

Balıkesir Bölgesinde Ailesel Akdeniz Ateşi Öntanısı Alan Hastalarda MEFV Mutasyon Sıklığı

MEFV Mutation Frequency Patients With Pre-Diagnosis Familial Mediterranean Fever In The Balıkesir Region

Ayla SOLMAZ AVCIKURT¹

1.Balıkesir Üniversitesi, Balıkesir Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Öz

Amaç: Balıkesir bölgesinde Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) ön tanısı ile başvuran hastalarda MEFV gen mutasyon sıklığının yaşa, cinsiyete ve mutasyon sayısına göre dağılımının incelenmesi.

Yöntemler: Hastanemizde Ağustos2013-Nisan 2017 tarihleri arasında AAA ön tanısı ile başvuran hastaların, AAA mutasyon analiz raporları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların MEFV mutasyon sıklığının cinsiyet ve yaşa göre dağılımı değerlendirildi. Çalışmada AAA ön tanısı ile başvuran hastalarda MEFV ekzon 2' de E148Q, ekzon 3'te P369S, ekzon 10'da M694V, M680I, M694I, V726A, R761H ve K695R mutasyonları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 116'sı (%55,76) kadın ve 91'si (%44,24) erkek olmak üzere toplam 207 hasta alındı. Kadınlarda %36,20 oranında MEFV gende mutasyon tespit edildi. Erkeklerde ise %46,15 oranında mutasyon tespit edildi. Hastaların genel yaş ortalaması 21,76±15,42 (2-66) idi. Hastaların genelinde mutasyon görülme sıklığı %40,57 idi. Cinsiyete göre dağılıma bakıldığında kadınlarda %36,20, erkeklerde %46,15 mutasyon vardı.

Sonuç: Çalışmamızda Balıkesir Bölgesinde AAA mutasyon analizi yapılan hastalarda MEFV gen mutasyonu görülme sıklığı %40,57 olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, MEFV, Mutasyon, Yaş

Abstract

Objective: Investigation of the frequency of MEFV gene mutation according to age, sex and number of mutations in patients with pre-diagnosis Familial Mediterranean Fever (AAA) prevalence in Balıkesir region.

Methods: AAA mutation analysis reports of patients who applied with AAA pre-diagnosis between August 2013 and April 2017 were retrospectively evaluated. The distribution of MEFV mutation frequency according to gender and age was evaluated. In the study, mutations of E148Q in exon 2 of MEFV, P369S in exon 3, M694V, M680I, M694I, V726A, R761H and K695R in exon 10 were evaluated in patients who applied with AAA pre-diagnosis.

Results: A total of 207 patients (116.7%) were enrolled in the study (55.76%) and 91 patients (44.24%) were male. In women, 36.20% MEFV gendern mutation was detected. In males, a mutation rate of 46.15% was detected. The mean age of the patients was 21.76 ± 15.42 (range 2-66). The overall frequency of mutations was 40.57%. According to sex distribution, there was 36.20% in females and 46.15% in males.

Conclusion: In our study, the frequency of MEFV gene mutation was found to be 40.57% in patients who had AAA mutation analysis in Balıkesir Region.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, MEFV, Mutation, Age

Geliş Tarihi: 15.06.2017 Revizyon Tarihi : 21.06.2017 Kabul Tarihi: 28.06.2017

Sorumlu Yazar: Ayla SOLMAZ AVCIKURT

Balıkesir Üniversitesi, Balıkesir Tıp Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı

e-mail: aylaavcikurt@hotmail.com

GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığı serozal membranları tutan, tekrarlayan karın ağrısı ve ateş ile seyreden özellikle Akdeniz bölgesinde Arap, Türk, Ermeni ve Yahudi toplumlarında gözlenen otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır(1). Hastalığın patogenezinin sorumlu olan 16. Kromozomun kısa kolunda bulunan MEFV (MEditerranean FeVer) geni 10 ekson ve 9 introndan meydana gelmiş, 3505 nükleotid uzunluğunda, 781 aminoasit uzunluğunda bir proteini kodlar(2). MEFV geninin kodladığı protein pyrin ya da marenostin olarak adlandırılır ve olgun granülositlerde ekspresyonunun gerçekleştiği belirlenmiştir. Pyrin proteini inflamasyonun düzenleyicisi olarak görünmesine rağmen, inflamatuvar yolaklardaki rolü hala tartışmalıdır. Pyrin proteinin farklı proteinlerle etkileşime giren beş domaini vardır. Bu etkileşimler ile görevi; hücre ölümünün düzenlenmesi, sitokin sekresyonunun düzenlenmesi ve hücrede sitoskeletal sinyalizasyonun sağlanmasıdır. MEFV geninde meydana gelen mutasyonlar Pyrin protein yapısını bozar ve inflamasyon cevabı değiştirir(3).

AAA kendini tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile gösterir. AAA, lökosit gelişiminde eksprese olan ve inflamatuvar mediatörlere yanıt olarak düzenlenen MEFV gen mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. AAA Otozomal resesif geçişli bir hastalık olmasına rağmen, AAA hastalarının yaklaşık % 10-20'si herhangi bir MEFV mutasyonu taşımaz. AAA'nın iki fenotipi vardır(4). AAA tip

1, yineleyen kısa inflamasyon ataklarıyla karakterize olup serozit, ateş, peritonit, sinovit, plörit ve nadiren perikardit gibi bulgulara neden olur. Bununla birlikte, en ciddi komplikasyon amiloidoz olup böbrek yetmezliğine neden olabilir. AAA tip 2, ilk klinik bulgu olarak amiloidoz ile karakterizedir(5).

Otozomal resesif kalıtılan AAA hastalığında, yok sayılamayacak kadar heterozigot mutasyon, hastalık fenotipik özelliklerini gösterir. Mutasyonlar, MEFV ekzon 1, 2, 3, 5, 9 ve 10'da bulunmuştur. MEFV geninde iki belirgin mutasyon noktasından biri ekson 2'de diğeri ekson 10'da bulunmaktadır. Ekzon 10'da kodon 680 ve kodon 694 olmak üzere iki önemli mutasyon noktası bulunur. En sık görülen mutasyonlar (M680I, M694V, V726A, M694I ve E148Q) vakaların üçte ikisinden fazlasında görülür (6). Bu çalışmada AAA ön tanısı ile başvuran hastalarda MEFV ekzon 2' de E148Q, ekzon 3'te P369S, ekzon 10'da M694V, M680I, M694I, V726A, R761H, K695R mutasyonları değerlendirildi.

Gereç Ve Yöntem

Çalışma için Ağustos 2013-Nisan 2017 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na AAA ön tanısı ile başvuran hastaların, AAA mutasyon analiz raporları retrospektif olarak değerlendirildi.

AAA mutasyon analizi yapılmama nedeni kayıtlı olan toplam 207 hastanın mutasyon

analizi raporları değerlendirildi. Hastaların mutasyon analizleri Real Time PCR yöntemi ile yapılmıştır. Hastaların mutasyon analizinde M694V, M680I, M694I, V726A, E148Q, R761H, P369S ve K695R mutasyonlar değerlendirildi. Bu mutasyonların yaşa, cinsiyete ve bir hastada bulunan mutasyon sayısına göre dağılımı incelendi.

Bulgular

Çalışmaya yaşları 2 ile 66 arasında değişen toplam 207 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması $21,76 \pm 15,42$ idi. Hastaların 116'sı (%56,03) kadın ve yaş ortalaması $22,76 \pm 15,42$ (2-66), 91'si (%43,96) erkek ve yaş ortalaması $20,51 \pm 15,30$ (2-65) idi. Kadınlarda %36,20 oranında MEFV gende mutasyon tespit edildi. Erkeklerde ise %46,15 oranında mutasyon tespit edildi (Tablo 1).

Bu çalışmada MEFV geninde 8 mutasyon bölgesi değerlendirildiğinde, aynı hastada MEFV geninde bir veya birden fazla mutasyon olduğu gözlemlendi. Buna göre kadın hastaların %36,20 sinde herhangi bir mutasyon vardı. Mutasyonu olan kadınların %69,05 inin göz önünde bulundurulmuş 8 mutasyondan sadece bir mutasyona sahip olduğu, %30,95'inde ise iki mutasyona sahip olduğu bulundu. Erkeklerin MEFV geninde %53,84 mutasyon olduğu gözlenen çalışmamızda, mutasyonu olan erkeklerin %2,38'inde toplam üç mutasyon, %23,80'inde iki mutasyon, %73,80' inde bir mutasyon gözlenmiştir (Tablo 2). Bu çalışmaya dahil ettiğimiz 8 mutasyon bölgesinin tüm başvuran kişilere oranına baktığımızda en çok

Heterozigot M694V %14,97 mutasyonu onu takip eden mutasyon ise %8,69 ile E148Q mutasyonudur. En nadir görülen mutasyon ise M694I mutasyonu oldu. Tüm başvuran kişilerin içinde %1,44 Homozigot M694V sıklığında görüldü (Tablo 3).

Cinsiyet	N	Yaş, Ortalama	MUTASYON VAR	MUTASYON YOK
	%		%	%
Kadın	116 (%56,03)	22,86±15,53	42(%36,20)	74(%63,79)
Erkek	91 (%43,96)	20,51±15,30	42(%46,15)	49(%53,84)

Tablo 1: Cinsiyet ve yaşa bağlı mutasyon varlığı.

MEFV gen mutasyonu	Mutasyon var	MS (1)	MS (2)	MS (3)
N(208)				
Kadın (116)	42(%36,20)	29 (%69,05)	13 (%30,95)	-
Erkek (92)	42(%46,15)	31 (%73,80)	10 (%23,80)	1 (%2,38)

Tablo 2: MEFV mutasyon sayısının cinsiyete ve mutasyon sayısına göre dağılımı. (MS: Mutasyon sayısı)

	Genotip	Hasta sayısı (n)	Yüzde %
Heterozigot	M694V	31	14,97
	M680I	6	2,89
	M694I	-	-
	V726A	7	3,38
	E148Q	18	8,69
	R761H	3	1,44
	P369S	7	3,38
	K695R	1	0,48
Homozigot	M694V	3	1,44
	M680I	-	-
	M694I	-	-
	V726A	-	-
	E148Q	1	0,48
	R761H	-	-
	P369S	-	-
	K695R	-	-

Tablo 3: Hastaların genotip dağılımı (n:208)

Tartışma

AAA hastalığı tekrarlayan ateş ve serozit ataklarıyla karakterize, periton, plevra, sinovya ve deriyi etkileyen bir hastalıktır (7). AAA hastalığı patogenezinin sorumlu MEFV geninde birçok mutasyon vardır. Bu mutasyonlardan en önemlileri M694V, M680I, M694I, V726A, E148Q, R761H, P369S ve K695R mutasyonlarıdır(8).

Hüzmeli ve ark.larının 2017 de yaptıkları bir çalışmada glomerülonefriti olan hastalarda MEFV gen mutasyon sıklığı %35,9 olarak bulunmuştur (9). Korkmaz ve ark.larının Adıyaman bölgesinde, sağlıklı 767 kişide yaptıkları çalışmada %3,8 oranında MEFV mutasyonu bulmuşlardır (10). Ege bölgesinde Akın ve ark.larının yaptığı bir çalışmada AAA semptomları bulunan 1201 hastanın %45,55 sıklıkta mutasyonu saptanmıştır(11).

Bizim çalışmamızda MEFV mutasyon oranı %40,57 olarak bulundu. Ege bölgesinde Akın ve ark.larının yapmış olduğu çalışmaya göre daha düşük orandaydı. Adıyaman bölgesinde sağlıklı bireylerde yapılmış olan çalışmadan ise oldukça yüksek oranda mutasyon tespit ettik.

Papadopoulos ve ark.larının yapmış olduğu bir çalışmada FMF hastalarında saptanan sık görülen mutasyonlar M694V (% 39.6), V726A (% 13.9), M680I (% 11.4), E148Q (% 3.4) ve M694I (% 2.9) olarak belirlenmiştir (12).

El-Shanti ve ark.ları Araplarda daha az görülmesine rağmen diğer etnik gruplarda daha yüksek görülen en yaygın MEFV mutasyonunun M694V mutasyonu olduğunu yaptıkları çalışmada göstermişlerdir. Aynı çalışmada V726A mutasyonun Araplar, Ermeniler, Türkler ve Yahudiler'de ikinci en yaygın mutasyon olduğunu göstermişlerdir. M694I üçüncü en yaygın mutasyon olarak görülmüştür(13).

Özdemir ve ark.larının Sivas bölgesinde 3340 hastada yaptıkları çalışmada, % 43.12 M694V mutasyonu en sık mutasyon olarak bulunmuş ve bu çalışmada E148Q mutasyonunun sıklığı Türkiye'deki diğer bölgelere göre daha fazla görülmüştür (14). Battal ve arkadaşlarının Çanakkale bölgesinde yapmış oldukları çalışmada yine M694V varyantın görülme sıklığı % 20.0 olduğu ve çalışmaya katılan hastaların içinde en sık gözlenen mutasyon olduğunu göstermişlerdir (15).

Bizim çalışmamızda en çok M694V (%14,97) mutasyonunun görülmesi diğer çalışmalarla korelasyon göstermektedir. İkinci sıklıkta da ile E148Q (%8,69) görüldü. V726A mutasyonu ise tüm kişilerin sadece 7 sinde %3,38 oranında bulundu.

Son dönemde bazı ekoller AAA tanısında dört (M694V, M680I, M694I, E148Q) veya beş (M694V, M680I, M694I, E148Q ve V726A) mutasyonun bakılmasının tanıda yeterli olduğunu söylemektedir. Çalışma bu mutasyonlarla değerlendirilmiş olsa idi, çalışmamızda yaklaşık 11 hastanın

mutasyonunun olmadığını söyleyebilirdik. Oysa ki bu 11 hastada R761H, P369S ve K695R mutasyonlarından biri mevcuttur. Bu hastaların mutasyonunun olmadığı bulgusu olduğunda, Kolşisin tedavisi gecikebilir ve hastalarda sekonder amiloidozise bağlı ölümcül böbrek hastalıklarının görülme ihtimalinin artmış olacağı öngörülebilir.

Sonuç olarak Balıkesir bölgesinde AAA ön tanısı ile başvuran hastaların MEFV mutasyon sıklığı %40,57 olarak bulunmuştur. AAA hastalığında özellikle amilodoz gelişmeden önce Kolşisin tedavisinin başlaması ileride gelişebilecek böbrek hastalıkları için önemlidir. Bu yüzden tanıya yardımcı olacak mutasyon analizi testlerinin bulguların görüldüğü kişilerde erken yaşlarda tamamlanıp tedaviye ışık tutması gereklidir.

Kaynaklar

1. Ozen S, Demir S. Monogenic Periodic Fever Syndromes: Treatment Options for the Pediatric Patient. *Paediatr Drugs*. 2017 . doi: 10.1007/s40272-017-0232-6.
2. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, Kastner DL The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. 2001. *Blood* 98:851–
3. Campbell L, Raheem I, Malemud CJ, Askari AD. The Relationship between NALP3 and Autoinflammatory Syndromes. *Int J Mol Sci*. 2016 17(5): 725.
4. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:34.
5. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever--a review. *Genet Med* 2011; 13(6):487-98.
6. Etem, Ebru, et al. Familial Mediterranean fever: a retrospective clinical and molecular study in the East of Anatolia region of Turkey. *The open rheumatology journal*, 2010, 4: 1.
7. Ben-Chetrit E, Yazici H. The liver in familial Mediterranean fever: is it involved? *Clin. Exp.Rheomotol*. 2017. Jun 9.
8. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations *European Journal of Human Genetics* 2001; 9, 473 – 483.
9. Huzmeli C, Candan F, Bagci G, Alaygut D, Yilmaz A, Gedikli A, Bagci B, Timucin M, Sezgin İ, Kayatas M. Frequency of familial Mediterranean fever (MEFV) gene mutations in patients with biopsy-proven primary glomerulonephritis. *Clin Rheumatol* DOI 10.1007/s10067-017-3701-y.
10. Korkmaz DT, Atak PG, Çelik Ç. Frequencies of the Common MEFV Gene Mutations in Adıyaman, Southeast Anatolia, Turkey. *Balkan Medical Genetic Journal*. 2014; 17 (2), 67-72.
11. Akin H, Onay H, Turker E, Cogulu Ö, Ozkinay F. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever from the Aegean region of Turkey. *Mol Biol Rep* 2010; 37:93–98 DOI 10.1007/s11033-009-9543.
12. V. P. Papadopoulos , S. Giaglis, I. Mitroulis and K. Ritis. The Population Genetics of Familial Mediterranean Fever: A Meta-Analysis Study. *Annals of Human Genetics* 2008; 72,752–761.
13. El-Shanti H, Majeed HA, El-Khateeb M. Familial Mediterranean fever in Arabs. *Lancet* 2006; 367: 1016–24.
14. Ozdemir O, Sezgin I, Kucuk KH, Candan F, Koksall B, Sumer H. et al. Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. *Mol Biol Rep*. 2011;38(5):3195–3200.
15. Battal F, Silan F, Topaloğlu N, Aylanç H, Yıldırım Ş, Köksal Binnetoğlu F, Tekin M, Kaymaz N, Ozdemir O. The MEFV Gene Pathogenic Variants and Phenotype-Genotype Correlation in Children with Familial Mediterranean Fever in The Çanakkale Population. *Balkan Journal of Medical Genetics*.2016;19(2): 23-28.