (0,76)	
	M694I	6 (0,33)	
	E148Q	6 (0,33)	
	R761H	1 (0,05)	
	Toplam	584 (31,82)	
	Compound Heterozigot	M694V/ M680I	173 (9,43)
		M694V/ V726A	104 (5,67)
		M694V/ E148Q	69 (3,76)
M680I/ V726A		47 (2,56)	
M694V/ R761H		18 (0,98)	
V726A/ E148Q		13 (0,72)	
M680I/ E148Q		11 (0,60)	
V726A/ R761H		6 (0,33)	
E148Q/ R761H		3 (0,16)	
M694V/ M694I		2 (0,11)	
M680I/ R761H		2 (0,11)	
M694I/ E148Q		2 (0,11)	
M680I/ M694I		1 (0,05)	
Toplam	451 (24,58)		

Ailesel Akdeniz ateşinde, klinik bulgular da ırklar arasında, hatta aynı coğrafi bölgede yapılan farklı çalışmalarda dahi farklılık gösterebilmektedir. Bizim hastalarımızda karın ağrısı ve ateş en sık görülen klinik bulgularıdır. Her ne kadar daha önce Türkiye'den bildirilen çalışmalarda, karın ağrısı görülme oranı daha yüksek olarak rapor edilse de, görülme sıklığı açısından yine ilk sırada gelmekte ve çalışmamızın bulguları ile uyumlu görülmektedir (9).

Diğer yandan hastalarımızın %2,1'inde amiloidoz mevcuttu. Bu oran, daha önce bildirilen tek merkez çalışmalarına oranla daha yüksek olsa da, bunun nedeni çalışmamızın yapıldığı merkezin, 3. Basamak sağlık hizmeti veren bir üniversite hastanesi olması ve daha ciddi hastaların bulunması ile açıklanabilir. Türkiye genelinde AAA ile ilişkili amiloidozun araştırıldığı yakın geçmişteki bir çalışmada ise, hastaların %8,6'sında amiloidoz olduğu saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızdan da yüksek bir oranın bildirildiği bu çalışmada, Türkiye genelinde 3. Basamak sağlık hizmeti veren merkezlerden elde edilmiş sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmamızdaki amiloidoz oranı, daha önce benzer merkezlerden yapılan bildirilerdeki oranlar ile uyumlu gözükmektedir.

Çalışmamızda, Türkiye'de en sık görülen 6 mutasyonun sonuçları sunulmuştur (M694V, M680I, V726A, E148Q, R761H ve M694I). Bu mutasyonlardan en sık görüleni M694V idi, ki bu bulgu daha önce Türkiye'den yapılan diğer çalışmaların sonuçları ile uyumludur (9). Sonrasında gözlenen en sık mutasyon M680I olarak karşımıza çıkmaktaydı ve sıklığı daha önceki çalışmalarda bildirilen oranlara benzerdi (8). Çalışmamızda E148Q'nun allel frekansı yaklaşık %10 olarak saptanmış olup, bu oran daha önceki kohortlara kıyasla bir miktar düşük gözükmektedir. Zira bu mutasyonun Türkiye'deki sıklığı, sağlıklı popülasyonda dahi %8 olarak rapor edilmiştir (11).

Sonuç olarak bu çalışmada, oldukça geniş bir AAA hasta popülasyonunda, sık görülen 6 mutasyonun sıklığını belirlemek ve bildirmek istedik. Sonuçlarımız, daha önce Türkiye'den yapılan çalışmalarınki ile uyumlu idi. En sık görülen mutasyon, şiddetli hastalık ve amiloidoz ile ilişkisi iyi tanımlanmış olan M694V idi. Diğer gruplarda daha sık görülen E148Q ise grubumuzda biraz daha düşük sıklıkta tespit edildi. Her ne kadar bu mutasyonların klinik bulgular ile olan ilişkisine yönelik çok fazla çalışma yapılmış olsa da, M694V'nin yukarıda belirtilen ilişkisi dışında, tutarlı bir şekilde gösterilmiş bir birliktelik tespit edilememiştir. Bunun için, çok merkezli ve hastalığın yaygınlık ve şiddetini objektif ve kantitatif olarak belirleyebilecek valide edilmiş yöntemlerin kullanıldığı, büyük hasta grupları ile yapılan çalışmalar gerekli gözükmektedir.

Kaynaklar

1. Kastner DL. The genetic of inflammation. *Hosp Prac* 1998; 33:131-146
2. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974;69:453-462
3. 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; 43:227-253
4. 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;95:3223-3231.

5. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: Correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004;5:1–6.
6. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1447–1453.
7. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A, Ozguc M. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 553–555.
8. Yilmaz E, Dinçel N, Sözeri B, Ozdemir K, Bulut IK, Berdeli A, Mir MS. Familial Mediterranean fever in children from the Aegean region of Turkey: gene mutation frequencies and phenotype-genotype correlation. *Turk J Med Sci.* 2015;45(6): 1198-206.
9. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005; 84: 1–11.
10. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emungil H, Kilic L, Oner SY, Yildiz F, Yilmaz S, Bakirli DE, Tufan MA, Yilmaz S, Yazisiz V, Pehlivan Y, Bes C, Cetin GY, Erten S, Gonullu E, Temel T, Sahin F, Akar S, Aksu K, Kalyoncu U, Direskeneli H, Erken E, Kisacik B, Sayarlioglu M, Korkmaz C. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):741-5. doi: 10.1093/rheumatology/ket400.
11. Berdeli A, Mir S, Nalbantoglu S, Kutukculer N, Sozeri B, Kabasakal Y, Cam S, Solak M. Comprehensive analysis of a large-scale screen for MEFV gene mutations: do they truly provide a “heterozygote advantage” in Turkey? *Genet Test Mol Biomarkers* 2011; 15: 475–482