

J One Health Res 2024;2(1):14-19
DOI: 10.5281/zenodo.10459605

Please cite this article as:

Sakcak I, Bakla F, Garan Y, Yılmaz Öner S. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında MEFV gen mutasyonları sıklığının incelenmesi. J One Health Res 2024;2(1):14-19.

Address for correspondence:

Dr Sibel Yılmaz Öner
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr
Lütfi Kırdar SUAM, Romatoloji Kliniği,
İstanbul Türkiye
E-mail: sibely113@gmail.com

Received Date: 13.12.2023
Revision Date: 04.01.2024
Accepted Date: 04.01.2024
Published online: 15.01.2024

©Copyright 2024
Journal of One Health
Research– Available online at
www.onehealthjournal.com

OPEN ACCESS



AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA MEFV GEN MUTASYONLARI SIKLIĞININ İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF THE FREQUENCY OF MEFV GENE MUTATIONS IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

 İdris Sakcak ¹,  Ferhat Bakla ¹,  Yusuf Garan ¹,  Sibel Yılmaz Öner ²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr Lütfi Kırdar SUAM, Romatoloji Kliniği,
İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Background: The aim of this study was to investigate the types and distribution of MEFV gene mutations in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF) who were followed up in the Rheumatology outpatient clinics of Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital.

Method: A total of 282 unrelated patients who were admitted to rheumatology outpatient clinics between 2020 and 2022, diagnosed with FMF according to Tel-Hashomer criteria or newly diagnosed during this period were included in the study. The data of the patients were retrospectively screened through the hospital database. MEFV gene mutations of the patients were identified and recorded.

Results: As a result of the study, only 26.1% of the patients were found to carry homozygous mutations. There was no significant difference between mutation type and gender, age at diagnosis and symptoms at the time of diagnosis. There was no significant difference between the number of attacks in the last year and mutation type. The most common mutations found in FMF patients were M694V, R202Q, M680I, V726A, E148Q and K695R in order of frequency.

Conclusion: The most common mutations found in patients with FMF are M694V, R202Q, M680I, V726A, E148Q and K695R. However, no correlation has been shown between mutations and clinical findings.

Key words: Familial Mediterranean Fever, mutation, MEFV

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi, ateş, peritonit, plörit, artrit veya erizipel benzeri eritem şeklinde cilt lezyonları ve tekrarlayan ataklarla karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık ülkemizin de içinde olduğu kuşakta yaygın bir biçimde görülmektedir. FMF' in ülkemizde görülme sıklığı 1/1000 ve taşıyıcılık oranı ise %15-34 arasında bildirilmektedir.^{1,2}

FMF ile ilişkili olan gen ilk defa 1997 yılında tanımlanmıştır. Mediterranean Fever (MEFV) geni olarak adlandırılan bu gen 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalizedir. Fransız FMF Konsorsiyumu 1997 yılında yaptıkları çalışmada taşıyıcı kromozomların %85'inde hastalıkla ilgili 4 mutasyonu göstermiştir. Bu mutasyonlar; M694V, M680L, M694L, V726A'dır. Daha sonra bu mutasyonlara ek olarak 1998 yılında ekson10'da dört tane daha nadir görülen mutasyon tanımlanmıştır.³ MEFV geni 781 aminoasitlik bir protein olan pirin/marenostrin'i kodlamaktadır.^{4,5} Pirin proteininin net görevi bilinmemekle beraber inflamasyon mediatörlerinin baskılanması ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir.⁶

FMF tanılı hastaların fenotip ve genotip arasındaki bağlantı değerlendirildiğinde MEFV gen mutasyonları ile klinik ilişkiler net bir biçimde gösterilememiştir. Yapılan çalışmalarda amiloidozlu hastalarda en sık M694V homozigotluğunun olması, bu mutasyonun amiloidoza yatkınlık oluşturduğu, bunun aksine V726A mutasyonun tanımlandığı gruplarda amiloidoz sıklığının daha düşük olduğu bulunmuştur.⁷

Ülkemizdeki farklı bölgelerde değişik oranlarda MEFV gen mutasyonları bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Romatoloji polikliniklerinde takip edilen FMF tanısı almış hastalardaki MEFV gen mutasyon tipleri ve dağılımını incelemektir.

YÖNTEM

Romatoloji polikliniklerine 2020-2022 yılları arasında başvuran, Tel-Hashomer kriterlerine göre FMF tanısı almış veya bu dönem içerisinde yeni tanı alan birbiriyle akrabalık ilişkisi olmayan 282 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. *Tel-Hashomer Kriterleri'*ne göre 2 major veya 1 major +2 minör kriteri karşılayan hastalar kesin tanı alırken, 1 major +1 minör kriter varlığı olası tanıyı düşündürmektedir. *Major kriterler*; poliserozit ile seyreden tekrarlayan ateş atakları, başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz ve sürekli Kolşisin tedavisine iyi yanıt alınması iken *Minör kriterler*; yineleyen ateşli atakları, erizipel benzeri döküntü ve birinci derece akrabada FMF varlığıdır.

Hastaların verileri hastane veri tabanı üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların MEFV gen mutasyonları sistemden belirlenerek kaydedilmiştir. Çalışma verileri SPSS 21.0 programında analiz edilmiş, mutasyon sıklıkları frekans ve yüzde olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile sınanmıştır. Kategorik verilerin analizinde "ki kare" analizi yapılmıştır. Normal dağılım gösteren nicel verilerin ortalamaları bağımsız gruplarda "t testi" ve "tek yönlü ANOVA testi" ile analiz edilirken, normal dağılıma uymayan veriler, "Mann Whitney U" ve "Kruskall Wallis testi" ile analiz edilmiştir. P değeri 0.05 altında anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır.

BULGULAR

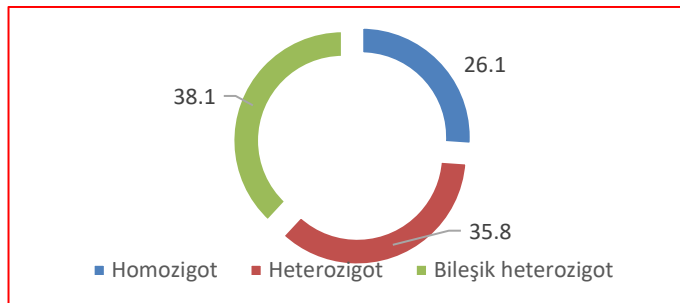
Çalışmaya FMF tanısı ile izlenen 282 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 134'ünde (%47,5) genetik analiz yapılmıştır. Genetik analiz yapılan bireylerin %38,8'i (n=52) erkek ve %61,2'si (n=82) kadındır.

Çalışma grubunun yaş ortalaması 37,3±11,4 yıldır. Hastaların tanı yaşı ortalaması 26,8±13,2 idi. Hastaların tanı anında en sık görülen semptom karın ağrısıdır (%86,6; n=116). Diğer semptomlar sırasıyla eklem ağrısı (%70,1; n=94), ateş (%59,0; n=79) ve yan ağrısıdır (%25,4; n=34). Tek semptomu olan hasta oranı %11,3 (n=1 iken, 2 semptomu olan hasta oranı %44,8 (n=60) ve 3 ve üstü semptomu olan hasta oranı %41,8'dir (n=56). Hastaların %6,7'sinin (n=9) annesinde, %6,7'sinin (n=9) babasında ve %18,7'sinin (n=25) kardeşinde FMF tanısı vardı. Hastaların genel özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Hastaların genel özellikleri

		% (n)
Yaş (yıl) (ort±SS)		37,3±11,4
Tanı yaşı (yıl) (ortanca)		24 (0-60)
Cinsiyet	Erkek	38,8 (52)
	Kadın	61,2 (82)
Tanıdaki semptomlar	Karın ağrısı	86,6 (116)
	Ateş	59,0 (79)
	Yan ağrısı	25,4 (34)
	Eklem ağrısı	70,1(94)
Aile öyküsü	Anne	6,7 (9)
	Baba	6,7 (9)
	Kardeş	18,7 (25)
	Diğer	35,8 (48)
Atak sayısı (yıl)		6 (0-46)

Hastaların %26,1'i(n=35) homozigot; %35,8'i (n=48) heterozigot iken; %38,1'i (n=51) bileşik heterozigot idi (Şekil 1).



Şekil 1: Çalışmaya katılan hastaların mutasyonlarının durumu

Hastaların mutasyon durumlarına göre tanı yaşı ortancaları arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,521). Kadın ve erkekler arasında mutasyon durumları arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=0,860). Benzer şekilde tanı anındaki semptomlar ile mutasyon durumları arasında anlamlı farklılık mevcut değildi (karın ağrısı için p=0,943; eklem ağrısı için p=0,869; ateş için p=0,363 ve yan ağrısı için p=0,982). Hastaların mutasyon durumları ile tanı anındaki şikâyet sayısı ortancaları arasında farklılık yoktu (p=0,541).

Homozigot hastaların son bir yıl içinde geçirdikleri atak ortancası 5,5 (0-30) iken, heterozigot hastaların atak sayısı 5,0 (0-46) ve bileşik heterozigotların atak sayısı 6 (0-24) olarak saptandı (p=0,574).

Çalışmaya katılanların % 61,9'unda (n=83) tek gen mutasyonu var iken, %32,1 (n=43)'inde iki ve %6,0'ında (n=8) üç ve üstü mutasyon mevcuttu. Hastalarda en sık görülen mutasyon M694V (%69,4; n=92) idi. FMF tanısı alan hastalarda gen mutasyon sıklıkları tablo 2'de verilmiştir. Kadın hastalar ve erkek hastalar ayrı ayrı ele alındığında erkek hastalarda en sık görülen ilk üç mutasyon M694V (%65,4; n=34), M680I (%21,2; n=11) ve R202Q (%15,4; n=8) iken; N694V, R761H, R408Q, P396S, A726S mutasyonlarına rastlanmamıştır. Kadınlarda ise en sık görülen ilk üç mutasyon sırasıyla M694V (%72,0; n=59), M680I (%20,7; n=17) ve V726A (%12,2; n=10) ile R202Q (%12,2; n=10) mutasyonlarıdır. Kadınlarda M694I ve G2282 mutasyonları mevcut değildi. Mutasyonlar ile cinsiyet arasında farklılık mevcut değildi (her biri için p>0,05).

Mutasyonlar ile tanı anındaki semptomlar arasındaki ilişki tablo 3' de verilmiştir. Tanı anındaki semptomların hiçbirisi ile mutasyonlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her semptom için M694V en sık görülen mutasyondur. Karın ağrısı ve eklem ağrısı için ikinci en sık görülen mutasyon R202Q iken, ateş ve yan ağrısı için ikinci en sık mutasyon M680I' dır.

Tablo 2: Hastalarda görülen mutasyonların sıklıkları

Mutasyon	% (n)	Mutasyon	% (n)
M694V	69,4 (92)	N694V	0,7 (1)
R202Q	23,1 (31)	M694I	0,7 (1)
M680I	20,9 (28)	R408Q	0,7 (1)
V726A	13,4(18)	P396S	0,7 (1)
E148Q	9,0 (12)	G2282	0,7 (1)
K695R	3,0 (4)	A726S	0,7 (1)
R761H	2,2(3)		

TARTIŞMA

Çalışma sonucunda hastaların sadece %26,1'nin homozigot olduğu görüldü. Mutasyon tipi ile cinsiyet, tanı yaşı ve tanı anındaki semptomlar açısından anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir. Hastaların son bir yıl içinde yaşadıkları atak sayısı ve mutasyon tipi arasında da anlamlı farklılık yoktu. Hastalarda her iki cinsiyet içinde en sık saptanan mutasyon M694V idi. Tanı anındaki semptomların mutasyon ile ilişkisi saptanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın yaklaşık 2/3'ü (%61,2) kadındı. Yapılan çalışmalarda hastalığın her iki cinsiyette eşit oranda olduğunu gösteren çalışmalar ağırlıklı olmakla beraber kadın cinsiyet lehine baskın çalışmalar da mevcuttur.^{8,9} Çalışmaların yapıldığı yerlerin farklılığının yanı sıra çalışmada tüm hastalar yerine sadece genetik analiz yapılmış hastaların dahil edilmesi böyle bir farklılığın oluşmasına yol açıyor olabilir.

Ailevi Akdeniz ateşi tanı hastalarda klinik bulgular, ırklar arasında, hatta aynı coğrafi bölgede yapılan farklı çalışmalarda dahi farklılık gösterebilmektedir. Bizim hastalarımızda en sık karşılaşılan klinik bulgu karın ağrısı ve eklem ağrısı idi. Türkiye'de yapılan birçok çalışmada da karın ağrısı baskın klinik bulgu olarak ortaya çıkmaktadır.¹⁰ Eklem ağrısı bizim çalışmamızda %70,1 olarak belirlenmiştir. Türk FMF çalışmasında artrit oranı %47,4 olarak belirtilmiştir.¹⁰ Çalışmamızın dosya üzerinden olması nedeniyle eklem ağrısı olarak sisteme girilmiş her bir hastada artrit olmayabilir bu açıdan sonuçlarımız ulusal çalışmalara göre daha yüksek düzeyde saptanmış olabilir.

Tablo 3: Mutasyonlar ile tanı anındaki semptomlar arasındaki ilişki

	Karın ağrısı % (n)	Eklem ağrısı % (n)	Ateş % (n)	Yan ağrısı % (n)
M694V	69,0 (80)	72,3 (68)	73,4 (58)	70,6 (24)
R202Q	25,9 (30)	24,5 (23)	17,7 (14)	17,6 (6)
M680I	20,7 (24)	17,0 (16)	21,5 (17)	29,4 (10)
V726A	13,8 (6)	9,6 (9)	13,9 (11)	11,8 (4)
E148Q	7,8(9)	9,6 (9)	6,3 (5)	8,3 (3)
K695R	3,4 (4)	4,3 (4)	3,8 (3)	2,9 (1)
R761H	1,7 (2)	2,2 (2)	2,5 (2)	2,9 (1)
N694V	0,9 (1)	1,1 (1)	0 (0)	0 (0)
M694I	0,9 (1)	1,1 (1)	1,3 (1)	0 (0)
R408Q	0,9 (1)	1,1 (1)	1,3 (1)	0 (0)
P396S	0,9 (1)	1,1 (1)	1,3 (1)	0 (0)
G2282	0,9 (1)	1,1 (1)	0 (0)	0 (0)
A726S	0,9 (1)	1,1 (1)	1,3 (1)	0 (0)

Hasta grubumuzda en sık görülen mutasyon M694V idi. Bu mutasyon Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda da en sık bulunan mutasyondur.¹⁰ Öte yandan klinik açıdan

bakıldığında homozigot olarak bulunmasının hastalık ciddiyetini arttırdığı söylenebilir. Bu hastalarda hastalık başlangıcı daha erken olmakta, amiloidoz ve artrit eşlik etmektedir.⁹

Çalışmamızda ikinci en sık rastlanılan mutasyon R202Q mutasyonu idi. Bu mutasyon heterozigotluğun ağırlıklı olduğu ve hafif klinik bulgularla ilişkilendirilmiş bir mutasyondur.¹¹ Yapılan bir çalışmada heterozigot grup içinde R202Q mutasyon sıklığı %31 olarak bildirilmektedir.⁹

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ikinci en sık görülen mutasyon M680I mutasyonudur.^{9,10} Ancak bu mutasyon bizim çalışmamızda üçüncü sıklıkta olan mutasyon olarak bulunmuştur. Bu mutasyonunun yurdumuzdaki FMF hastaları arasındaki alel frekansının %14 olduğu belirtilmektedir. M694V mutasyonu ile benzer etkilere sahip olduğunu rapor eden çalışmalar vardır.¹²

İtalyan kohortunda en sık, İspanyol kohortunda ikinci en sık görülen mutasyon olan E148Q mutasyonunun bizim kohortumuzdaki sıklığı %9,0 idi. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu mutasyonun sıklığı %3,5-18 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir.^{13,14} Bulduğumuz bu oran daha önceki kohortlara kıyasla bir miktar düşüktür. Zira bu mutasyonun Türkiye'deki sıklığı, sağlıklı popülasyonda dahi %8 olarak rapor edilmiştir.¹⁵

V726A mutasyonu, Araplar ve Askenazi Yahudi'lerinde M694V mutasyonundan sonra en sık 2. mutasyon olarak bildirilmektedir. Bu mutasyon, sıklıkla plörit ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmamızda bu mutasyonun sıklığı %13,4 olarak belirlenmiştir. Yine ulusal çalışmalarda bizim çalışmamızda bulduğumuz oranlara yakın sonuçlar verilmektedir.^{9,10}

K695R mutasyonu sıklığı çalışmamızda %3,4 sıklığında bulunmuştur. Bu oran ulusal verilere (%2,4) yakındır.⁹ Türklerde ve Ermenilerde daha sık görülen mutasyonlardan olan R761H mutasyonunun çalışmamızdaki sıklığı %2,2 idi. Bu

oran da ulusal çalışmalarda saptanmış sonuçlara yakındır.⁹

Sonuç olarak polikliniklerimizde izlediğimiz FMF tanılı hatalarda en sık rastlanılan mutasyonlar sıklık sırasına göre; M694V, R202Q, M680I, V726A, E148Q ve K695R' dir. Hastaların tanı sırasındaki semptomları ve son bir yıl atak içindeki atak sayıları ile mutasyonlar arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Ulusal mutasyonların tespiti ve klinik ile ilişkisi için daha büyük hasta grupları ile çalışma yapılması yararlı olabilir.

Disclosures

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding: The authors declared that this study had received no financial support.

Authorship Contributions: Concept-SYO; Design- SYO Materials - IS,FB,YG ; Data collection and/or processing- IS,FB,YG; Analysis and/or interpretation SYO Writing - IS,FB,YG,SYO ;Critical review- SYO

KAYNAKLAR

- 1.Bakkalloğlu A. Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Nephrol*.2003; 18:853-9.
- 2.Erden G, Bal C, Torun OG, Uguz N, Yıldırımka M. Evaluating the Frequency of MEFV Gene in a Group of Patients with a Pre-diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2008; 65(1): 1-5
- 3.Cattan D, Delpech M. Fievre mediterraneenne familiale (maladie periodique). *Hepato Gastro* 1996;3:369-76
- 4.The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90(4):797-807.
- 5.The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *NatGenet* 1997; 17: 25-31
- 6.Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. The changing face of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26: 612-27.

7. 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
8. Duşunsel R, Dursun I, Gündüz Z, Poyrazoğlu MH, Gürgöze MK, Dundar M. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int* 2008; 50: 208–212.
9. Yılmaz 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
10. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yılmaz E et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005; 84: 1–11.
11. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K, Doumas M, Tsironidou V, Rafail S, Kartalis, G, Speletas M, Ritis K. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet* 2007; 71: 458–467.
12. Yeşilada, E., Savacı, S., Yüksel, Ş., Gülbay, G., Otlı, G., & Kaygusuzoğlu, E. (2005). Ailesel akdeniz ateşi (fmf) düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonları. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 12(4), 235-238.
13. Yılmaz 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.
14. Solak M, Yildiz H, Koken R, Erdogan M, Eser B, Sen T, Evirgen N, Erdem S, Arıkan E. Analysis of familial Mediterranean fever gene mutations in 202 patients with familial Mediterranean fever. *Genet Test* 2008; 12: 341–344.
15. 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 MolBiomarkers* 2011; 15: 475–482.