

## بررسی رابطه‌ی علایم بالینی با تغییرات ژنی در بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی: ارزیابی جهش‌های E148Q و M694V

دکتر ماندانا رفیعی<sup>۱</sup>، دکتر مرتضی جبارپوربنیادی<sup>۲</sup>، دکتر کاظم سخا<sup>۳</sup>، امیر صمدی افشار<sup>۴</sup>، محسن اسماعیلی<sup>۵</sup>

نویسنده‌ی مسئول: تبریز، مرکز تحقیقات گوارش و بیماری‌های کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز mrafeey@yahoo.com

دریافت: ۸۷/۱/۱۸ پذیرش: ۸۷/۶/۲۶

### چکیده

زمینه و هدف: تب مدیترانه‌ای فامیلی یک بیماری ژنتیکی با توارث اتوزومی مغلوب می‌باشد که به طور شایعی در نژادهای مدیترانه‌ای دیده می‌شود. این بیماری با دوره‌های خودمحدود تب و پلی‌سروریت راجعه تظاهر می‌یابد. در سال‌های اخیر گزارشی مبنی بر شیوع این بیماری در ایران به ویژه در شمال غرب کشور وجود دارد. شایع‌ترین ژنوتیپ‌های گزارش شده در ایران M694V و E148Q می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی علایم بالینی بیماران مبتلا به این بیماری با جهش‌های فوق می‌باشد.

روش بررسی: مطالعه در فاصله‌ی بین دی ماه ۸۵ تا دی ماه ۸۶ به صورت توصیفی-تحلیلی مقطعی انجام گرفت. ۷۱ بیمار زیر ۱۸ سال پس از تشخیص بالینی بر اساس معیارهای موجود در مرکز آموزشی، درمانی کودکان تبریز، جهت تعیین موتاسیون به آزمایشگاه ژنتیک ارجاع شدند و از روش‌های ARMS-PCR و PCR-RFLP برای تعیین جهش استفاده شد. در مجموع ۴۵ بیمار جهش شناخته شده داشته و از این بین ۴۱ بیمار دارای جهش E148Q و M694V بودند که جهت بررسی تظاهرات مختلف بالینی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: موتاسیون E148Q در ۳۵/۵ درصد و M694V در ۵۵/۷ درصد بیماران وجود داشت. بیماران هموزیگوت برای M694V سن شروع بیماری پایین‌تر، طول حملات و میزان سابقه‌ی فامیلی مثبت بیشتر و عوارض بیشتری را دارا بودند. شیوع برخی از تظاهرات بالینی نیز در بیماران مورد بررسی ما با دیگر نژادها متفاوت می‌باشد.

نتیجه‌گیری: در بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی، جهش M694V به خصوص در فرم هموزیگوت آن با فرم شدیدتر بیماری و عوارض بیشتری همراه است.

واژگان کلیدی: تب مدیترانه‌ای فامیلی، ایران، تظاهرات، رابطه‌ی ژنوتیپ- فنوتیپ

### مقدمه

بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی خودمحدود تب و دردهای پلی‌سروری راجعه تظاهر می‌یابد. تب مدیترانه‌ای فامیلی بیماری است که بیشتر ارگان‌های بدن را می‌تواند به صورت راجعه

بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی (Familial Mediterranean Fever [FMF]) یک بیماری اتوزومال مغلوب می‌باشد که با دوره‌های

۲- متخصص ژنتیک ملکولی، دانشیار دانشگاه تبریز

۴- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۱- فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد اطفال، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- متخصص بیماری‌های اطفال، استاد دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۵- کارشناس ارشد ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

انجام گرفته قبلی دو جهش M694V و E148Q شایع‌ترین ژنوتیپ‌های شناخته شده در ایران می‌باشد (۳،۷). هدف از این مطالعه بررسی علائم بالینی بیماران مبتلا به بیماری FMF با جهش‌های M694V و E148Q می‌باشد.

### روش بررسی

در یک مطالعه‌ی توصیفی تحلیلی-مقطعی، در فاصله‌ی بین دی‌ماه ۱۳۸۵ تا دی‌ماه ۱۳۸۶، ۷۱ بیمار با سن کم‌تر از ۱۸ سال که توسط متخصصین کودکان مرکز آموزشی-درمانی کودکان تبریز برای آنان تشخیص بالینی FMF مطرح شده بود، پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی جهت تعیین جهش به آزمایشگاه ژنتیک معرفی شدند. حجم نمونه با روش‌های آماری محاسبه شد و تنها افرادی جهت مطالعه انتخاب شدند که اولاً از نظر معیارهای بالینی، بیماری برای آن‌ها مطرح بود، ثانیاً حداقل در سه نسل گذشته‌ی کودک، باید تمام والدین آذری بوده و نژاد دیگری نداشته باشند که در این مورد، مینا پرسش از والدین در مورد نیاکانشان و محل سکونت و زبان آنان بود. برای تشخیص بالینی بیماران از معیارهای لیونه (۸) استفاده شد که در این معیار:

الف) حداقل یک معیار ماژور،

ب) حداقل ۲ معیار مینور یا

ج) ۱ معیار مینور به علاوه ۵ معیار حمایتی، برای تشخیص بالینی بیماران استفاده می‌شود. معیارهای ماژور مشتمل بر حملات تیبیک پلوریت، پریکاردیت، پریتونیت، مونوآرتريت (هیپ، زانو و آرنج) و پا تب به تنهایی است. معیارهای مینور هم شامل حملات ناکامل در یکی از مکان‌های زیر: شکم، سینه، مفاصل، پا و همچنین پاسخ مناسب به کلشی‌سین است. برای بررسی جهش‌های M654V بر روی اگزون ۱۰ و جهش E1118Q برای اگزون ۲، به ترتیب از روش‌های ARMS-PCR (Amplification-Refractory Mutation System -PCR) و

درگیر نماید که به صورت طیفی از علائم خفیف تا بیماری شدید و حتی کشنده (در صورت درگیری کلیوی و آمیلویدوزیس) دیده می‌شود. علائم بیماری می‌تواند به صورت اسهال، یبوست، تهوع، سردرد، علائم چشمی، دردهای مفصلی-عضلانی، علائم جلدی-مخاطی، ارگانومگالی و علائم دیگر مشاهده شود. این بیماری بیشتر افرادی با نژاد مدیترانه‌ای غربی از جمله یهودیان سفاردیک، ارمنه، ترک‌ها و اعراب را درگیر می‌نماید. در دیگر مناطق نیز گزارشاتی از این بیماری با شیوع پایین‌تر وجود دارد. مطالعات اخیر نیز شیوع نسبتاً بالایی از آن را در ایران نشان داده است (۳-۱). ژن کدکننده‌ی پروتئین مارنوستترین (پیرین)، به عنوان ژن مسئول این بیماری شناخته شده است. تا کنون بیش از ۸۰ موتاسیون در ارتباط با این بیماری شناخته شده که از این بین ۴ جهش در اگزون ۱۰ (M694V, M680I, M694I) و یک جهش در اگزون ۲ (E148Q) شایع‌ترین ژن‌های مسئول این بیماری هستند. بیماری FMF تظاهرات گسترده‌ای دارد که ارتباط برخی از این علائم و همچنین شدت بیماری با برخی ژنوتیپ‌های خاص شناخته شده است. از سوی دیگر در نژادهای مختلف نیز اختلافی در شیوع ژن‌ها و تظاهرات بالینی بیماری دیده می‌شود (۶-۴).

با توجه به افزایش تعداد مبتلایان به بیماری FMF و وجود نژادهای ترک، عرب و ارمنی در ایران و از سوی دیگر مجاورت با کشورهای دارای شیوع بالای FMF مانند ترکیه، ارمنستان و عراق و همچنین عدم وجود اطلاعات کافی در مورد این بیماری در کشورمان مطالعه‌ی بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد. در صورتی که در بیشتر کشورهای حاشیه‌ی مدیترانه مطالعات فوق سال‌ها قبل انجام گرفته است. تعیین جهش‌های شایع و علائم بالینی مرتبط می‌تواند راهنمایی برای تشخیص بالینی بهتر در بیماران مشکوک و هم چنین درمان آنان باشد. از سوی دیگر بر اساس مطالعات

## یافته‌ها

در جدول ۱ اطلاعات بیماران نشان داده شده است. ۲۶ نفر از بیماران مرد و ۱۹ نفر زن بوده (نسبت جنسی معادل ۱/۳۶) و تفاوت آماری معنی‌داری نیز وجود نداشت ( $P = ۰/۸$ ). محدوده‌ی سن شروع بیماری بین ۳ ماه تا ۱۶ سال قرار داشت و تفاوت آماری معنی‌داری نیز در بین گروه‌های ژنوتیپی مختلف وجود داشت ( $P = ۰/۰۲$ ). سن تشخیص بیماری نیز در محدوده‌ی ۱۵ ماه تا ۱۸ سال قرار داشت ( $P = ۰/۳$ ). سابقه‌ی فامیلی مثبت در ۲۰ درصد موارد دیده شد که به طور شایع‌تری در همراهی جهش M694V بود. سابقه‌ی جراحی شکم در ۷ بیمار (۱۵/۶ درصد) دیده شد. آپاندکتومی در ۴ بیمار (۵۷/۱ درصد جراحی‌های شکم)، هرنیورافی در ۲ بیمار (۲۸/۶ درصد) و جراحی به علت چسبندگی در یک بیمار (۱۴/۳ درصد)، جراحی‌های انجام گرفته در ناحیه‌ی شکم در این بیماران بود. طول حملات بیماری نیز در جدول ۱ نشان داده شده است ( $P = ۰/۵$ ). جدول ۲ نیز فراوانی ژنوتیپ‌ها را در بین بیماران نشان می‌دهد. در بین بیماران ۱۱ هموزیگوت (همگی هموزیگوت M694V) و ۱۰ هتروزیگوت ترکیبی وجود داشت. ۲۴ بیمار نیز تنها یک جهش شناخته شده داشتند. فراوانی جهش‌ها نیز در جدول ۳ نشان داده شده است. در جدول ۴ نیز نتایج یافته‌های بالینی بیماران در گروه‌های ژنوتیپی مختلف آورده شده است. درد شکم در تمام بیماران دیده شده است. از سوی دیگر آمپلوییدوزیس و زردی در بیماران ما دیده نشد. تمام بیماران هموزیگوت و همچنین ۹۲/۹ درصد بیماران هتروزیگوت برای M694V دوره‌های تب را در سیر بیماری ذکر می‌کردند ( $P = ۰/۰۰۳$ ). ۵ بیمار بزرگی طحال داشتند که از بین این بیماران هیچ‌کدام هتروزیگوت M694V و یا با موتاسیون E148Q نبودند. ۵ بیمار نیز آفت‌های دهانی را ذکر می‌کردند که این بیماران هیچ‌کدام دارای جهش E148Q و یا هموزیگوت M694V

PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) استفاده شد. در روش ARMS-PCR برای هر فرد دو واکنش یکی برای آل سالم و دومی برای آل جهش‌یافته انجام شد و قطعه‌ی مورد نظر به طول تقریبی ۲۰۰ جفت باز تکثیر شد (۳) برای انجام PCR در جمع نهایی ۲۵ میکرولیتر، از کلرید منیزیم ( $MgCl_2$ ) با غلظت نهایی ۱/۵ میلی‌مولار، بافر PCR با غلظت نهایی یک برابر، یک واحد آنزیم Taq پلیمرز، داکسی نوکلئیدتری فسفات (Deoxynucleotide triphosphate [dntp]) با غلظت نهایی ۰/۲ میلی‌مولار استفاده شد. افراد سالم فقط در واکنش آل سالم، افراد جهش‌یافته فقط در واکنش آل جهش‌یافته و افراد هتروزیگوت در هر دو واکنش تکثیر قطعه‌ی مورد نظر را خواهند داشت. محصولات PCR بر روی ژل آگاروز ۲ درصد الکتروفورز شده و اتیدیوم بروماید رنگ‌آمیزی شده و زیر اشعه‌ی ماوراءبنفش بررسی شدند (۳). در بررسی جهش E148Q، یک قطعه‌ی ۱۵۰ جفت بازی از اگزون ۲ با همان شرایط PCR قبلی (نظیر ARMS) تکثیر شد. سپس قطعه‌ی تکثیر یافته با آنزیم (محدودالثر) BSTNI به صورت شبانه (یا ۱۸ ساعت) هضم شد. آل سالم بدون برش باقی‌مانده و آل جهش‌یافته به دو قطعه‌ی تقریبی ۹۰،۶۰ جفت باز برش یافت (۳). آنزیم به کار رفته در این مطالعه پلی‌مواز TAQ بود. برای بررسی صحت تست نیز از کنترل‌های مثبت و منفی استفاده شد (۳). عقب‌ماندگی رشد (Failuer to Trive [FTT]) نیز موقعی اطلاق شد که میزان وزن برای سن کودک به زیر صدک ۵ در نمودارهای استاندارد سازمان بهداشت جهانی (WHO) سقوط کرده و یا ۲ صدک اصلی را در مدت کوتاهی قطع نماید (۱۰،۹). متغیرها به وسیله‌ی آزمون کای اسکوئر مورد مقایسه قرار گرفتند، هم‌چنین سن شروع بیماری، سن تشخیص و طول حملات به وسیله‌ی آزمون ANOVA مورد تحلیل قرار گرفت و P-value زیر ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

M694V/Unidentified با ۱۷/۸ درصد در رده‌های بعدی قرار داشتند. ژنوتیپ M694V/V726A نیز که در میان ارامنه شیوع دارد چهارمین ژنوتیپ در مطالعه‌ی حاضر بود (۶۷ درصد) (۳،۱۳،۱۴).

نکته‌ی جالب توجهی که در این مطالعه دیده شد سن شروع بسیار پایین بیماری نسبت به سایر نژادها بود (۴/۰۳ ± ۴/۸۲ سال) و تنها مورد مشابه به یافته‌های این بیماران در یهودیان شمال آفریقا بود (۴/۷ ± ۵/۹ سال). در مورد سن شروع بیماری در گروه‌های ژنوتیپی نیز اختلاف معنی‌داری پیدا شد، به طوری که در هموزیگوسیتی M694V سن شروع بیماری پایین‌تر از سایر گروه‌ها بود (۲/۷ ± ۲/۲۳ سال) (۱،۱۱،۱۲).

در مطالعه‌ی حاضر سابقه‌ی فامیلی مثبت در ۲۰ درصد بیماران دیده شد. بیش از یک‌سوم بیماران هموزیگوت و حدود یک پنجم بیماران هتروزیگوت M694V دارای سابقه‌ی فامیلی مثبت بودند ولی در بیماران دارای جهش E148Q چنین نسبت بالایی دیده نشد (۱۱،۱۲). هم‌چنین مطالعه‌ی فعلی نشان داد که بیشتر بیماران طول‌حمله‌ی بیماری کم‌تر از یک روز داشته‌اند (۵۷/۷ درصد). در همراهی جهش E148Q طول این حملات کوتاه‌تر از سایر گروه‌ها بود (حدود ۷۵ درصد کم‌تر از یک روز)، از سوی دیگر در هموزیگوتی و هتروزیگوتی M694V طول حملات بالای یک روز به ترتیب در ۵۴/۵ درصد و ۵۰ درصد دیده شد. این مسأله بیان‌گر طول بیشتر حملات بیماری در همراهی جهش M694V در مقایسه با جهش E148Q می‌باشد. درد شکم که در ۷۵ تا ۹۵ درصد بیماران در سایر مطالعات گزارش شده است در تمام بیماران مورد مطالعه دیده شد. شباهت درد شکم در این بیماران به شکم حاد که شکم حاد کاذب نیز نامیده می‌شود، اهمیت توجه به این علامت را در بین بیماران نشان می‌دهد. آپاندیسیت شایع‌ترین علت شکم حاد می‌باشد که در صورت عدم تشخیص می‌تواند تهدیدکننده‌ی حیات

نبودند. سردرد و درد مفاصل شیوع بالایی در همراهی با جهش M694V داشتند و ارتباط آماری معنی‌داری نیز در گروه‌های ژنوتیپی مختلف دیده شد (به ترتیب  $P=0/03$  و  $P=0/02$ ). هم‌چنین علایم چشمی نیز شیوع بالایی در همراهی با جهش M694V داشت. ۲ بیماری مبتلا به صرع، هتروزیگوت M694V بودند. تورم اسکروتوم نیز که نادر بود تنها در ۲ بیمار دیده شد که یک بیمار دارای ژنوتیپ V726A/M680I و دیگری هموزیگوت M694V بود.

## بحث

جهش M694V که در ۹۰ درصد یهودیان شمال آفریقا دیده می‌شود تنها در ۴۰ درصد آل‌های مورد مطالعه دیده شد که مشابه نتایج یالچینکا و همکارانش (۱۱) در ترکیه بود. موتاسیون E148Q نیز که به عنوان جهش همراه با دوره‌های خفیف بیماری شناخته می‌شود با ۱۷/۸ درصد دومین جهش شایع بود (۱۲،۱۳). هم‌چنین تفاوت آشکاری در شیوع ژنوتیپ، بین بیماران ما و سایر قومیت‌ها دیده می‌شود. شایع‌ترین ژنوتیپ در مطالعه‌ی حاضر E148Q/Unidentified بود (۳۳/۳ درصد)، در صورتی که در سایر مطالعات نسبت کمی را شامل می‌شود. هم‌چنین در مطالعه‌ای که در تبریز انجام گرفته است میزان این ژنوتیپ پایین‌تر گزارش شده است. شاید بتوان آن را با این مسأله مرتبط دانست که مطالعه‌ی قبلی در طیف سنی وسیع‌تر انجام گرفته و بیشتر این افراد تظاهرات بیشتر و شدیدتری داشته و پس از عدم حصول نتیجه از سایر بررسی‌های تشخیصی و درخواست آزمایش ژنتیک، تشخیص FMF برای آنان داده شده است ولی در مطالعه‌ی حاضر درخواست آزمایش ژنتیک تنها بر اساس شک بالینی و معیارهای موجود بود و در مواردی بیماران تظاهرات اندکی داشتند. هموزیگوسیتی M694V با ۲۴/۴ درصد و ژنوتیپ

مفاصل هر دو شیوع بالایی در هموزیگوسیتی M694V داشتند. از سویی میزان شیوع التهاب مفاصل در گروه مورد بررسی شبیه شیوع آن در میان ترک‌ها و کم‌تر از میزان آن در میان یهودیان و اعراب می‌باشد (۵،۶). دیگر تظاهر شایع این بیماری درد سینه است که اغلب یک‌طرفه بوده و بیشتر در سمت چپ دیده می‌شود و به صورت پلورتیک می‌باشد. این تظاهر در ۱۷/۸ درصد بیماران مورد بررسی دیده شد که بسیار کم‌تر از سایر مطالعات قبلی در دیگر نژادها است (۴۱ تا ۵۵ درصد) (۱۱،۱). تظاهرات نورولوژیک نیز در طول حملات بیماری دیده می‌شود که سردرد و تغییرات ذهنی شایع‌ترین آن‌ها بوده و تشنج نیز متعاقب آن می‌تواند دیده شود. سردردها شبه‌میگرنی بوده که همراه با حملات حاد درد شکم است. سردرد در گروه مورد بررسی ما شایع بوده و بیان‌گر این مسأله می‌باشد که این تظاهر شیوع بالاتری در این نژاد دارد. تشنج در اکثر مطالعات در این بیماران گزارش نشده و یا بسیار نادر بوده است ولی در این مطالعه در ۲ بیمار که هر دو هموزیگوت M694V بودند دیده شد ولی از نظر آماری ارتباط معنی‌داری وجود نداشت و نیاز به بررسی‌های بیشتر در این زمینه وجود دارد (۱۱،۲۰). تظاهرات جلدی - مخاطی و یا همراهی با بیماری‌های پوستی نیز در این بیماری دیده می‌شود. علامت تیپیک این بیماری نیز اریتم شبه‌اریزیل است که بیشتر درگیری در اندام تحتانی و به صورت یک‌طرفه می‌باشد. در مطالعات مختلف این تظاهر در ۷ تا ۴۰ درصد بیماران گزارش شده است و در مطالعه‌ی حاضر نیز شیوع آن ۱۳/۳ درصد نشان داده شد. زخم‌های راجعه‌ی دهانی در حدود ۱۰ درصد بیماران دیده شد و در بین ژنوتیپ‌های مختلف نیز هموزیگوت M694V شیوع بالاتری از زخم‌های راجعه‌ی دهانی داشت. خیز موضعی نیز از تظاهرات این بیماری است که در مطالعه‌ی حاضر نادر بوده و تنها در ۲ بیمار (۴/۴ درصد) دیده شد و شیوع نسبتاً پایین‌تری نسبت به سایر مطالعات نشان داد (۱،۱۸).

بیمار باشد. مطالعات قبلی نشان‌گر این مسأله بود که تا ۱۹ درصد بیماران FMF با درد شکم حاد تحت لاپاراتومی قرار گرفته‌اند. در مطالعه‌ی فعلی نیز این مورد در ۷ بیمار (۱۵/۵ درصد) دیده شد که ۲ بیمار جهت هر نیورافی، یک بیمار به علت چسبندگی روده و بقیه با تشخیص آپاندیسیت تحت جراحی قرار گرفته‌اند. از ۴ بیمار فوق تنها در یک بیمار آپاندیسیت در آسیب‌شناسی تأیید شد ولی به علت اهمیت این مورد و خطرات احتمالی در تمام بیماران FMF که با شکم حاد مراجعه نموده‌اند، بررسی‌های بیشتر ضروری است (۱۷-۱۵). تب که یک تظاهر شایع بیماری است در نسبت کم‌تری از بیماران (۸۲/۲ درصد) در مقایسه با سایر مطالعات دیده شد که این مسأله را می‌توان در ارتباط با نسبت بالای بیماران دارای جهش E148Q مرتبط دانست. تمام بیماران هموزیگوت M694V در سیر بیماری تب‌دار بوده‌اند و این در صورتی است که تقریباً نیمی از بیماران دارای جهش E148Q تب‌دار بوده‌اند (۱۸).

آمیلوئیدوزیس نیز که یکی از تظاهرات خطرناک بیماری است و شیوعی مختلف در گروه‌های قومیتی دارد در بین بیماران مورد بررسی ما دیده نشد و این می‌تواند ناشی از عدم بررسی تمام بیماران از نظر این عارضه و محدود کردن بررسی‌ها به بیماران دارای تظاهراتی از درگیری کلیوی (هماچوری و پروتئینوری) دانست. از سوی دیگر ممکن است که در گروه قومی مورد بررسی این عارضه در سنین بالاتری روی دهد که نیازمند بررسی‌های بیشتری است (۱۹ و ۱۴،۱). تهوع، یبوست و اسهال سه تظاهر شایع گوارشی این بیماری است که در مقایسه با نژاد ترک شیوع تهوع و یبوست در گروه مورد بررسی بالاتر بود (۱). التهاب مفاصل نیز از تظاهرات مهم شایع بیماری است که بیشتر تک‌مفصلی بوده و اندام تحتانی را درگیر می‌نماید. التهاب مفاصل ممکن است تنها تظاهر ماندگار بیماری باشد. درد مفصلی در ۱۶ بیمار دیده شد ولی تنها در ۵ بیمار علائمی به نفع آن وجود داشت. درد و التهاب

که نشان‌دهنده‌ی ارتباط تظاهرات بالینی FMF با قومیت بیمار، تأثیرات محیطی و ژنوتیپ آن‌ها است. هم‌چنین نشان داده شد که جهش M694V با دوره‌های شدیدتر بیماری، علائم بیشتر و سن شروع پایین بیماری همراه است. به نظر می‌رسد مطالعات چندمرکزی و گسترده به صورت آینده‌نگر برای بررسی بیشتر این بیماری در ایران، در ارتباط با علائم بالینی و نوع جهش و عوارض بیماری و پیش‌آگهی آن ضروری می‌باشد. از سویی به علت اهمیت آمیلویدوزیس، مطالعات بیشتری در زمینه‌ی بررسی این مورد نیز ضروری به نظر می‌رسد.

### نتیجه‌گیری

موتاسیون M694V به خصوص در فرم هموزیگوت آن در مقایسه با دیگر جهش‌ها با تظاهرات شدیدتر و عوارض بیشتری همراه است. این جهش با میزان بالاتری از سردرد، تب، درد مفاصل، درد عضلات، بزرگی طحال، تورم اسکروتوم، صرع، علائم چشمی و هم‌چنین با سن بروز پایین‌تری همراه است. از سوی دیگر این مطالعه نشان داد که در میان بیماران منطقه مورد بررسی برخلاف مطالعات دیگری که در بین سایر نژادها انجام گرفته، درد شکم شایع‌ترین تظاهر بیماری است و به نظر می‌رسد آمیلویدوزیس و در کل درگیری کلیوی در این منطقه، حداقل در سنین پایین نادر باشد. نکته‌ی قابل توجه سن شروع بیماری بسیار پایین‌تری است که در مقایسه با دیگر نژادها دیده می‌شود.

### منابع

1- Kone Paut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou I. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of

علائم چشمی این بیماری شامل یوویت، کونژنکتیویت و کاتاراکت در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند و همان‌گونه که مورد انتظار بود، بسیار نادر بوده و فقط در همراهی جهش M694V دیده شد (۱). بزرگی طحال نیز در ۱۱/۱ درصد بیماران دیده شد که کم‌تر از نتایج به دست آمده در سایر مطالعات بود. در واقع ۸۰ درصد بیماران دارای بزرگی طحال، هموزیگوت M694V بودند و در هتروزیگوت M694V و هم‌چنین در همراهی جهش E148Q دیده نشد. در مطالعه‌ی انجام گرفته شیوع بزرگی کبد (۴/۴ درصد) تفاوت آشکاری با دیگر مطالعات قبلی در سایر گروه‌های قومی نداشت (۱،۲۱).

کتان (۲۲) و بلوئوده (۲۳) اولین کسانی بودند که در بیماران FMF زردی و هیپرلیپروبینمی را گزارش نمودند و بعدها در برخی مطالعات دیگر نیز گزارش شد. زردی در این بیماران خفیف بوده و تنها در حملات صفاقی دیده می‌شود و بسیار نادر می‌باشد، در مطالعه‌ی فعلی نیز مانند اغلب مطالعات گذشته، زردی در بیماران دیده نشد (۲۴). FTT نیز که به عنوان عدم رشد مطلوب شناخته می‌شود ممکن است در این بیماران دیده شود که می‌تواند ناشی از مشکلات تغذیه‌ای دهانی، بستری‌های متعدد و نهایتاً استرس‌های روحی فرد و خانوادگی وی باشد. در این مطالعه ۸ بیمار (۱۶/۸ درصد) در طبقه‌بندی FTT قرار گرفتند و بیشتر در افراد هموزیگوت M694V دیده شد (۹). مطالعه‌ی فعلی تفاوت‌هایی در تظاهرات بالینی، شیوع و هم‌چنین ارتباط برخی تظاهرات با ژنوتیپ‌های مختلف را نشان داد که مؤید مطالعات قبلی است

cutaneous mucous features. *Rheumatology*. 2000; 39 (11): 1275-9.

2- Sakallioğlu O, Gök F, Kalman S, Gul D, Gökçay E. The phenotype-genotype correlations of FMF patients: a single center study.

- Rheumatol Int.* 2006; 26(7): 634-40.
- 3- Esmaili M, Bonyadi M, Rafeey M, Sakha K, Somi MH. Common MEFV mutation analysis in Iranian Azeri Turkish patients with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 37(8): 334-8.
- 4- Majeed HA, El-Khateeb M, El-Shanti H, Rabaiha ZA, Tayeh M, Najib D. The spectrum of familial Mediterranean fever gene mutations in Arabs: Report of a large series. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 34(6): 813-18.
- 5- Tekin M, Yalcinkaya F, Tumer N, Cakar N, Kocak H. Familial Mediterranean fever and acute rheumatic fever: a pathogenetic relationship? *Clin Rheumatol.* 1999; 18(6): 446-9.
- 6- Ertekin V, Selimoglu MA, Pirim I. Familial Mediterranean fever in a childhood population in eastern Turkey. *Pediatr Int.* 2005; 47(6): 640-4.
- 7- Oberkanins C, Sayyed H, Amini et al. Study of MEFV mutations in the Iranian population by means of reverse-hybridization test strips. 11th international congress of human genetics. Brisbane, Australia. August 2006.
- 8- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(10): 1879-85.
- 9- Krugman SD, Dubowitz H. Failure to thrive. *Am Fam Physician.* 2003; 68(5): 879-84.
- 10- WHO multicentre growth reference study group. WHO child growth standards: Length/height-for-age, weight-for age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006.
- 11- Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (oxford).* 2000; 39(1): 67-72.
- 12- Belmahi L, Sefiani A, Fouveau C, et al. Prevalence and distribution of MEFV mutations among Arabs from the Maghreb patients suffering from familial Mediterranean fever. *CR Biol.* 2006; 329(2): 71-4.
- 13- Touitou I. The spectrum of familial mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet.* 2001; 9(7): 473-83.
- 14- Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, et al. MEFV-Gene analysis in Armenian patients with familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype- genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet.* 1999; 65(1): 88-97.
- 15- Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y, Bilen H. Familial Mediterranean fever. *South Med J.* 2002; 95(15): 1400-3.
- 16- Althausen TL, Deamer WC, Ker WJ. The false "acute abdomen". Henoch's purpura and abdominal allergy. *Ann Surg.* 1937; 106: 242-51.
- 17- Prystowsky JB, Pugh CM, Nagle AP. Current problems in surgery appendicitis. *Curr Probl Surg.* 2005; 42(10): 688-742.

18- Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998; 351: 659-64.  
 19- Korkmaz C, Kasapcopur O. A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59: 910-3.  
 20- Schwabe A, Monroe JB. Meningitis in familial Mediterranean fever. *Am J Med*. 1988; 85(5): 715-7.  
 21- Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2006; 26: 489-96.

22- Cattan R. Maladie periodique. Dix observations et deux hypothesis. *Bull Mem Soc Med Hop*. 1954; 33: 7-14.  
 23- Bloede G. Maladie periodique et rythms biologiques. *Maroc Med*. 1954; 70: 43-50.  
 24- Majeed HA, Halabi I, Al-Taleb O. Recurrent hyperbilirubinemia: a feature of familial Mediterranean fever: report of a child and review of the literature. *Ann Trop Paediatr*. 1998; 18(1): 13-5.

Archive of SID



***Genotype– phenotype Correlation in Patients with Familial Mediterranean Fever:  
Evaluation of E148Q and M694V Mutations***

Rafeey M<sup>1</sup>, Jabbarpour Bonyadi M<sup>2</sup>, Sakha K<sup>3</sup>, Samady Afshar A<sup>4</sup>, Esmaeili M<sup>5</sup>

<sup>2</sup> Dept of Molecular Medical Genetics, Tabriz University, Tabriz, Iran

<sup>3</sup> Dept of Pediatrics, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>4</sup> Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>5</sup> Genetic Lab, Drug Applied Research Center

***Corresponding Author's Address:*** Liver and Gastrointestinal Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

***E-mail:*** mrafeey@yahoo.com

**Received:** 6 Apr, 2008      **Accepted:** 16 Sep, 2008

***Background and Objective:*** Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive disorder characterized by self-limited episodes of fevere and painful recurrent polyserositis that predominantly affects Mediterranean races. In recent years some reports have shown high prevalence of FMF in North-west Iran, with M694V and E148Q being most frequent reported mutations. The aim of this study is to evaluate the clinical manifestations of FMF in patients with these mutations.

***Materials and Methods:*** A cross sectional- descriptive study was performed in a 1 year period (January 2007 – January 2008). 71 patients younger than 18 years with clinical diagnosis of disease proved in Children Hospital of Tabriz-Iran were referred to genetic lab for mutation analysis. ARMS-PCR & PCR-RFLP were used to detect mutations. Only 45 patients were shown to have identified mutations and 41 patients among them had M694V and E148Q mutations which were assessed for various clinical manifestations.

***Results:*** M694V and E148Q mutations were seen in 55.7% and 35.5% patients respectively. Patients homozygous for M694V were found to have earlier age of onset, longer duration of attacks, higher prevalence of positive family history and more complications. In our patients, prevalence of some manifestations differed from other ethnic groups reported previously.

***Conclusions:*** M694V mutation in FMF patients especially in homozygous state is accompanied with more severe disease and more complications.

***Key words:*** Familial mediterranean fever, Genotype-phenotype correlation, Manifestation, Iran