

Ailevi Akdeniz Ateşı

Epidemiyoloji- Genetik

Dr. Dilek Solmaz

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

Romatoloji Bilim Dalı

- Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever -FMF) tanımı ve tarihi
- Epidemiyoloji
- Genetik
 - MEFV
 - Fenotip Genotip ilişkisi
 - Diğer genetik faktörler

Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever -FMF) tanımı ve tarihi

- Tekrarlayan
 - ateş
 - serozit atakları ile karakterize
- otozomal resesif bir hastalıktır.

Marmarali A.
Garip bir karın
sendromu. Türk
Tip Cemy Mecm.
1946

1908'de Janeway
ve Rosental bir
vaka

Siegal 1945'de
benign
paroksizmal
peritonit

Mamau ve Kattan
1951'de ailesel
geçiş ve amiloidoz
ile ilişkisini
tanımlamışlar

Heller ve Sohor
1958'de FMF
tanımını kullanmış

Heller ve Sohor
1961'de otozomal
resesif geçişinden

1970'lerde kolşisin
tedavide
kullanılmaya
başlamış

Janeway TC, Mosenthal HO. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. Trans Assoc Am Physicians. 1908;23:504-518.

Siegal S. Bening paroksizmal peritonitis. Ann Intern Med 1945;1-21.

Marmarali Abrayava. Garip bir karın sendromu. Türk Tip Cemy Mecm. 1946;12:436-443.

Mamou, H., 1956, La Maladie Periodique, L'Expansion Scientifique Française. Paris.

ORPHA:342

Classification level: Disorder

Synonym(s):

Benign paroxysmal peritonitis

Benign recurrent polyserositis

FMF

Familial paroxysmal polyserositis

Periodic disease

Prevalence: 1-5 / 10 000

Inheritance: Autosomal recessive

Age of onset: Infancy, Childhood,
Adolescent, Adult

ICD-10: E85.0

OMIM: [134610](#) [249100](#)

UMLS: C0031069 C0585274

MeSH: D010505

GARD: [6421](#)

MedDRA: 10016207

Epidemiyoloji

- **FMF**

- Doğu Akdeniz bölgesinde yaşayan insanlar arasında oldukça sık görülmektedir.
- Bu hastalık özellikle
 - Türkler
 - Yahudiler
 - Ermeniler ve
 - Araplar da oldukça yaygın olup
 - Japon halkında da FMF gözlenmiştir.

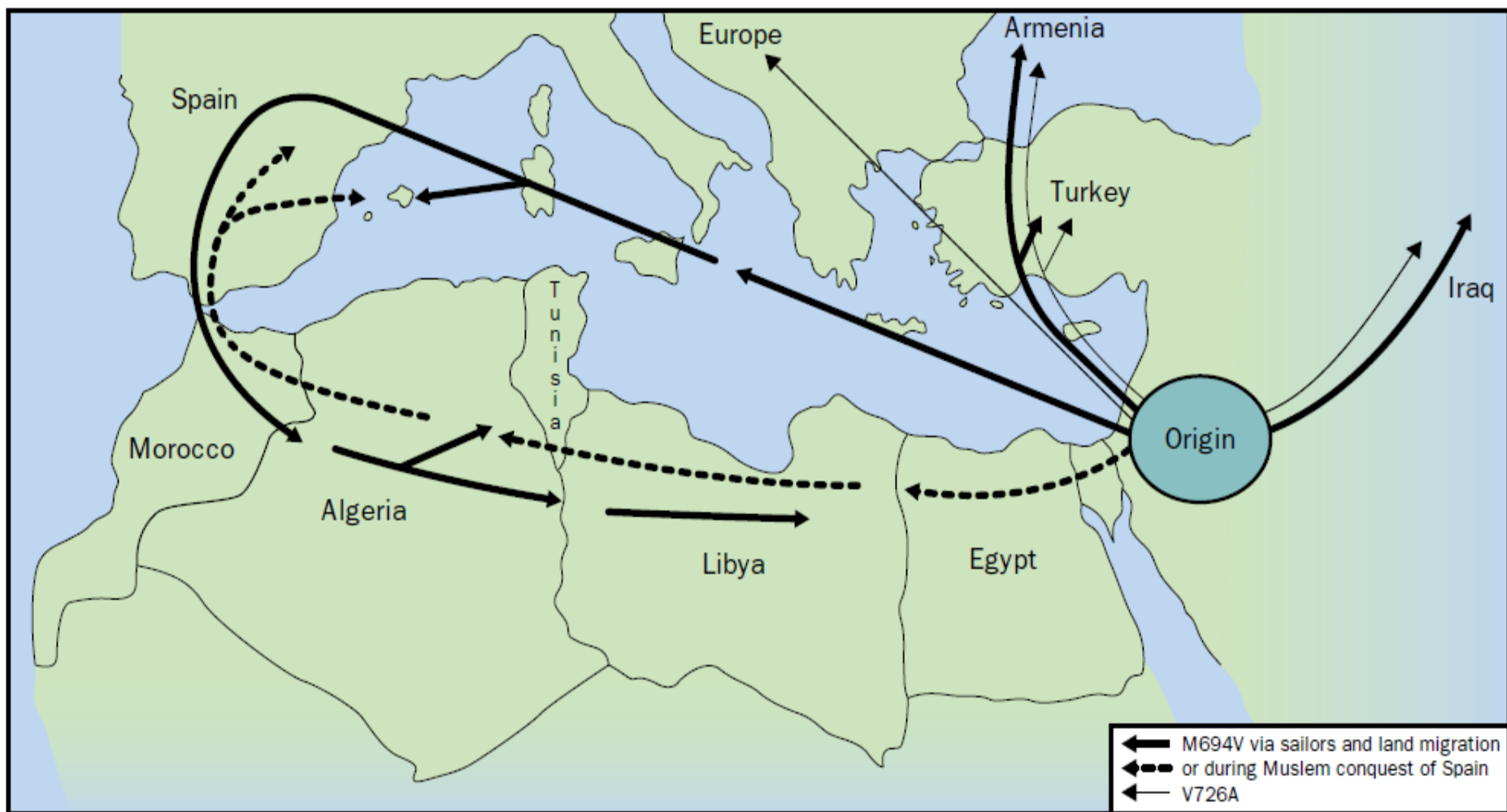


Figure 1: Map suggesting likely distribution of two main mutations responsible for FMF

These ancient mutations appear to have originated in the Middle East in biblical times. Mutation M694V migrated to Spain and north-Africa, either via early sailors from the Middle East or eastward via land migration later during the Moslem conquest of Spain. V726A also migrated from the Middle East to Armenia, Turkey, and Europe (Ashkenazi Jews). FMF in Mallorcan Chuetas could have originated as in Sephardic Jews, although additional mutations may also have occurred. (Adapted from ref 19).

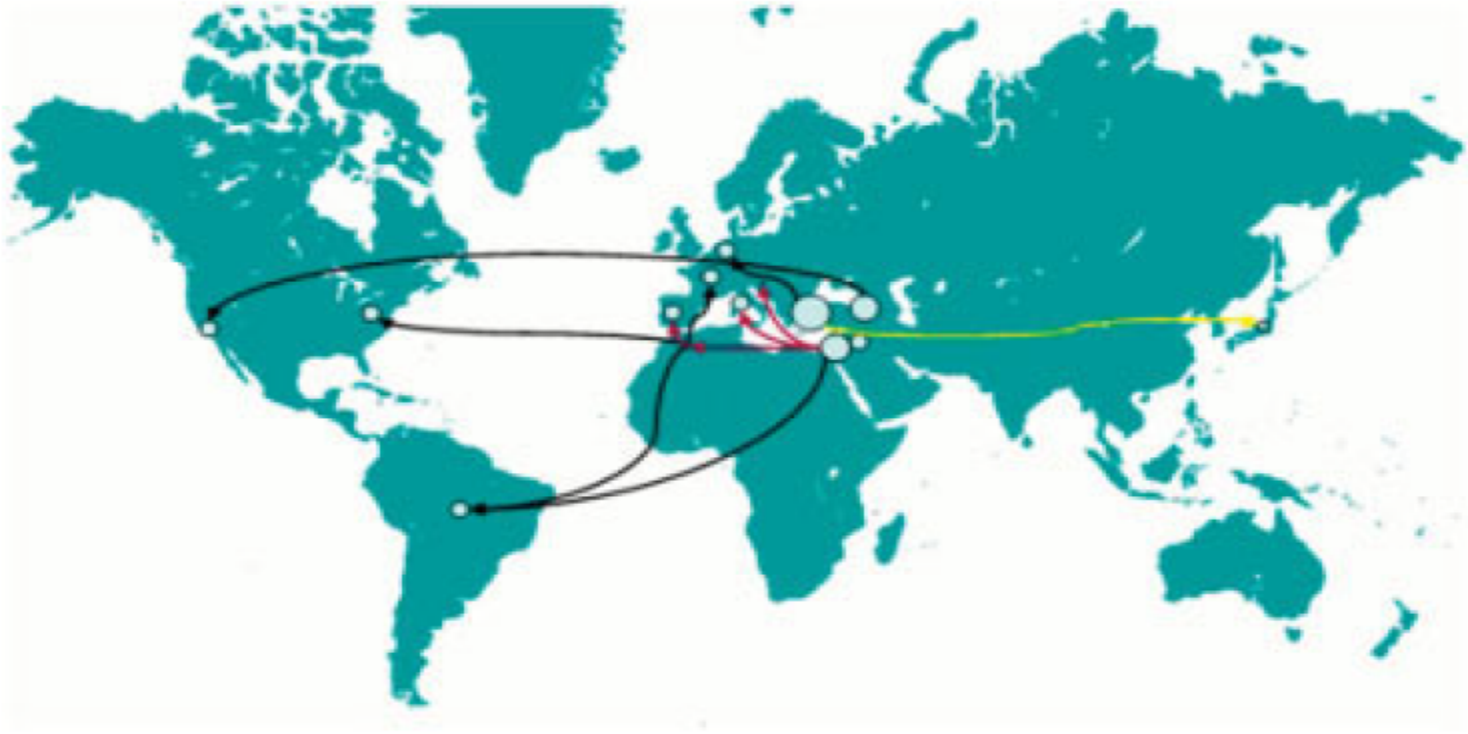


Figure 1. World map showing the countries where familial Mediterranean fever (FMF) is relatively common. **Circle** size is proportional to the size of the FMF community in that country. **Arrows** show the possible ways of spreading the disease. **Red arrows** show the migration of the *MEFV* mutations in the ancient world. The **yellow arrow** corresponds to the Silk Road, while **black arrows** denote the migration of the disease in the new world.

Ben-Chetrit, Arthritis & Rheumatism 2009.

Ülke	Hastalık Prevelansı	Taşıyıcılık sıklığı
İsrail	1/1000	1/5
<i>Seferad</i>	1/250-1/500	1/4
<i>Askenazi</i>	1/7300	1/8
Ermenistan	1/500	1/7
Arap toplumu	1/2660	1/50

Ben-Chetrit, Arthritis & Rheumatism 2009.

Çalışma	Hastalık Prevelansı	Taşıyıcılık sıklığı
Dinc A	1/1000	
Özen S	1/1075	
Önen F	1/395	
Yılmaz E		0.20
<i>Tunca M</i>		0.18

TABLE 1. Demographic Features of the Study Group (SD)
(n = 2838)

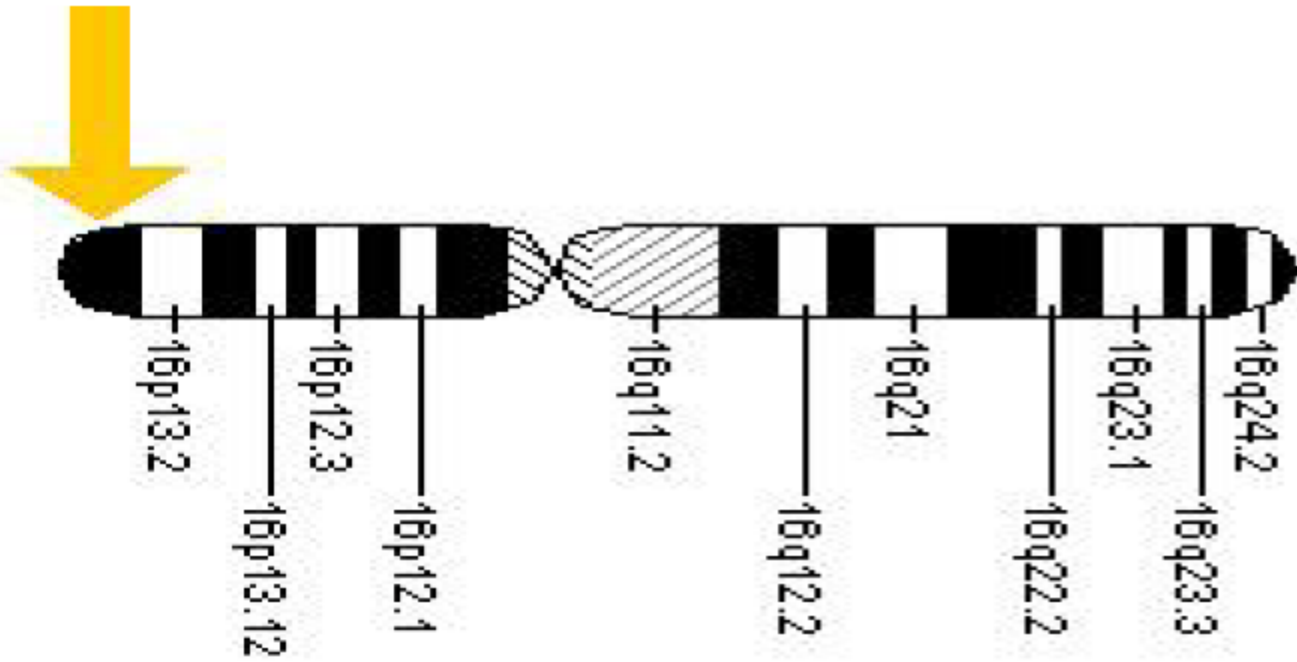
Mean age (yr)	23 (range, 2–87)
Male:female	1541:1297 (1.2:1)
Mean age at disease onset (yr)	9.6 (8.55)
Mean age at diagnosis (yr)	16.4 (11.57)
Mean delay to diagnosis (yr)	6.9 (7.65)
Mean delay according to year of diagnosis (in years)	
<1981 (n = 73)	10.2 (9.77)*
1981–1991 (n = 422)	7.8 (8.60)**
1992–2001 (n = 2119)	6.3 (7.32)***

*vs **p < 0.05; *vs ***p < 0.005; **vs ***p < 0.005

Tunca M, Medicine (Baltimore) 2005.

Genetik

- 1992 yılında 16. kromozomun kısa kolunda FMF geni (MEFV) 1997 de iki farklı grup tarafından klonlanmış
 - Fransız FMF konsorsiyumu
 - Marenostin: Akdeniz
 - FMF konsorsiyumu
 - Pyrin: Ateş



- Genin 10. ekzonu mutasyonlar için hassas bir bölgesidir.
 - M694V
 - M680I
 - M694I
 - V726A mutasyonları taşıyıcı yada hasta kromozomlarının %85 ini oluşturmaktadır

The spectrum of MEFV mutations

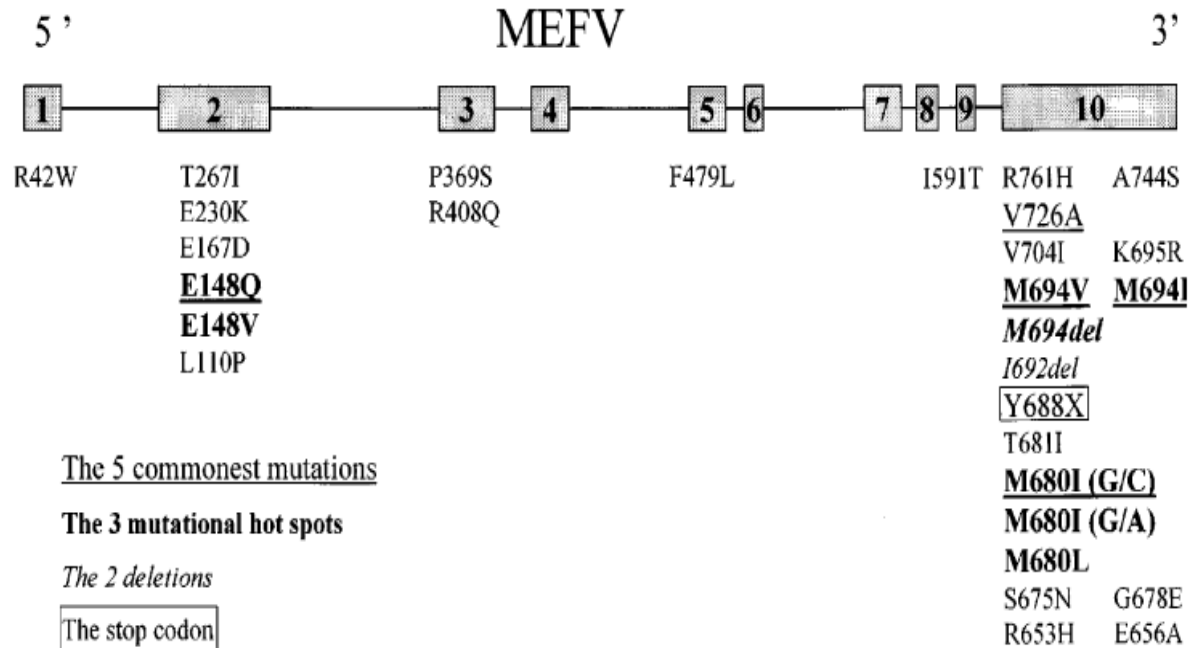
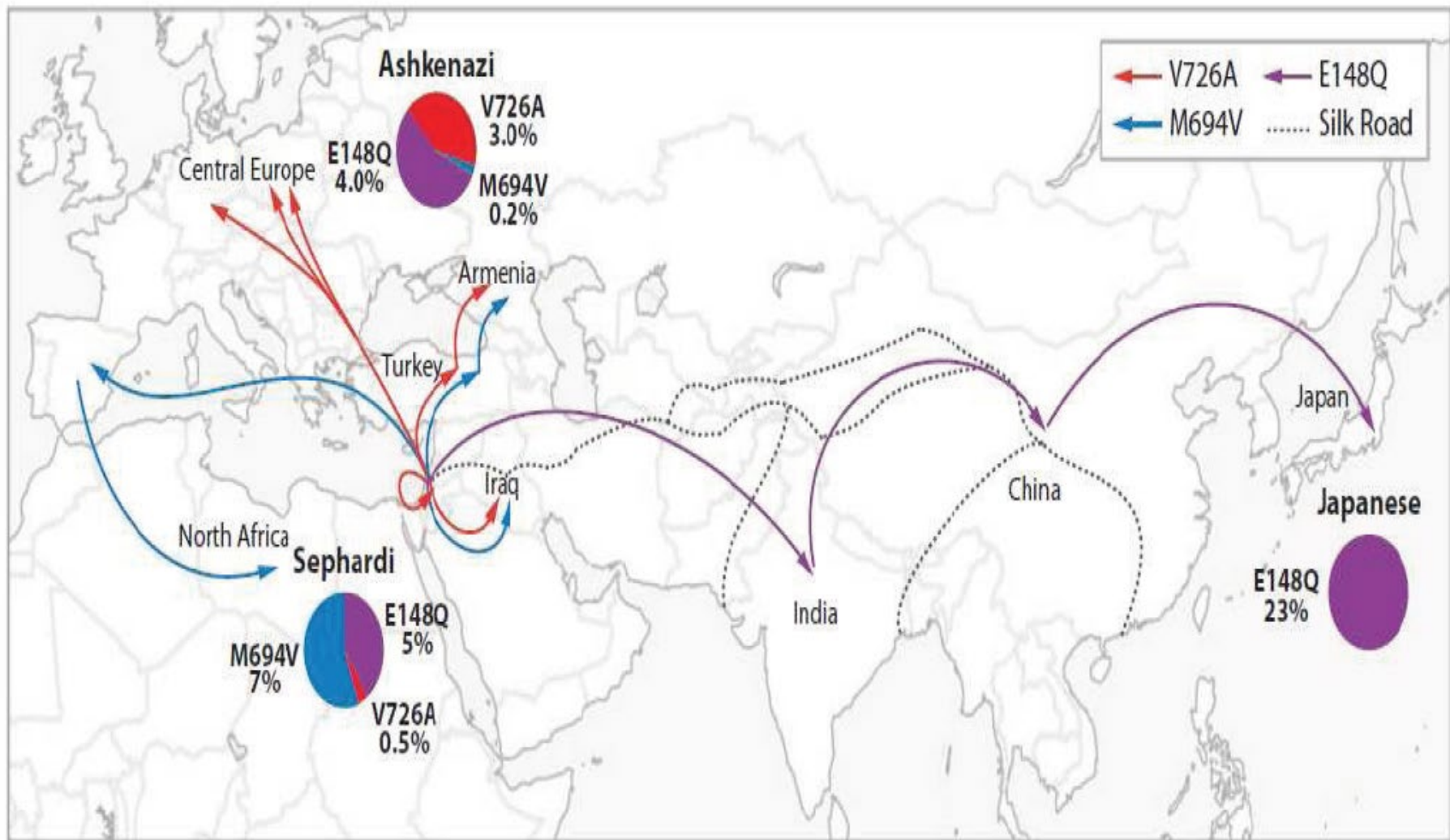


Figure 1 The spectrum of MEFV mutations. The MEFV gene is composed of 10 exons. Twenty-nine disease-associated mutations have been recorded so far. The five most frequent mutations are underlined. Mutations in hot spots are in bold letters. Deletions are with italic letters. The sole nonsense mutation is boxed.

Touitou I. European Journal of Human Genetics 2001.

Mutasyon	Gen Üzerindeki Lokasyonu	Kodon No	Aminoasit Değişimi
M694V	Ekson 10	694	metionin yerine valin
M694I	Ekson 10	694	metionin yerine izolisin
M694del	Ekson 10	694	metionin delesyonu
M680I(G/C)	Ekson 10	680	metionin yerine izolisin
M680I(G/A)	Ekson 10	680	metionin yerine izolisin
V726A	Ekson 10	726	valin yerine alanin
K695R	Ekson 10	695	lizin yerine arjinin
R761H	Ekson 10	761	arjinin yerine histidin
A744S	Ekson 10	744	alanin yerine serin
I692del	Ekson 10	692	izolisin delesyona
T681I	Ekson 10	681	treonin yerine izolisin
E148Q	Ekson 2	148	glutamat yerine glutamin
E167D	Ekson 2	167	glutamat yerine aspartat
T267I	Ekson 2	267	treonin yerine izolisin
P369S	Ekson 3	369	prolin yerine serin
R408Q	Ekson 3	408	arjinin yerine glutamin
F479L	Ekson 5	479	fenilalanin yerine lizin



	n	M694V	V726A	M680I	M694I	E148Q	Diğer/ Bilinmeyen
Araplar	706	141	99	99	85	42	290
Ermeniler	6000	2586	1140	955	20	112	1187
Giritliler	142	39	7	0	10	20	66
Kıbrıslılar	68	12	17	0	2	5	32
Fransızlar	86	4	0	0	4	6	72
Yunanlılar	304	80	21	39	8	19	137
İtalyanlar	62	10	3	6	5	11	27
Yahudiler	1302	847	39	13	0	65	137
Ürdünlüler	110	27	15	10	2	5	51
Lüblanlılar	1116	194	124	47	82	53	616
İspanyollar	100	12	1	0	4	5	78
Suriyeliler	166	76	23	16	8	10	33
Tunuslular	278	29	5	34	14	19	177
Türkler	1390	626	153	181	97	28	305
Toplam	11830	4683	1647	1350	341	400	3409

V. P. Papadopoulos. The Population Genetics of Familial Mediterranean Fever: A Meta-Analysis Study. Annals of Human Genetics 2008;72:752–761.

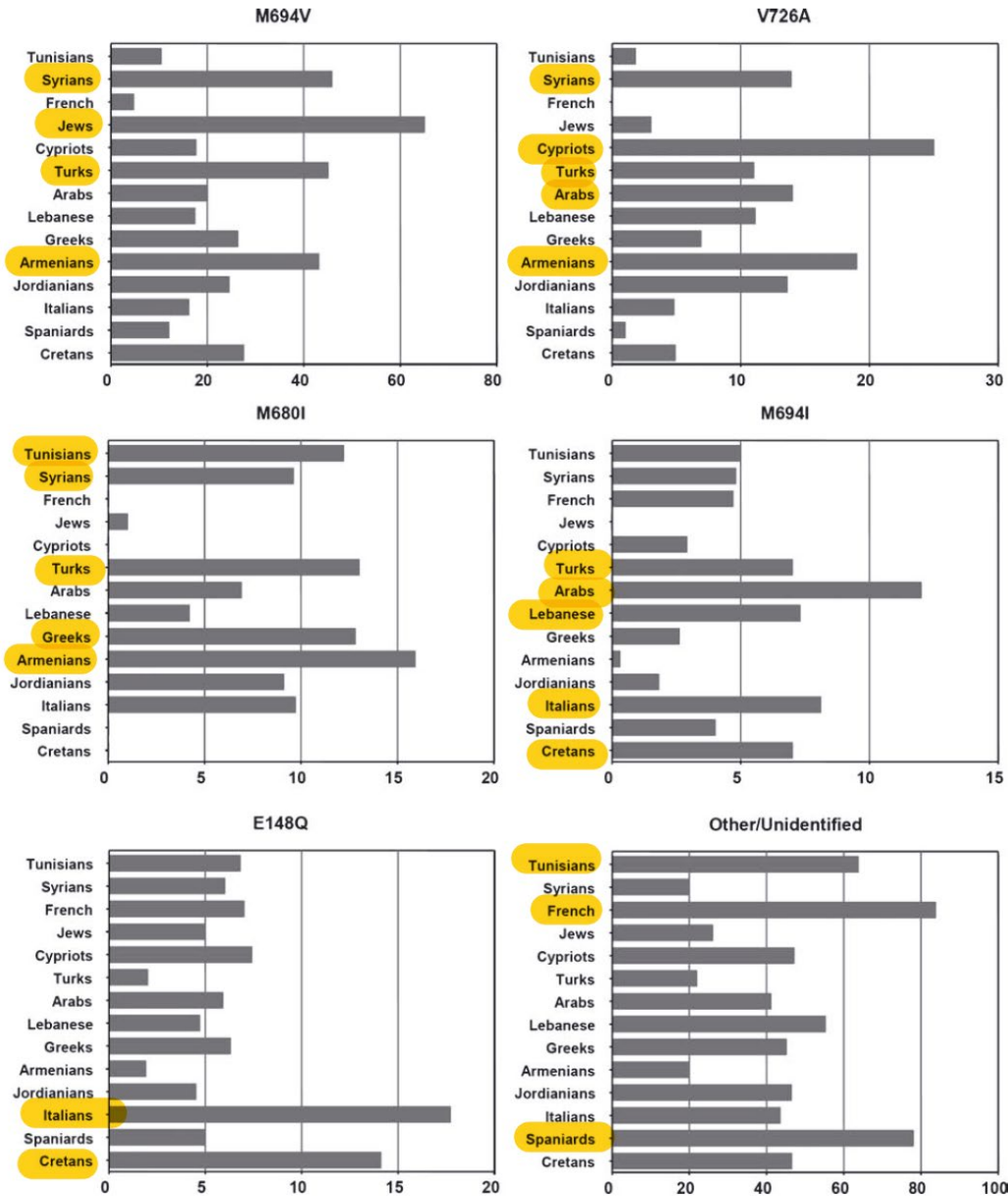


Figure 1 Distribution of the 5 most common *MEFV* mutation frequencies in the 14 populations studied.

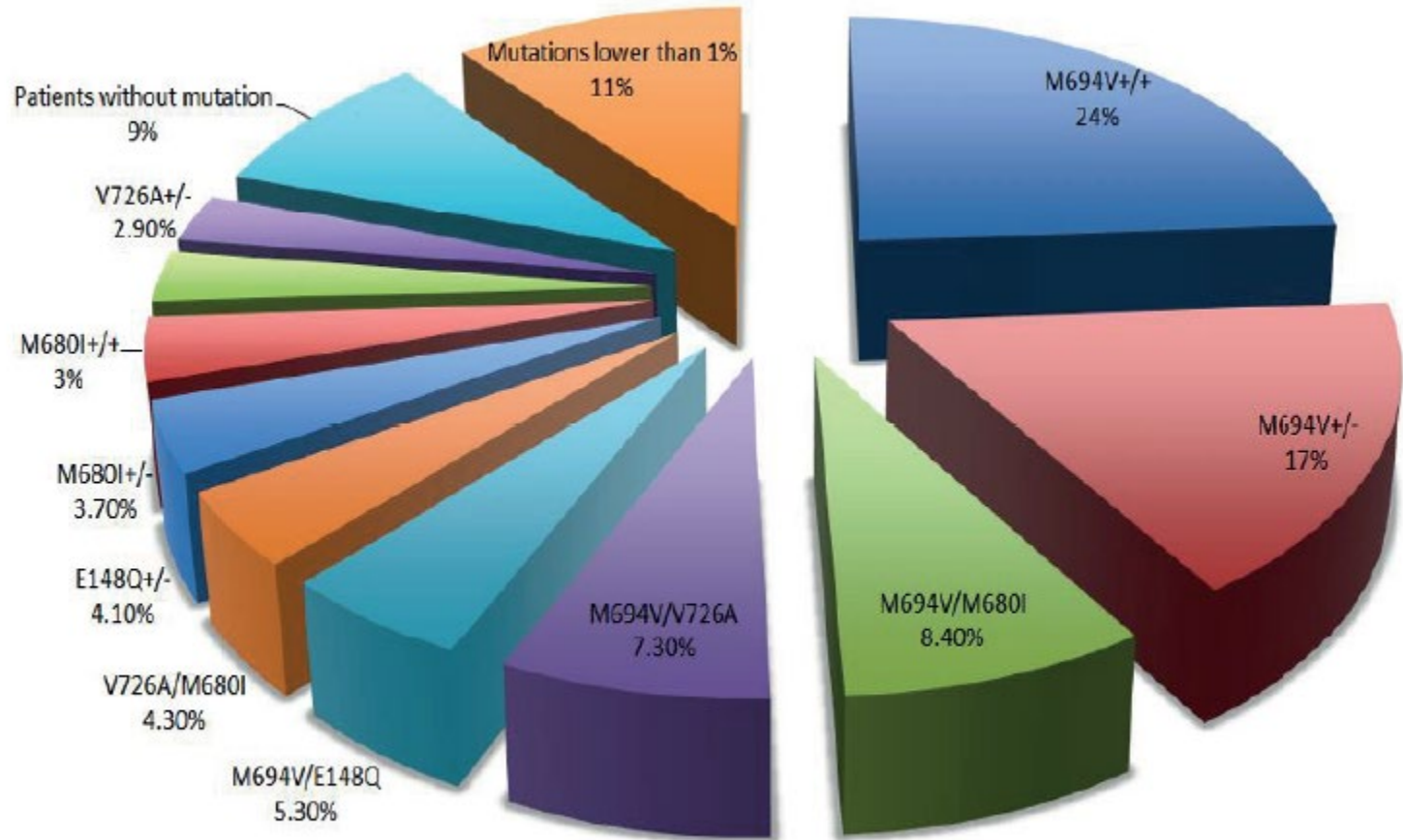


Figure. Frequency of MEFV mutations.

Yaşar Bilge, Turk J Med Sci 2019.

Fenotip-Genotip İlişkisi

- Hastalığın şiddeti hastalar arasında ve etnik gruplarda farklılıklar göstermektedir.
 - Atak sıklığı
 - Klinik özellikler
 - Amiloidoz varlığı

- M694V homozigot olmak...
 - Ağır hastalık ile ilişkili
 - Artrit
 - ELE
 - Amiloidozis
 - Erken hastalık başlangıcı

Ozturk C, Clin Rheumatol 2012.

Matit H, Eur J Med Genet 2006.

Kasifoglu T, Rheumatology (Oxford) 2014.

- Mutant iki alleli taşıyan (homozigot ya da compaund heterozigot) özellikle M694V ya da exon 10 da 680-690 pozisyonundaki mutasyonlar daha ağır hastalık riskine neden olmaktadır.

Giaglis S, Clin Genet 2007.

- **E148Q....**

- Exon 2 de yer alan MEFV genindeki en sık rastlanan varyantlardandır.
- Patojenik rolü belirsizdir.
- Polimorfizm?
- Patojenik varyantlarla olan birlikteliği?

Exon 2: Is it the good police in familial mediterranean fever?

Table 1. The detailed list of mutations by groups

<i>MEFV</i> mutations	Group 1 (n=82), (n, %)
E148Q homozygous	1 (1.2)
E148Q heterozygous	71 (86.6)
E148Q/R202Q	1 (1.2)
R202Q heterozygous	9 (11)
	Group 2 (n=1304), (n, %)
M694V homozygous	414 (31.7)
M694V heterozygous	293 (22.5)
M694V compound heterozygous	293 (22.5)
Non-M694V homozygous	80 (6.1)
Non-M694V heterozygous	127 (9.8)
Non-M694V compound heterozygous	97 (7.4)
	Group 3 (n=140), (n, %)
E148Q/M694V	93 (66.4)
E148Q/Non-M694V	35 (25)
R202Q/M694V	12 (8.6)

Yasar Bilge S, Eur J Rheumatol 2019

Mutasyonsuz ve Heterozigot hastalar..

- Klinik doğrulanmış hastaların yaklaşık %10-20'de mutasyon saptanamamıştır
- Yine %25'de sadece 1 MEFV mutasyonu saptanmıştır.
 - Diğer modifiye edici genler
 - Epigenetik etkenler
 - Çevresel etkenler

Diğer Genetik Faktörler

- Aynı genotipe sahip bireylerde farklı kliniklerin görülmesi bazı genlerin ifadesini etkileyen diğer olası genetik faktörlerin diğer olası genetik faktörlerin varlığını düşündürmektedir.

Touitou I, Arthrtitis Rheum 2001.
Bakkaloglu A, J Rheumatol 2004.
Cazeneuve C, Am J Hum Genet 2000.
Kirectepe AK, BMC Med Genet 2011.
Sonmez HE, J Inflamm Res 2016.

- Major Histocompatibility Complex Class I chain-related gene A -MICA
- Serum Amyloid A (SAA) gen polimorfizmi
- Histon modifikasyonu
- Metilasyon
- MikroRNA
- Mikrobiyota

- 5 sık MICA alleli için değerlendirilmiş 151 hasta ve aile bireyinde
 - A-9 alleli M694V homozigot hastalarda erken başlangıçla ilişkili (OR:2.3)
 - A-4 alleli atak sıklığının az olması ile ilişkili (OR:0.16)

Touitou I, Arthrtitis Rheum 2001.

- Ermeni hastalarda ve ailelerinde SAA alfa homozigot genotipin diğer genotiplere oranla renal amiloidoz riskini 7 kat artırdığı bildirilmiştir.
- Türklerde yapılan bir çalışmada ise SAA1a/a genotipinin amiolodoz riskini artıran genetik faktörlerden olduğu saptanmıştır.

Cazeneuve C, Am J Hum Genet 2000
Bakkaloglu A, J Rheumatol 2004



Gatineau Park, CA Sep 2018

Teşekkür Ederim