Archive of SID

پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی،درمانی شهید بهشتی
سال ۲۸، شماره ۴، صفحات ۳۱۵ تا ۳۲۰ (زمستان ۸۳)

Original Article

بررسی موتاسیونهای ژن MEFV در بیماران مبتلا به تب مدیترانه ای فامیلی در ایران

دکتر سید جواد میرحسنی مقدم*، دکتر محمدرضا زالی*، فرناز تقی زاده*،
دکتر نسترن نوروزی*، اکرم نریمانی*، سروین پیمان*، دکتر فرامرز درخشان**

* مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
** گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *تب مدیترانه ای فامیلی (FMF) یک بیماری اتوزومال مغلوب می باشد که مشخصه آن دوره های کوتاه التهاب در غشاهای سروزی است. این بیماری در جمعیت مدیترانه غربی بیشترین شیوع را دارد. ژن MEFV تنها ژنی می باشد که تاکنون در ارتباط با این بیماری شناخته شده است. مطالعات انجام شده نشان داده است که ۶٪ از یهودیان ایرانی ساکن اسرائیل حامل جهش در ژن MEFV می باشند. در این مطالعه سه جهش شناخته شده این ژن در بیماران ایران مورد بررسی قرار گرفته است.*

مواد و روشها: *علاوه بر ۳۰ بیمار با معیارهای ورود انتخاب شده ۳۰ کنترل سالم نیز مورد مطالعه قرار گرفتند. جهت نشان دادن جهشهای M694V, M680I ,V726I دربیماران، DNA ژنومی از لنفوسیتهای خون محیطی استخراج شد و با استفاده از روش amplification refractory mutation system (ARMS-PCR) مورد مطالعه قرار گرفت.*

یافته ها: *در بین بیماران تب و درد شکمی دوره ای متناوب از شایعترین تظاهرات بالینی بود. در بین ۳۰ بیمار مورد مطالعه با معیارهای ورود انتخاب شده ۹بیمار (۳۰٪) برای جهش M694V (۲هموزیگوت، ۶ هتروزیگوت و یک هتروزیگوت مرکب)، ۴بیمار (۱۳/۳٪) برای جهش M680I (۱ هموزیگوت، ۲ هتروزیگوت و ۱ هتروزیگوت مرکب) و ۱بیمار (۳/۳٪) برای جهش V726I مثبت بودند. تمامی نمونه های کنترل برای سه جهش مورد بررسی منفی بودند.*

نتیجه گیری: *همانند گروههای نژادی دیگر جهشM694V شایعترین جهشی بود که در ژن MEFV در بیماران ایرانی مشاهده شد، ولی فرکانس آن در بیماران ایرانی کمتر بود. نتیجتا آنالیز کامل جهشهای این ژن در تمامی بیماران خصوصا بیمارانی که جهشی در آنها مشاهده نشده است را پیشنهاد می کنیم.*

واژگان کلیدی: *تب مدیترانه ای فامیلی، جهش.*

مقدمه

تب مدیترانه ای فامیلی[1] (FMF) یک بیماری اتوزومال مغلوب می باشد که از علائم آن حملات راجعه تب و پلی سروزیت است. این بیماری افرادی با ریشه مدیترانه ای و بطور عمده یهودیان سفاردیک، ارمنی ها، اعراب و نژاد ترک را تحت تاثیر قرار می دهد (۴-۱). شیوع این بیماری در حدود ۱ در ۲۶۰۰ در نژاد عرب و ۱ در ۲۷۰۰ در اسرائیل می باشد (۵). علائم ماژور بیماری شامل پریتونیت، پلوریت (یکطرفه) یا پریکاردیت، منوآرتریت (لگن، زانو، مچ) و تب است که در صورت همراهی با یک سری از علائم می تواند پیشنهاد کننده بیماری باشد (جدول ۱) (۶). ژن MEFV[2] روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۶ در موقعیت 16p13.3 قرار دارد (۸-۶). سه

[1] Familial Mediterranean fever

[2] Marenostrin-encoding fever gene

www.SID.ir

Archive of SID

جهش اشتباهی[3] بنامهای M694V، M680I و V726A در اگزون ۱۰ این ژن در عده زیادی از بیماران مبتلا مشاهده شده است (جدول۲). شیوع این جهشها در جمعیتهای مختلف متفاوت است و هرکدام از این جهشها در نژاد خاصی شایعتر است (۹-۶). جهش M694V در یهودیان sepheradic، جهش M680I در ارمنی ها و جهش V726A در ارمنی ها، یهودیان عراقی و معدودی از یهودیان اشکنازی شایعتر است (۶).

جدول ۱- معیارهای ورود بیماران FMF *

معیارهای ماژور

حمله های تیپیک (حداقل سه حمله مشابه، درجه حرارت مقعدی حداقل ۳۸°C، حمله هایی که بین ۱۲ ساعت تا سه روز بطول انجامد)

۱- پریتونیت، ۲- پلوریت (یکطرفه) یا پریکاردیت، ۳- منوآرتریت (لگن، زانو، مچ) و ۴- تب به تنهایی

معیارهای مینور:

۱تا ۳ حمله های ناقص (حمله های تیپیک با یک یا دو مورد از موارد استثناء زیر: ۱- حرارت بدن کمتر از۳۸°C، ۲- حمله هائیکه ۶ تا ۱۲ ساعت یا ۳ تا ۷ روز به طول انجامد، ۳- هیچ علامتی از پریتونیت در طی حمله های شکمی وجود نداشته باشد، ۴- درد موضعی شکمی، ۵- آرتریت در مفاصلی به غیر از لگن، زانو یا مچ) که یک یا دو ناحیه از نواحی زیر را درگیر نماید:

۱- شکم، ۲- قفسه سینه، ۳- مفصل، ۴- درد فعالیتی پا و ۵- پاسخ مناسب به کلشی سین

معیارهای کمکی:

۱- سابقه فامیلی FMF، ۲- منشا نژادی متناسب، ۳- سن کمتر از ۲۰ سال در شروع بیماری، ۴ تا ۷ اشکال حمله؛ ۴- نیاز شدید به استراحت، ۵- بهبود خودبخودی، ۶- دوره های بدون علامت، ۷- پاسخ التهابی گذرا، با حداقل یک نتیجه غیر معمول تست شمارش گلبولهای سفید، میزان سدیمانتاسیون گلبولهای قرمز، میزان سرمی آمیلوئید A و فیبرینوژن، ۸- پروتئینوری یا هماچوری دوره ای، ۹- لاپاراتومی غیر تشخیصی، ۱۰- خویشاوندی والدین

* برای تشخیص بیماران حداقل یک معیار ماژور و یا دو معیار مینور و یا یک معیار مینور بعلاوه ۵ معیار کمکی، و یا یک معیار مینور بعلاوه ۴ مورد از ۵ مورد اول معیارهای کمکی لازم است

جدول ۲- توضیح جهشهای مطالعه شده

جهش	توضیح
M680I	G ➔ C transition در نوکلئوتید شماره ۲۰۴۰ که منجر به جایگزینی متیونین با ایزولوسین می شود
M694V	A ➔ G transition در نوکلئوتید شماره ۲۰۸۰ که منجر به جایگزینی متیونین با والین می شود
V726A	T ➔ C transition در نوکلئوتید ۲۱۷۷ که منجر به جایگزینی والین با آلانین می شود

[3] missense

بدلیل وجود تظاهرات بالینی غیر اختصاصی و عدم وجود تست دقیق تشخیصی، بیماران FMF لازم است مورد بررسیهای گسترده، مانند لاپاراتومی تجسسی قرار گیرند. از این رو کلون کردن ژن بیماری از نظر بالینی اهمیت زیادی دارد چرا که نشان دادن جهش در ژن MEFV می تواند وسیله ای برای تشخیص نهایی بیماری FMF باشد. تشخیص ملکولی بیماری FMF یک روش غیر تهاجمی، حساس، اختصاصی و کم هزینه برای تشخیص دقیق بیماران مبتلا قبل از بروز کامل علائم بالینی می باشد. بعلاوه استفاده از تستهای ژنتیک ملکولی امکان شناسایی افرادی از خانواده که در معرض بروز بیماری قراردارند ولی علائم بالینی در آنها بطور کامل بروز نکرده را فراهم می کند. علاوه بر این با استفاده از این روش امکان شناسایی افراد در معرض خطر به منظور شروع درمان با کلشی سین فراهم می شود بدین ترتیب ناتوانی حاصل از بیماری در فرد به حداقل خواهد رسید.

با توجه به افزایش تعداد مبتلایان به بیماری FMF و وجود نژادهای ترک، عرب و ارمنی در ایران و عدم وجود اطلاعات در مورد شایعترین جهشهای ژن MEFV، بیماران با تشخیص بالینی FMF برای سه جهش شایع M694V، M680I و V726I مورد مطالعه قرار گرفتند.

مواد و روشها

در این مطالعه ۳۰ بیمار منطبق بر معیارهای بالینی (۶) انتخاب شدند. همچنین ۳۰ کنترل سالم مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران توسط پزشکانی که در جریان انجام طرح تحقیقاتی قرار داشتند به این مرکز ارجاع شدند. اطلاعاتی مانند تاریخ تولد، نژاد، جنس، تشخیص قبلی بیماری، علائم اولیه و سابقه فامیلی مثبت در مورد هر یک از آنها جمع آوری شد و از بیماران نمونه خون محیطی گرفته شد. اطلاعات لازم در مورد مراحل کار در اختیار بیماران قرار گرفت و رضایتنامه کتبی از هر یک از بیماران گرفته شد.

روشهای آزمایشگاهی: مقدار ۱۰ سی سی خون محیطی بیمار در لوله فالکون حاوی EDTA بعنوان ماده ضدانعقاد جمع آوری شد. با استفاده از روش استاندارد salting out استخراج DNA ژنومی برای تمامی افراد مورد مطالعه صورت گرفت. سپس جهشهای M694V، M680I و V726A در ژن MEFV با استفاده از روش PCR-ARMS[4] مورد مطالعه قرار گرفت. جهت بررسی این جهشها قطعه ای از DNA ژنومی

[4] Amplification refractory mutation system

www.SID.ir

Archive of SID

توسط سه دسته پرایمر طبیعی و موتانت طراحی شده جهت بررسی ARMS تکثیر شد. این پرایمرها قادر به تکثیر DNA طبیعی یا DNA حاوی جهش برای هر یک از جهشهای مورد بررسی بودند. هر سری از این پرایمرها شامل ۳ الیگونوکلئوتید بودند و سکانس این پرایمرها برای بررسی هر جهش مطابق زیر بود (۱۰):

جهش *M680I*

5'-TTA GAC TTG GAA ACA AGT GGG AGA GGC TGC-3' (common),
5'-ATT ATC ACC ACC CAG TAG CCA TTC TCT GGC GAC AGA GCG-3' (mutant),
5'-ATT ATC ACC ACC CAG TAG CCA TTC TCT GGC GAC AGA GCC-3' (normal)

جهش *M694V*

5'-TGA CAG CTG TAT CAT TGT TCT GGG CTC TCC G-3' (common),
5'-TCG GGG GAA CGC TGG ACG CCT GGT ACT CAT-TTT CCT TCC C-3' (mutant),
5'-TCG GGG GAA CGC TGG ACG CCT GGT ACT CAT TTT CCT TCC T-3' (normal)

جهش *V726A*

5'-TGG AGG TTG GAG ACA AGA CAG CAT GGA TCC-3' (common),
5'-TGG GAT CTG GCT GTC ACA TTG TAA AAG GAG ATG CTT CCT G-3' (mutant),
5'-TGG GAT CTG GCT GTC ACA TTG TAA AAG GAG ATG CTT CCT A-3' (normal)

پرایمرهای فوق از شرکت MWG خریداری شدند. هر کدام از نمونه ها برای سه جهش مورد بررسی قرار گرفتند. PCR در حجم نهایی ۲۰μL شامل ۱۰۰ng از DNA ژنومی، ۰/۰۵U از آنزیم Taq DNA polymerase (Fermentas, Lot: TP7910) و بافر مربوط به این آنزیم که حاوی $MgCl_2$ 1/5mmol بود و مقدار ۰/۲mmol از dNTP mix (Fermentas, Lot: 9101) بعلاوه ۱pmol از هر یک از پرایمرها انجام گرفت. برنامه PCR مورد استفاده مطابق زیر بود:

دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۴ درجه سانتیگراد به مدت ۹ دقیقه، سپس ۳۵ سیکل دناتوراسیون در دمای ۹۴ درجه سانتیگراد به مدت ۱۰ ثانیه، آنگاه annealing به مدت ۱۰ ثانیه در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد، extension به مدت ۳۰ ثانیه در دمای ۷۲ درجه سانتیگرادو در نهایت extension در دمای ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۱۰ دقیقه (۹).

محصولات PCR روی ژل ۱/۵٪ آگارز با ولتاژ ۷۰ ولت الکتروفورز شد و جهت مشاهده قطعات از اتیدیوم بروماید جهت رنگ آمیزی ژل استفاده شد.

یافته‌ها

از ۳۰ بیماری که مورد مطالعه قرار گرفتند ۱۷ نفر (۵۶/۷٪) مذکر بودند. متوسط سن مردان ۲۹/۲ سال و محدوده سنی آنها بین ۴ تا ۵۶ سال بود. متوسط سن زنان ۲۸ سال و محدوده سنی آنها بین ۳ تا ۵۰ سال بود. سن بیش از ۵۰٪ از بیماران (۱۷ بیمار) زیر ۳۰ سال بود. در این مطالعه بیشترین فراوانی جهش در نژاد ترک و تب و درد شکمی دوره ای متناوب فراوانترین تظاهر بالینی بود که در بین بیماران مشاهده شد.

در تمامی ۳۰ بیماری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند تشخیص بالینی بیماری صورت گرفت. ۱۴ نفر از این بیماران (۴۶/۶٪) یک یا دو موتاسیون را در این بررسی نشان دادند. ۹ نفر (۳۰٪) از این بیماران برای جهش M694V مثبت بودند که در بین آنها ۲ نفر هموزیگوت، ۶ نفر هتروزیگوت و یک نفر هتروزیگوت مرکب (جهش M694V و M680I) بودند. همچنین ۴نفر(۱۳/۳٪) از بیماران برای جهش M680I مثبت بودند که از این تعداد ۱ نفر بصورت هموزیگوت، ۲ نفر بصورت هتروزیگوت و یک بیمار بصورت هتروزیگوت مرکب (جهش M694V و M680I) جهش را نشان دادند. از این تعداد بیمار، ۱ نفر (۳/۳٪) جهش V726A را حمل می کرد. در ۱۶ نفر از بیماران هیچگونه جهشی در این سه نقطه مشاهده نشد (جدول ۳) در حالیکه این بیماران تابلوی بالینی بیماری FMF را نشان می دادند و به درمان بخوبی پاسخ می دادند. تمامی نمونه های کنترل که مورد بررسی قرار گرفتند برای این سه جهش منفی بودند.

جدول ۳- توزیع ۳ جهش شایع MEFV در بین بیماران مبتلا به تب مدیترانه ای فامیلی در ایران

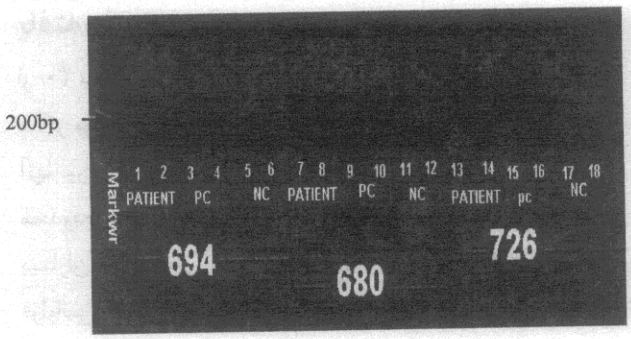
نوع جهش	تعداد کل	هتروزیگوت مرکب	هتروزیگوت	هموزیگوت
M694V	۹(۳۰)*	۱†	۶	۲
M680I	۴(۱۳/۳)	۱†	۲	۱
V726A	۱(۳/۳)	-	-	۱

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد است. † جهش M694V و M608I

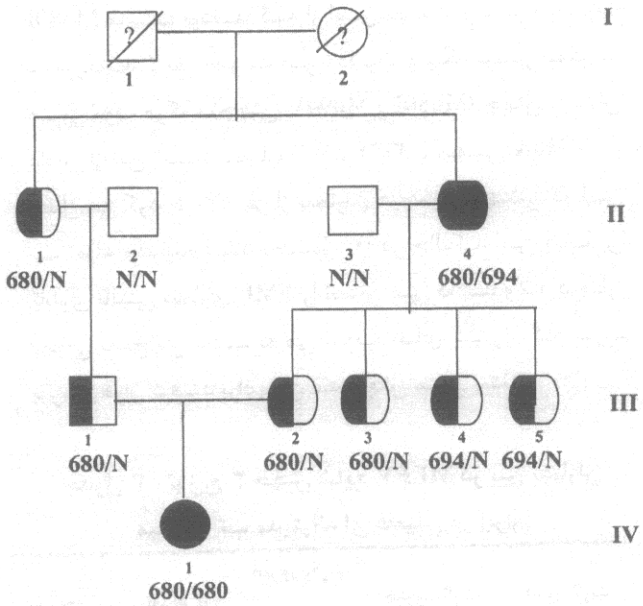
نتایج بررسیهای ARMS در بیماران ایرانی در شکل ۱ نشان داده شده است. همچنین نتایج بررسی انجام شده در یک خانواده ایرانی با یک فرزند هموزیگوت برای جهش M680I را در شکل ۲ مشاهده می کنید.

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۱- بررسی ARMS برای سه جهش M694V M680I و V726I در بیماران FMF . این بیمار برای جهش M680I هتروزیگوت می باشد. ردیف ۱ الی ۶ محصولات PCR برای 694C/N (1,3,5) و694C/M (2,4,6) برای بیمار و کنترل مثبت (/PC) و کنترل منفی می باشد. ردیفهای ۷ الی ۱۲ مطالعه مشابه برای جهش M680I و ردیفهای ۱۳ الی ۱۸ مطالعه مشابه برای جهش V726I می باشد. (C/N*: Common and Normal primers و C/M*: Common and Mutant primers)



شکل ۲- شجره نامه یک خانواده ایرانی با یک فرزند هموزیگوت برای جهش M680I . II-1 هتروزیگوت برای جهش M680I و II-4 برای جهشهای M680I و M694V هتروزیگوت مرکب می باشد. III-1 و III-2 هتروزیگوت برای جهش M680I می باشند که حاصل ازدواج آنها دختری هموزیگوت برای جهش M680I است

بحث

بیماری FMF شایعترین سندرم تب دوره ای است که بیش از ۱۰۰۰۰ نفر در جهان از آن رنج می برند (۱۰). در بیشتر بیماران علائم بیماری در زمان کودکی یا جوانی ظاهر می شود و در بیش از ۸۰٪ از بیماران حمله های بیماری قبل از ۲۰ سالگی بروز می کند (۶). نسبت مردان به زنان مبتلا در حدود ۲-۱/۵ به ۱ گزارش شده که نشان دهنده این احتمال است که نفوذ بیماری در زنان کمتر از مردان باشد (۶). این نسبت در بررسی ما ۱/۳ به ۱ بود. این بیماری غالبا افراد با ریشه مدیترانه ای شامل یهودیان سفاردیک، اعراب، نژاد ترک و ارمنی را تحت تاثیر قرار می دهد (۱۰). با در نظر گرفتن اطلاعات موجود ۵۰٪ بیماران از یهودیان سفاردیک، ۲۰٪ ارمنی، ۲۰٪ ترک یا عرب و بقیه که ۱۰٪ کل را تشکیل می دهند از ایتالیا، یونان و یهودیان اشکنازی و بندرت از نژادهای اروپای شمالی هستند (۵) در حالی که در این مطالعه بیشترین گروهی که مورد مطالعه قرار گرفتند از نژاد ترک بودند. در مطالعاتی که تاکنون صورت گرفته است در حدود ۵۰٪ ازکل بیماران سابقه فامیلی بیماری را نشان داده اند (۵). در این مطالعه در ۱۰٪ بیماران سابقه فامیلی مثبت وجود داشت که می تواند علت آن حجم کم نمونه در این مطالعه باشد.

بیماری بطور عمده با علائم تب، درد شکم و یا آرتریت مشخص می شود. تعدادی از بیماران از حمله های پلوریت، حمله شبیه به باد سرخ، اورکیت و پانکراتیت رنج می برند (۱۱). در مطالعه ما تب همراه با درد شکمی متناوب دوره ای از شایعترین تظاهرات بالینی بودند. قبل از درمان با کلشی سین، آمیلوئیدوز ناشی از FMF یک دلیل شایع نارسایی کلیه و مرگ در بیماران جوان بود (۱۱). ما فقط در یک بیمار آمیلوئیدوز مشاهده کردیم.

تاکنون هیچ مارکر بیولوژیک که از نظر بالینی برای تشخیص بیماری FMF ارزش داشته باشد، شناخته نشده است. کمبود پروتئاز خاصی که بطور معمول در مایع سروزال وجود دارد در بیماران مشاهده شده است که می تواند باعث غیر فعال شدن اینترلوکین ۸ و فاکتور مهار کننده کمپلمان 5a گردد اما تست اندازه گیری این پروتئاز تاکنون فقط در تحقیقات مورد استفاده قرار گرفته است (۱۰).

همانطور که اشاره شد ژنMEFV روی بازوی بلند کروموزوم ۱۶ در موقعیت 16p13.3 قرار دارد وجهشهای مشاهده شده در این ژن در نژاد ترک و یهودیان شمال آفریقا شایعتر است

www.SID.ir

Archive of SID

(۱۲). میزان ناقلین بیماری در ارمنی ها ۱ به ۷، در یهودیان شمال آفریقا ۱ به ۶، در یهودیان عراقی ۱ به ۱۳/۳ و در یهودیان اشکنازی ۱ به ۱۲ گزارش شده است. ۶٪ از یهودیان ایران (۱۳) و ۲۱٪ از یهودیان موروکان (۱۴) مقیم اسرائیل ناقل جهش در این ژن هستند.

حداقل ۲۸ جهش مختلف در ژن MEFV توضیح داده شده است که اکثر آنها در اگزون ۱۰ بوده است. سه جهش اشتباهی شایع در این بیماری جهشهای M694V (۶۷-۲۰٪)، V726A (۳۵-۷٪) و جهش M680I (۲۸-۶٪) می باشند (۱۵). شیوع این جهشها در جمعیتهای مختلف متفاوت است.

پروتئین کد شده توسط ژن MEFV مارنوسترین (marenostrin) یا پیرین، ۷۸۱ اسید آمینه دارد. این ژن در سلولهای میلوئید بیان می شود و بیان آن در حین تمایز میلوئیدها up-regulated می شود. واسطه های التهابی مانند اینترفرون g و فاکتور نکروز تومور نیز در این فرآیند موثر هستند. عملکرد دقیق پیرین تاکنون مشخص نشده است. این پروتئین بطور عمده در سیتوپلاسم نوتروفیلهای بالغ و مونوسیتها بیان می شود و بنظر می آید که التهاب به واسطه نوتروفیل را تنظیم می کند (۱۰).

بنظر می آید که تظاهرات فنوتیپی جهش M694V شدیدتر از جهش V726A است که در مطالعه ما نیز چنین حالتی مشاهده شد. جهش M694V در این مطالعه شایعترین جهش بود. این جهش بطور عمده یهودیان شمال آفریقا و نژاد ترک را تحت تاثیر قرار می دهد. بنظر می رسد که این بیماران حمله های جدی تر دارند و شیوع آمیلوئیدوزیس در آنها بیشتر است (۱۰). از طرف دیگر یهودیان اشکنازی، Druze و ارمنی ها که بطور عمده جهش V726A را حمل می کنند علائم خفیف تری از بیماری از جمله میزان کمتری آمیلوئیدوزیس را نشان می دهند. ارتباط مستقیم بین نوع جهش و میزان سخت بودن علائم بیماری در آفریقای شمالی و یهودیان عراقی گزارش شده است. در دو بیمار هموزیگوت بررسی شده بیمار حامل جهش M694V علائم بیماری شدیدتری از بیمار هموزیگوت برای جهش M680I را نشان می داد.

طبق بررسیهای انجام شده شایعترین جهش در بیماران اردنی M694V، V726A و M680I به ترتیب با فراوانی آللی ۲۰٪، ۱۴٪ و ۹/۵٪ می باشد (۱۵) که با نتایجی که در این مطالعه بدست آمده است، متفاوت می باشد. توزیع جهشهای M694V، V726A و M680I در افراد سالم نژاد ترک به ترتیب ۳۰٪، ۵٪ و ۲٪ می باشد (۵) در حالیکه در این مطالعه جهشی در گروه کنترل مشاهده نشد.

جهش M694V شایعترین جهش مشاهده شده در بیماران FMF در ایران است اما فراوانی آن از یهودیان، شمال آفریقا و نژاد ترک کمتر است (۱۰). شناسایی جهشهای شایع ژن MEFV یک تست ملکولی قابل دسترسی، غیرتهاجمی و حساس برای تشخیص دقیق این بیماری می باشد که می تواند کمک بزرگی برای مشاوره پزشکی، ژنتیک و درمان بالینی بیماران FMF و خانواده های آنها باشد.

ما بررسی کامل جهشهای ژن MEFV را در تمامی نمونه های بیمار مورد مطالعه و خصوصا در بیمارانی که هیچ یک از این سه جهش در آنها مشاهده نشده است را پیشنهاد می کنیم.

REFERENCES

1. Kastner DL. Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. Hosp Pract 1998; 33(4): 131-4, 139-40, 143-6.

2. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae JJ, et al. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. Am J Hum Genet 1999; 64(4): 949-62.

3. Centola M, Aksentijevich I, Kastner DL. The hereditary periodic fever syndromes: molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. Hum Mol Genet 1998; 7(10): 1581-8.

4. Booth DR, Gillmore JD, Lachmann HJ, Booth SE, Bybee A, Soyturk M, et al. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. QJM 2000; 93(4): 217-21.

5. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. Eur J Hum Genet 2001; 9(7): 553-5.

6. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. Medicine 1998; 77(4): 268-97.

7. Mulley JC. The genetic basis for periodic fever. Am J Hum Genet 1999; 64(4): 939-42.

www.SID.ir

Archive of SID

8. Simon A, Cuisset L, Vincent MF, van Der Velde-Visser SD, Delpech M, van Der Meer JW, et al. Molecular analysis of the mevalonate kinase gene in a cohort of patients with the hyper-igd and periodic fever syndrome: its application as a diagnostic tool. Ann Intern Med 2001; 135(5): 338-43.

9. Eisenberg S, Aksentijevich I, Deng Z, Kastner DL, Matzner Y. Diagnosis of familial mediterranean fever by a molecular genetics method. Ann Intern Med 1998; 129(7): 539-42.

10. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. N Engl J Med 2001; 345(24): 1748-57.

11. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet 1998; 351(9103): 659-64.

12. Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. Pediatrics 1999; 103(5): e70.

13. Stoffman N, Magal N, Shohat T, Lotan R, Koman S, Oron A, et al. Higher than expected carrier rates for familial Mediterranean fever in various Jewish ethnic groups. Eur J Hum Genet 2000; 8(4): 307-10.

14. Kogan A, Shinar Y, Lidar M, Revivo A, Langevitz P, Padeh S, et al. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. Am J Med Genet 2001; 102(3): 272-6.

15. Medlej-Hashim M, Rawashdeh M, Chouery E, Mansour I, Delague V, Lefranc G, et al. Genetic screening of fourteen mutations in Jordanian familial Mediterranean fever patients. Hum Mutat 2000; 15(4): 384.

www.SID.ir