



¹ Mustafa DOĞAN

¹ Recep ERÖZ

¹ Hüseyin YÜCE

² Kenan KOCABAY

² Emrah GÜN

³ Recep ÖZMERDİVENLİ

¹ Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı.

² Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.

³ Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Submitted/Başvuru tarihi:

10. 11. 2016

Accepted/Kabul tarihi:

30. 11. 2016

Registration/Kayıt no:

16 11 466

**Corresponding Address /
Yazışma Adresi:**

Dr. Recep ERÖZ

E-posta:
eröz38r@hotmail.com

© 2016 Düzce Medical Journal
e-ISSN 1307- 671X
www.tipdergi.duzce.edu.tr
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

MEFV GENİNDE S288Y (P.SER863TYR, C.863 C>A) MUTASYONU VE KLİNİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Investigation of S288y (P.Ser863tyr, C.863 C>A) Mutation in MEFV Gene and its' Clinics

ÖZET

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) otozomal resesif kalıtılan, kendini sınırlayan ve tekrarlayıcı karın ağrısı, sinövrit, plevrit ataklarıyla karakterize bir hastalıktır. MEFV genindeki mutasyonlar hastalığa sebep olmakta ve genin ürünü olan pyrin/marenostrin proteini inflamatuvar reaksiyonların regülasyonunda görev yapmaktadır. Klinik olarak FMF tanısı konan bir Türk ailesinin 4 ferdi incelendi. MEFV geninin tüm ekzonları (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10) PCR tekniği ile amplifiye edilip, dört birey için MEFV geninin tüm ekzom dizi analizi yapıldı. MEFV geninin 2. Ekzon bölgesinde tek bazlık yeni S288Y (p.Ser863Tyr, c.863 C>A) olarak adlandırılan bir mutasyon tanımlandı. Proband aynı zamanda M694V ve R202Q mutasyonlarını da taşıyordu. Bizim sonuçlarımız probanda ilaveten onun annesinin (M694V,R202Q) ve babasının (S288Y) da mutasyonu taşıdığını gösterdi. Proband'da ateş, aile öyküsü, abdomen ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve eritemi vardı. Atak sıklığı 2 haftada birdi. Vakamız MEFV geninin 2. Ekzonunda bu mutasyonun Türkiye'den bildirilen ikinci olgusu özelliğini taşımaktadır. İlk vaka Türkiye'nin Güneydoğusundan rapor edilmiştir ancak bu vaka ile ilgili klinik veri paylaşılmamıştır. Sonuç olarak; ilk vakadan farklı olarak hastalarımızın klinik profillerini tanımladık. Ortaya koyduğumuz bu tek baz değişikliği mutasyonunun FMF patogenezine üzerine yapılacak olan çalışmalar için katkı sunabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: FMF, MEFV Geni, S288Y mutasyonu

ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive genetic disease characterised by recurrent and self-limited abdominal pain, synovitis and pleuritis. The mutations in MEFV gene are responsible from the disease and its protein product, pyrin or marenostrin, plays an crucial role in the regulation of the inflammatory reactions. A Turkish family with a total of four members clinically diagnosed as FMF are explored. All exons of MEFV gene (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10) were amplified using PCR technic and complete exom sequencing analysis of MEFV gene was done for four individuals. A single base mutation named as S288Y (p.Ser863Tyr, c.863 C>A) was identified in exon 2 of MEFV gene. The proband also carried M694V and R202Q mutation. Our results indicated that in addition to the proband, her mother (M694V, R202Q) and father (S288Y) have carried the mutation, too. His sister has not any mutation. The proband has fever, family history of FMF, abdominal pain, chest pain, arthritis, erythema. The recurrency of the attack is one of 2 week. This is the second report of this mutation in exon 2 of the MEFV gene from a Turkish family. First report was from South-east of Turkey but we don't have any clinical information about that case. As a result; we differently describe our patient's clinic profile. We thought that this single base mutation may provide important knowledge for further studies on FMF pathogenesis.

Key Words: FMF, MEFV Gene, S288Y mutation

GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi(FMF) (MIM #249100) kendini sınırlayıcı, tekrarlayan ateş ve serozal membranların inflamasyonu ile karakterize atakların olduğu en sık görülen herediter inflamatuvar hastalıktır. Ataklar esnasında ateş yüksekliği, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, myalji ve eritem görülebilmekte, ataklar arasında ise hastalar asemptomatik seyretmektedir. Ataklar çoğunlukla 1-3 gün içinde sonlanmakta, ve ateş yüksekliği ataklara genellikle eşlik etmektedir. Hastalıktan özellikle Akdeniz havzası kökenli Yahudiler, Türkler, Ermeniler, Araplar etkilenmektedirler (1,2). Akdeniz havzasına uzak olan Japonya, Brezilya, Avustralya gibi bölgelerde de hastalık görülmektedir; bu durum şimdilik göç paternleri ile açıklanmaktadır (3). İlk kez 1997 yılında Ailesel Akdeniz Ateşi'ne sebep olan gen olan MEFV geninin 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalize olduğu ve 10 ekzondan oluştuğu ortaya konmuştur. MEFV geninin ürünü olan "pyrin" veya diğer adıyla "meronestrin" proteini 781 aminoasitten oluşmakta ve inflamatuvar reaksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (4).

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin klinik olarak otozomal resesif kalıtıldığı kabul edilmekte ancak son zamanlarda yayınlanan çalışmalarda tek bir heterozigot mutasyonu olan kişilerde de klinik görülebildiği ve bu hastaların da kolşisin tedavisinden fayda gördükleri rapor edilmektedir (5,6). Hastalığın daha önce yapılan benzer çalışmalarda da gösterildiği üzere heterojen bir genetik temelini olduğu anlaşılmıştır (5-10).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada anne baba arasında akrabalık ilişkisi bulunmayan, klinik olarak Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığı varlığı düşünülen 4 kişilik bir aile moleküler genetik tanı amaçlı araştırıldı ve literatür eşliğinde tartışıldı. MEFV geninin kodlayan tüm ekzonları PCR ile amplifiye edildikten sonra MEFV geni için 4 bireyin tümünde tüm gen dizi analizi yapıldı.

BULGULAR

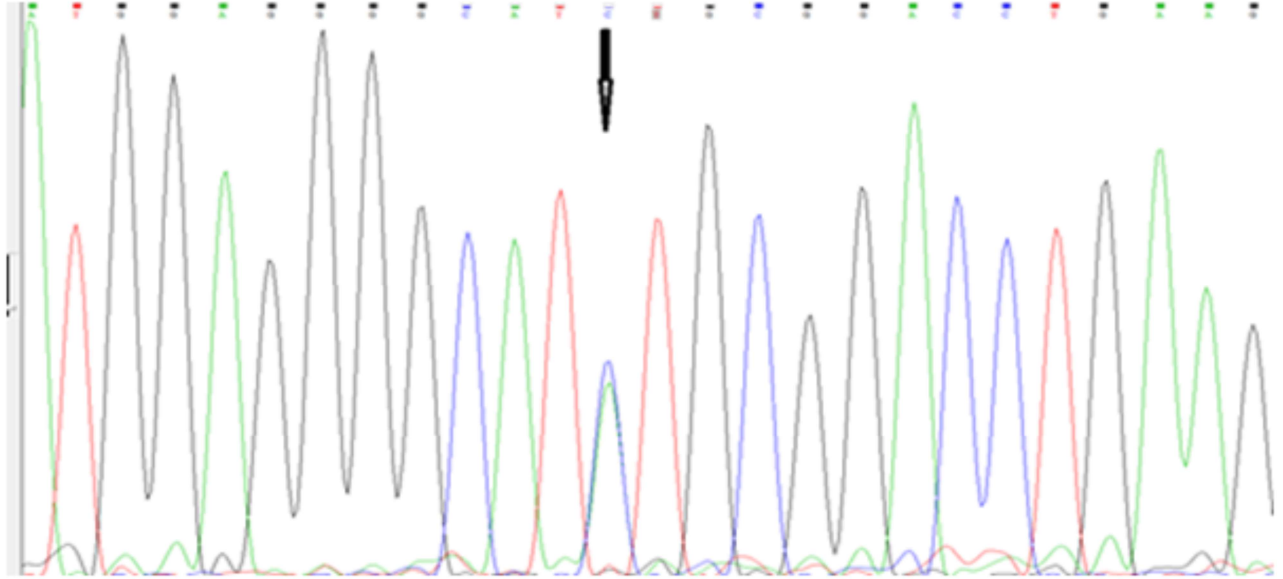
Yapılan analizlerin sonucunda MEFV geni 2. ekzon bölgesinde çok nadir görülen S288Y (p.Ser863Tyr, c.863 C>A) mutasyonu saptandı (Figür 1). Bizim Probandımız aynı zamanda M694V ve R202Q mutasyonlarını da taşımaktaydı. Ayrıca probandın annesinin (M694V,R202Q) ve babasının (S288Y) mutasyonunu taşıdığı sonucuna ulaşıldı. Probandın kız kardeşinde ise herhangi bir mutasyon saptanmadı (Figür 2). Hastaların klinik özelliklerini içeren veriler Tablo 1'de sunuldu.

TARTIŞMA VE SONUÇ

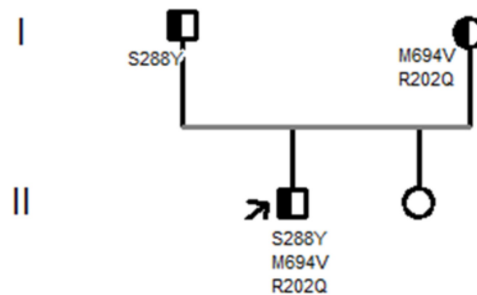
Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı koymak için klinik bulgular varlığında Tel Hashomer kriterleri ortaya konmuştur. Kesin tanı koyabilecek bir biyokimyasal testin olmayışı ve atipik klinik manifestasyonlarda özellikle Ailesel Akdeniz Ateşi olan küçük

Tablo 1: Proband ve ailesinin klinik bulguları

| | Yaş | Semptom Başlama Yaşı | Ateş | Atak Sıklığı | Karın Ağrısı | Göğüs Ağrısı | Artrit | Eritemi | Amiloidoz |
|-----------------------|-----|----------------------|------|-----------------|--------------|--------------|--------|---------|-----------|
| Proband | 11 | 9 | Var | 2 haftada 1 kez | Var | Var | Var | Var | Yok |
| Probandın Kız Kardeşi | 6 | 5 | Yok | Ayda 1 kez | Var | Yok | Var | Yok | Yok |
| Anne | 47 | 40 | Yok | 2 haftada 1 kez | Var | Var | Var | Yok | Yok |
| Baba | 41 | 30 | Var | 4 Ayda 1 kez | Yok | Yok | Var | Yok | Yok |



Şekil 1: Hastamızdaki MEFV genini 2. Ekzonundaki tek bazlık S288Y (c.863 C>A) değişimi gösteren Nükleotid dizi analizi.



Şekil 2: Aile Pedigrisi

çocuklar tanı konuluncaya kadar çok ciddi araştırmalardan geçmekte ve bu hastaların bir kısmında gereksiz laparotomi olabilmektedir. Moleküler genetik tanı koymak amacıyla başlangıç için en sık gözükten mutasyonların taranması klasik olarak vakaların çoğunda tanıyı doğrulamaktadır. Atipik klinik durumlar veya daha hafif seyreden klinik varlığına ise tanıyı doğrulamak için dizi analizi yapılmasının daha uygun olduğu değerlendirilmektedir.

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında tedavi uygulanmazsa amiloidozis gelişmesi riski vardır. Kolşisinin düzenli kullanılmasıyla amiloidozis gelişmesi riski günümüzde eskiye kıyasla azalmış olsa da 2013 yılında Türkiye’de 2246 FMF hastasıyla yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaların %8,6’sında amiloidozis saptanmıştır (11). Bu sebeple FMF hastalarında erken tanı ve düzenli kolşisin kullanımının FMF ataklarını önlemek ve amiloidozis gelişimini engellemede önemi büyüktür. Bugüne kadar MEFV geninde 310’dan fazla mutasyon ve polimorfizm tanımlanmıştır (12) ve hala yeni varyantlar tanımlanmakta ve hastalığa sebep olup olmadıkları araştırılmaktadır.

Çalışmamızda çok nadir görülen bir “missense” mutasyonu olan S288Y mutasyonu ekzon 2’de saptandı. Bu mutasyon daha önce 2013 yılında Öztuzcu ve ark. tarafından Türkiye’nin Güneydoğusundan rapor edilmiş ancak hasta hakkında klinik veri paylaşılmamıştır. Aynı çalışma için hastanın Türk kökenli olduğu ve FMF şüphesi olduğu düşünülmektedir (13). Tespit edebildiğimiz kadarıyla bu mutasyon literatürde bildirilen ikinci vakadır ve her iki vaka da Türk orjinlidir. Rapor edilen ilk vakadan farklı olarak biz hastalarımızın klinik profillerini tanımladık. Ekzon 2 bölgesi, MEFV geninde mutasyon ve polimorfizmlerin en sık gözüktüğü bölgedir, yaklaşık olarak tüm varyantların %30’u Ekzon 2’de tanımlanmıştır. Ekzon 2’de tanımlanan mutasyonların çok büyük çoğunluğunu missense (yanlış anlamlı) mutasyonlar oluşturmaktadır ancak delesyon, duplikasyon ve insersiyon mutasyonları da tanımlanmıştır.

Bizim Proband’da ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı ve cilt döküntüleri tespit edildi. Atak sıklığı 2 haftada bir olan hastanın sonucu FMF ile uyumlu bulundu. Probandın annesi ve babasında da FMF ile uyumlu mutasyonlar saptandı. Probandın kız kardeşinde ise tekrarlayan karın ağrıları ve eklem ağrısı gibi FMF düşündürülen şikayetler olmasına rağmen mutasyon saptanmadı, ancak hasta olası diğer otoinflamatuvar hastalıklar açısından değerlendirilmektedir. Hastaların klinik özelliklerini içeren veriler Tablo 1’de verildi.

Proband ve probandın annesi kompleks genotipe sahipken probandın babası sadece S288Y mutasyonu taşıyordu. 41 yaşında olan babada tekrarlayan karakterde ateş ve eklem ağrıları şikayetleri mevcut idi. Son 10 yıldır şikayetleri olduğunu söyleyen babada tanı almış bir kronik hastalık mevcut değildi. Bu sonuçlar doğrultusunda S288Y mutasyonunu taşıyan babaya da kolşisin tedavisi başlandı ve kolşisine olan cevabı rutin kontrollerle izlemeye alındı.

FMF Akdenize kıyaslı olan birçok ülkede görülmesine rağmen vakaların büyük çoğunluğu 79 milyondan fazla insanın yaşadığı Türkiye’de bulunmaktadır. Anadolu’da FMF prevalansı 1:500-1:1000 arasında değişmekte ve taşıyıcı sıklığı da Türkler arasında 1/5 gibi yüksek bir orana ulaşmaktadır (1). Bu yüzden FMF hakkında daha kesin verilere ulaşmak daha iyi sağlık hizmeti sunulması için ülkemiz adına bir zorunluluk olarak öne çıkmaktadır. Daha önce yaptığımız çalışmalarda da MEFV geninde iki yeni mutasyon ve iki nadir mutasyonu tanımlamıştık (14-17). Tespitlerimize göre; Türk FMF hastalarında MEFV geni heterojenitesi mevcut olduğu için, mutasyon dağılımlarını incelemek ve genotip-fenotip ilişkilendirme çalışmaları yapmak için geniş serilerde yapılacak analizlere ihtiyaç duyulmaktadır. Türk popülasyonun da oldukça yüksek görülme oranına sahip olan FMF ile ilgili çalışmalar yapılmakta olup, bu konu

önümüzdeki süreçte daha fazla tartışılacaktır. Yaptığımız çalışma ile; Türk insanında MEFV mutasyonları dağılımına katkıda bulunmayı amaçladık. Çalışmamızda MEFV geninde nadir görülen bir mutasyonu bir Türk ailesinde tanımladık ve bu mutasyonun FMF patogenezi üzerine yapılacak olan çalışmalar için katkı sunabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, et al. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(1):1-11.
2. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-1885.
3. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009;61:1447-1453.
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;7:1317-1325.
5. Ozen S. Changing concepts in familial Mediterranean fever: is it possible to have an autosomal-recessive disease with only one mutation? *Arthritis Rheum*. 2009;60:1575-1577.
6. Sönmez E, Batu ED, Ozen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *Journal of Inflammation Research*. 2016;9:13-20.
7. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum* 2009;60:1851-1861.
8. Rowczenio DM, Iancu DS, Trojer H, et al. Autosomal dominant familial Mediterranean fever in Northern European Caucasians associated with deletion of p.M694 residue-a case series and genetic exploration. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; May 5. pii: kew058. [Epub ahead of print].
9. Sarabay G, Touitou I. Dominant FMF An unusual inheritance in unusual populations. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; May 5. pii: kew203. DOI: 10.1093/rheumatology/kew203
10. Neudorf U, Lainka E, Kallinich T, et al. Genetic fever syndromes. Hereditary recurrent (periodic) fever syndromes. *Z Rheumatol*. 2013;72(4):332-338.
11. Timucin Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology*. 2013;24:1-5.
12. Infevers 2016. Accessed 16 May 2016. Available from: [http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers//].
13. Öztuzcu S, Ulaşlı M, Ergun S, et al. Screening of common and novel familial mediterranean fever mutations in south-east part of Turkey. *Mol Biol Rep*. 2014;41(4):2601-2607.
14. Eroz R, Dogan M, Yuce H, et al. A Novel Deletion Mutation 334-335 DelG (P.Glu112fs, C.334-335delg) Identified In Exon 2 Of The MEFV Gene Associated With Familial Mediterranean Fever. Congress abstract, 14. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi 27 – 30 Ekim 2015; Ölüdeniz /Fethiye.
15. Eroz R, Dogan M, Kocabay K. A Novel Mutation K447m (P.Lys447met, C.1340 A>T) Identified In Exon 4 Of The MEFV Gene. Genetic Counselling, Accepted Ref:GC 34/16, 2016.
16. Eroz R, Dogan M, Yuce H, et al. A Turkish Family With A89T(p. Ala89Thr, c.265G>A). Mutation On The MEFV Gene. *Erciyes Medical Journal*. 2016;38(1):42.
17. Eroz R, Dogan M, Yuce H, et al. A Turkish Family With 761_764dupCCGC(p.Asn256Argfs70,c.761_764dupCCGC). Mutation On The MEFV Gene. *Erciyes Medical Journal*. 2016;38(1):42.