# AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ DÜŞÜNÜLEN 110 VAKADA SIK GÖRÜLEN MEFV GEN MUTASYONLARI ANALİZ SONUÇLARI VE KLİNİK BULGULARLA KORELASYONU

**Dr. Ahmet TÜZÜN (*), Dr. Ahmet DURSUN (**), Dr. Yüksel ATEŞ (*), Bio. Burcu KATAŞ (***), Dr. Şefik GÜRAN (***), Dr. Ahmet UYGUN (*), Bio. Yasemin SOYSAL (***), Dr. Necat İMİRZALIOĞLU (***), Dr. Kemal DAĞALP (*)**

Gülhane Tıp Dergisi 46 (3) : 238 - 241 (2004)

## ÖZET

*Familial Mediterranean fever (FMF) otozomal resesif geçiş gösteren ve klinik olarak periyodik karın ağrısı, ateş, artralji/artrit ve deri döküntüleri ile kendini gösteren bir hastalıktır. Hastalık, en sık Türkler, Ermeniler, Araplar ve Sefardik Yahudilerde görülmektedir. Sorumlu gen olarak bildirilmiş olan pyrin geninde, bugüne kadar birçok mutasyon tanımlanmıştır. Bu çalışmada, FMF ön tanısı konan olgularda, pyrin geninde en sık görülen 4 mutasyon (E148Q, M680I, M694V ve V726A) tarandı, elde edilen sonuçlar klasik veriler ışığında yorumlandı.*

*Periyodik karın ağrısı, ateş ve artralji/artrit şikayeti ile kliniğimize başvuran 110 hasta çalışmaya alındı. Pyrin genindeki mutasyonların tespiti Pronto™ FMF Basic kiti kullanılarak yapıldı. Araştırma sonucu, 68 hastada (yaş ortalaması 25.5) heterozigot/homozigot mutasyon tespit edildi. 51 hastada M694V (16 adet homozigot), 23'ünde M680I (4 adet homozigot), 12'sinde V726A (1 adet homozigot) ve 4'ünde E148Q mutasyonu tespit edildi. Hastalardan 22'si iki mutasyon bulundurmakta idi. Klinik semptomlar da göz önüne alındığında hastaların, birleşik (compound) heterozigot olduğu düşünüldü.*

*Sonuç olarak; Türk toplumunda yapılan diğer çalışmalarda görüldüğü gibi, olgularımızın büyük çoğunluğunda M694V mutasyonuna rastlanmıştır. Hastaların % 76'sında en az bir mutasyon bulunmuştur. Ek olarak, mutasyon taşıyan hastalardan 16 tanesinde periyodik göğüs ağrısı şikayeti bulunmakta ve bu hastaların % 50'si M680I mutasyonu (2 tane homozigot) taşımaktadır. Artrit bulunan 24 hastanın 22'sinde M694 mutasyonu saptanması ve bu hastalardan 11'inde bu mutasyonun homozigot olması da dikkat çekicidir.*

***Anahtar Kelimeler:*** *Ailesel Akdeniz Ateşi, Pyrin Geni, Mutasyon Analizleri.*

**(*) GATA Gastroenteroloji Kliniği**
**(**) Zonguldak Karaelmas Üni. Tıbbi Genetik A.D.**
**(***) GATA Tıbbi Biyoloji- Tıbbi Genetik A.D.**
**Reprint Request: Dr. Ahmet TÜZÜN, GATA Gastroenteroloji Kliniği 06018 Etlik/ANKARA**
**E-mail: ahmettuzun@yahoo.com**
**Kabul Tarihi: 01.7.2004**

## SUMMARY

***The Results of Analyses for Common MEFV Gene Mutation in 110 Patients in Whom was Considered FMF and Their Correlation with Clinical Findings***

*Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disease and clinically characterized by periodic abdominal pain, fever, arthralgia/arthritis and skin lessions. The prevalence of FMF is higher in Turks, Armenians, Arabs, and Sephardic Jews. Wide variety of mutations have been described in pyrin gene which is known to be responsible from FMF. In this study, 4 frequent mutations in pyrin gene (E148Q, M680I, M694V and V726A) have been screened in the patients in whom was considered FMF and results were compared with classical data and symptoms.*

*In this study, 110 patients who attended to our clinic with periodic abdominal pain, fever and arthralgia/arthritis were included. Mutation analyses of pyrin gene were carried out with ProntoTM FMF Basic Kit. As a result, in 68 patients (mean age 25.5 years), heterozygous/homozygous mutations have been detected. In 51 patients mutation M694V (16 of them were homozygous), in 23 patients mutation M680I (4 of them were homozygous), in 12 patients mutation V726A (1 of them was homozygous) and in 4 patients mutation E148Q were observed. In twenty-two patients two mutations in their pyrin gene were detected and by considering clinical manifestations, these patients were accepted as a compound heterozygous.*

*As a result, M694V mutation has been detected in most of our patients as reported from other studies in Turkish population. At least one mutation was found in 76 % of all our patients. In addition, out of the patients with mutations, 16 had chest pain and 50 % of these patients had M680I mutation (2 of these patients were homozygous). M694V mutation have been detected in 22 out of 24 patients with arthritis and notifiablely 11 of them were homozygous for the same mutation.*

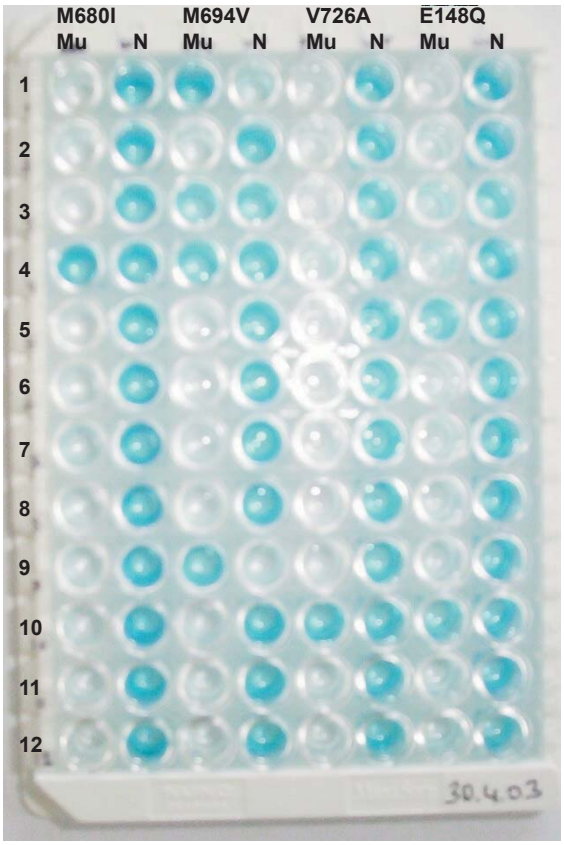
***Key Words:*** *Familial Mediterranean Fever, Pyrin Gene, Mutation Analyses.*

## GİRİŞ

Familial Mediterranean fever (FMF) tekrarlayan ataklarla görülen ateş, peritonit, plörit, artrit veya erizipel şeklinde cilt lezyonları ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık tipik olarak ataklarla seyreder ve ataklar arasında hastaların hiçbir şikayeti yoktur. Ataklar, çoğunlukla 1 ila 4 gün arasında sürmekte olup, atak esnasında lökositoz, yüksek sedimentasyon hızı, artmış fibrinojen ve C reaktif protein gibi akut faz reaktanları belirgindir. Hastalığın nadir görülen formlarında rekürrent orşit ve menenjit bildirilmiştir (1,2). Hastalığın fizyopatolojisinden, FMF hastalarında % 10 kadar azaldığı tespit edilen C5a proteini sorumlu tutulmaktadır (3,4). Moleküler ağırlığı 40.000 dalton olan C5a proteini, normalde peritoneal sıvı içinde bulunmakta ve inflamasyonundan sorumlu olan nötrofil kemotaksisini antagonize etmektedir. İnflamatuvar artritten de aynı molekülün sinoviyal sıvıda azalmasının etken olabileceği bildirilmiştir (5). FMF, özellikle Türkler, Ermeniler, Araplar ve Sefardik Yahudilerde daha yaygın olarak görülmektedir (6). Sorumlu gen olarak bildirilmiş olan pyrin geninde, bugüne kadar birçok mutasyon tanımlanmıştır. Pyrin geni, 16. kromozomun kısa kolunda haritalanmış ve yaklaşık 60 kb'lik bir genomik DNA'ya sahiptir. Türk toplumunda yapılan çalışmalarda, en sık karşılaşılan 4 mutasyon E148Q, M680I, M694V ve V726A olarak bildirilmiştir (7,8). Bu çalışmada Türk toplumunda, pyrin geninde en sık görülen 4 mutasyonun, kliniğimize karın ve göğüs ağrısı, ateş ve artrit gibi şikayetler ile başvuran 110 hastada araştırılması ve sonuçların mutasyon-semptom ilişkisi yönünden karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Periyodik karın ağrısı, göğüs ağrısı, ateş ve artrit semptomlarından en az ikisi ile kliniğimize başvuran, yaşları 22 ila 68 arasında 110 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan, steril şartlarda 2 cc periferik venöz kan örneği alındı. Kan örneklerinden QIAamp DNA® mini kit (QIAGEN, katalog no: 51306) kullanılarak DNA eldesi yapıldı. Bu kit ile 200 μl kan örneği kolonlu tüplerde oda ısısında barındırılan proteneaz K, yıkama tamponu 1 (buffer AW1) ve yıkama tamponu 2 (buffer AW2) ile muamele edilerek son basamakta sulandırıldı. İşlem sonucunda 50 μl saf DNA elde edildi. Elde edilen DNA Pronto™ FMF Basic kiti (PRONTO Katalog no: 9904) kullanılarak pyrin geni üzerinde bulunan E148Q, M680I, M694V ve V726A mutasyonların analizinde kullanıldı. Analiz için mutasyonun bulunduğu pyrin genine ait ekzon 2 ve 10 PCR yöntemi ile amplifiye edildi. Amplifikasyonunun sonrasında üretici firmanın protokolü doğrultusunda kit ile birlikte sağladığı solüsyon C ve D ile oluşturulan yeni karışım ikinci bir PCR protokolüne tabi tutuldu. Bu aşamada, mutasyona sahip alellerin ELİSA yöntemi için gerekli olan ve antijen rolü oynayacak olan probun hibridizasyonu sağlanmaktadır. Daha sonra kit ile birlikte gelen ELİSA plağı üzerinde bulunan antikorla muamele edilen örneklere, yıkama işlemi sonrasında antijen antikor reaksiyonunun oluşması için enzim eklenildi. Bu işlem sonucu ortaya çıkan renk değişimi ile mutasyon varlığı tespit edildi (Figür-1).




*Figür-1: FMF testi için kullanılan ELİSA plağında renk değişimine dayalı mutasyon analizi. 1 no'lu hatta hasta M694V mutasyonu için homozigot iken, 4 no'lu hasta M680I ve M694V mutasyonları için compound heterozigottur.*

## BULGULAR

Çalışmaya katılan 110 hastada, Türkiye'de en sık görülen pyrin gen mutasyonları olan E148Q, M680I, M694V ve V726A'ya ait mutasyon analizi yapıldı (7,8). Analiz sonucu çalışmaya alınan hastalardan 68'inde en az bir mutasyon tespit edildi (% 61). Mutasyon saptanan hastalardan 51'inde (16'sı homozigot)

M694V mutasyonu (% 75), 23'ünde (4'ü homozigot) M680I mutasyonu (% 34), 12'sinde (1'i homozigot) V726A mutasyonu (% 17) ve 4'ünde E148Q mutasyonu (% 6) saptandı. Hastalardan 22'sinde iki mutasyon (% 32) mevcut idi. Bu durum, klinik semptomlar da göz önüne alındığında, hastaların bu mutasyonları farklı alellerde taşıdıkları ve compound heterozigot olduğu düşünüldü.

Türk toplumundaki mutasyonların büyük çoğunluğunu oluşturan M694V mutasyonunun, hastalarımızın da %76'sında tespit edilerek en sık görülen mutasyon olduğu teyit edildi. Periyodik göğüs ağrısı yakınması olan 16 hastanın yapılan mutasyon analizinde (Tablo-1), Türk toplumunda göreceli olarak daha az olarak görülen M680I mutasyonun 8 hastada (göğüs ağrısı bulunanların % 50'sinde) görüldüğü tespit edildi. Buna ek olarak, artrit bulunan 24 hastanın 22'sinde (% 91) M694V mutasyonu saptandı ve bu hastalardan 11'inde (% 45) bu mutasyon, homozigot idi.

## TARTIŞMA

Familial Mediterranean fever, hekimlerin periyodik karın ağrısı, göğüs ağrısı, ateş ve artrit şikayetleri ile tanıda zorlandığı bir hastalıktır. FMF semptomları ile benzer semptomlar gösteren hastalıkların ayırıcı tanısının güçlüğü göz önüne alındığında, moleküler tanı metotlarının değeri artan bir şekilde anlaşılmıştır. Türk toplumunda FMF hastalığı, ciddi bir taşıyıcılık oranına sahiptir. Yapılan bir çalışmada, FMF hastalığı için taşıyıcı konumunda olan bireylerde, C5a protein miktarında azalma olduğu ve semptomatik olabileceği bildirilmiştir (9). Bu açıdan değerlendirildiğinde, hastalığın semptomatik olduğu bireylerin tamamının, hastalığın otozomal resesif karakterde olmasına rağmen, homozigot yapıda olması beklenmeyebilir.

Çalışmamızda karşılaşılan mutasyon oranı (% 61), bugüne kadar yayınlanan çalışmalarla benzerlik göstermektedir (7). Ayrıca, çalışmamızda karşılaşılan mutasyon dağılımları da, Türk toplumunda yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (8,10).

Çalışmamızda karşılaşılan mutasyonlar ile semptomlar karşılaştırıldığında, periyodik karın ağrısı ve ateşin hastaların büyük bir bölümünde bulunduğu görülmektedir. Bunun hastalığın iki temel bulgusu olması ve hekimin bu iki bulgunun bulunduğu hastalar için FMF hastalığını öncelikle düşündüğü sonucunu doğurmaktadır.

Bunun yanında kliniğimiz açısından atipik başvuru semptomu olan artrit ve periyodik göğüs ağrısı ile mutasyon ilişkisi dikkat çekicidir. Bunlardan göğüs ağrısı olan 16 hastamızın 8'inde (% 50), Türk toplumunda rölatif olarak daha nadir görülen M680I mutasyonu saptanmıştır. Bu sonuç, diğer semptomlarla karşılaştırıldığında daha sık gözlenen bir bulgudur. Buna ek olarak, artrit bulunan çalışmamızdaki 24 hastanın 22'sinde (% 91) M694V mutasyonu bulundurması ve bu hastalardan 11'inde bu mutasyonun homozigot olarak varolması (% 45) daha da dikkat çekicidir.

Sonuç olarak, FMF tanısının konulmasında klinik bulguların yanı sıra, moleküler genetik incelemenin yapılması (mutasyon analizi) vazgeçilmez bir tamamlayıcıdır. Heterozigot (taşıyıcı) durumda olan hastaların değerlendirilmesi ve tedaviye başlanması, klinisyenin atak ve semptom değerlendirmesi sonucunda olacaktır. Klinisyen, mutasyonlar ile klinik semptom karşılaştırmasını yaparak, bazı mutasyon tiplerinin heterozigot formda olsa dahi, klinik semptom verebileceğini göz önünde bulundurmalıdır. Buna ek olarak, FMF hastalığı semptomları ile bugün daha sık akla gelen ve moleküler değerlendirme ile hastaya tanı ve tedavide daha fazla yardımcı olunabilen bir hastalıktır.

**TABLO-I**
**Karın Ağrısı, Göğüs Ağrısı, Artrit ve Ateş Görülme Semptomlarının, İlgili Hastaların Barındırdığı Mutasyonlar ile İlişkisi**

| Mutasyon Tipi | Karın Ağrısı | Göğüs Ağrısı | Artrit | Ateş |
|---|---|---|---|---|
| **M680I** (23/68) | 21/23 | 8/23 | 7/23 | 19/23 |
| --Heterozigot (19/23) | 17/19 | 5/19 | 7/19 | 19/19 |
| --Homozigot (4/23) | 4/4 | 3/4 | 0/4 | 4/4 |
| **M694V** (51/68) | 48/51 | 11/51 | 22/51 | 51/51 |
| --Heterozigot (35/51) | 33/35 | 9/35 | 11/35 | 35/35 |
| --Homozigot (16/51) | 15/16 | 2/16 | 11/16 | 16/16 |
| **V726A** (12/68) | 12/12 | 3/12 | 2/12 | 12/12 |
| --Heterozigot (11/12) | 11/11 | 3/11 | 2/11 | 11/11 |
| --Homozigot (1/12) | 1/1 | 0/1 | 0/1 | 1/1 |
| **E148Q** (4/68) | 4/4 | 0/4 | 0/4 | 4/4 |
| --Heterozigot (4/4) | 4/4 | 0/4 | 0/4 | 4/4 |
| --Homozigot (0/4) | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |

## *KAYNAKLAR*


1. *Eshel, G., Zemer, D., Bar-Yochai, A.: Acute orchitis in familial Mediterranean fever. Ann Intern Med 109: 164-165, 1988.*
2. *Barakat, M.H., Mustafa, H.T., Shakir, R.A.: Mollaret's meningitis. A variant of recurrent hereditary polyserositis, both provoked by metaraminol. Arch Neurol 45: 926-927, 1988.*
3. *Schwabe, A.D., Lehman, T.J.: C5a-inhibitor deficiency-a role in familial Mediterranean fever? (Editorial) N Eng J Med 311: 325-326, 1984.*

4. *Matzner, Y., Brzezinski, A.: C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. N Eng J Med 311: 287-290, 1984.*
5. *Matzner, Y., Partridge, R.E., Levy, M., Babior, B.M.: Diminished activity of a chemotactic inhibitor in synovial fluids from patients with familial Mediterranean fever. Blood 63: 629-633, 1984.*
6. *Ben-Chetrit, E., Levy, M.: Familial Mediterranean fever. Lancet 351:659-664, 1998.*
7. *Akar, N., Mısıroğlu, M., Yalçınkaya, F., Akar, E., Çakar, N., Tumer, N., Akcakus, M., Tastan, H., Matzner, Y.: MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. Hum Mutat 15:118-119, 2000.*
8. *Yılmaz, E., Özen, S., Balcı, M., Düzova, A., Topaloğlu, R., Besbas, N., Saatçi, U., Bakkaloğlu, A., Özgüç, M.: Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. Eur J Hum Genet 9: 553-555, 2001.*
9. *Ayesh, S.K., Ferne, M., Flechner, I., Babior, B.M., Matzner, Y.: Partial characterization of a C5a-inhibitor in peritoneal fluid. J Immunol 144: 3066-3070, 1990.*
10. *Özen, S., Besbas, N., Bakkaloğlu, A., Yılmaz, E.: Pyrin Q148 mutation and familial Mediterranean fever. QJM 95: 332-333, 2002.*