

**ORJİNAL
MAKALE**

Ibrahim Halil Damar¹
Recep Eröz²

¹Duzce University Medical
Faculty, Department of
Cardiology, Duzce, Turkey

²Duzce University Medical
Faculty, Department of Medical
Genetics, Duzce, Turkey

Yazışma Adresi:
İbrahim Halil Damar
Duzce University Medical Faculty,
Department of Cardiology, Duzce,
Turkey
Tel: +90 380 5421128
E-mail: ihdamar1@gmail.com

Geliş Tarihi: 18.07.2018
Kabul Tarihi: 12.06.2019
DOI:10.18521/ktl.445549

Konuralp Medical Journal
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Yeni ve Nadir Mutasyonlu FMF Hastalarında Kardiyak Tutulum**ÖZET**

Amaç: FMF ateş ve artrit eşlik ettiği periton, plevra ve perikard gibi seröz zarların inflamasyonu ile karakterize olan otoinflamatuvar bir rahatsızlıktır. FMF ve kardiyovasküler tutulum arasındaki ilişkinin açıklanması artan mortalite ve morbitite riskinin azaltılması açısından önem arz etmektedir.

Gereç ve Yöntem: Biz göğüs ağrısı şikayetiyle kardiyoloji polikliniğine başvuran, ayrıntılı inceleme sonucunda da yeni ve nadir mutasyon taşıyıcısı olan FMF'li hastaları kardiyovasküler tutulum açısından değerlendirdik.

Bulgular: Yalnız K447M mutasyon taşıyıcılı FMF hastalarında kardiyovasküler tutulum yokken, M6694V ve R202Q bileşik mutasyon taşıyıcısı olan FMF'li hastalar kardiyovasküler tutulum açısından risk taşımaktadır. Buna ilaveten 761_764dupCCGC duplikasyon mutasyonu taşıyıcılı FMF hastaları yaşamın erken dönemlerinde artmış kardiyovasküler tutulum riskine sahipti.

Sonuç: Bu nedenle kardiyovasküler risk açısından mutasyon taşıyıcılı olan FMF hastalarının düzenli takipleri önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: FMF, Kardiyak Problem, K447M, 761_764dupCCGC, MEFV geni, FMF Hastalarının Kardiyak Değerlendirilmesi

Cardiac Involvement in FMF Patients with New and Rare Mutations**ABSTRACT**

Objective: FMF is an autoinflammatory disorder characterized by inflammation of the serous membranes, such as peritoneum, pleura and pericardium, accompanied by fever and arthritis. Explanation of the relationship between FMF and cardiovascular involvement is important for reducing the increasing mortality and morbidity risk.

Methods: We evaluated patients with FMF who were previously referred to the cardiology polyclinic with the complaint of chest pain and carriers of a new and rare mutation for cardiovascular involvement.

Results: While the cases FMF with only K447M mutation carriers have no cardiovascular involvement, the FMF cases with M6694V and R202Q compound mutation carriers had risk for cardiovascular involvement. In addition, the FMF cases with 761_764dupCCGC duplication mutations had an increased cardiovascular involvement in the early stages of life.

Conclusions: Therefore it is important that regular follow-up of FMF patients with mutation carriers in terms of cardiovascular risk.

Keywords: FMF, Cardiac Problem, K447M, 761_764dupCCGC, MEFV Gene, Cardiac Assessment of FMF Cases.

GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) (MIM #249100), kendiliğinden sınırlı tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile tanımlanan ve en başta Türkler, Sefarad Yahudileri, Araplar ve Ermeniler olmak üzere Akdeniz bölge ırklarını etkileyen en yaygın kalıtsal inflamatuvar hastalıktır (1,2, 3). Ayrıca hastalar Japonya, Avustralya, Brezilya gibi Akdeniz bölgesinden uzak bölgelerde daha nadir olarak tanımlanmışlardır ve bu durum şu an için göç ile açıklanmaktadır (4). FMF geni (MEFV) 1997 yılında tanımlanan, 16. kromozomun 16p13.3 bölgesinde yerleşen ve 10 ekzon içeren bir genidir. MEFV geninde meydana gelen mutasyonlar hastalıktan sorumludur ve bu genin ürünü olan 781 aminoasitten oluşan pırin/marenostrin inflamatuvar cevabın oluşumunda önemli rol oynar (2,5). FMF kas-iskelet, böbrek, gastrointestinal sistem vb. olmak üzere çeşitli organ ve sistemleri etkiler. FMF ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişki nadir olarak açıklanmış olmakla birlikte, artan mortalite ve morbitite ile ilişkili bu hastalığın oluşturduğu komplikasyon riskinin tanımlanması oldukça önem arz etmektedir (6). FMF deki en önemli semptomlardan biri olan göğüs ağrısı, aynı zamanda kardiyovasküler tutulumun önemli belirteçlerinden birisidir. Bu nedenle biz göğüs ağrısı şikayetiyle kardiyoloji polikliniğine başvuran, kardiyak tutulum gösteren ve ayrıntılı inceleme sonucunda da daha önce literatürde ilk kez bizim tanımladığımız FMF mutasyonlu aile bireyleri ile yine Türkiye’den ilk ve Dünyadan da ikinci vaka olarak bizim bildirimde bulunduğumuz aile bireylerini kardiyovasküler tutulum açısından değerlendirdik. Bildiğimiz kadarıyla literatürde daha önce K447M ve 761_764dupCCGC duplikasyon mutasyonlu, FMF’li hastalarda kardiyovasküler riskin değerlendirildiği hiçbir çalışma yapılmamış olup şu anki yapmış olduğumuz çalışma literatürde yapılan ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya göğüs ağrısı şikayetiyle kardiyoloji polikliniğine başvuran klinik olarak FMF tanısı almış ayrıntılı olarak tarama yapıldığında ise daha önce literatüre ilk defa bizim tanımlamış olduğumuz K447M (p.Lys447Met, c.1340 A>T) mutasyonlu aile bireyleri ile yine daha önce literatürde yalnızca bir hasta bildirilmiş olan,

Türkiyeden’de ilk olarak bizim bildirimde bulunduğumuz MEFV geninin 2. Ekzonunda bir c.761_764dupCCGC(p.Asn256Argfs70) duplikasyon mutasyonu olan hastalar ve aile bireyleri dahil edildi. Çalışmaya 5 erişkin (4 tanesi FMF mutasyonlu), 4 çocuk (tamamı FMF mutasyonlu) olmak üzere toplam 9 birey dahil edildi. Yerel etik kuruldan çalışma için etik izin alındı (etik kurul onay no: 2018/66). Bütün hastalara detaylı kardiyak muayene yapılarak 12 kanallı EKG çekildi. Çalışmaya alınan bütün hastalar transtorasik ekokardiyografi (Siemens Acuson SC 2000) ile değerlendirildi. Ekokardiyografik parametreler yaşa göre uygun probe ile sol-yan pozisyonda ölçüldü. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine göre kardiyak anatomi, ventriküler fonksiyonlar ve kapak işlevleri standart görüntüler ve ölçümler kullanılarak değerlendirildi (7). Ayrıyeten tüm bireyler için rutin biyokimyasal parametreler çalışıldı..

BULGULAR

Hastaların yapılan fizik muayeneleri normal idi. Sistolik ve diyastolik kan basınçları normal sınırlarda ölçüldü. Çekilen 12 kanallı EKG’ler rutin ölçümler yapılarak değerlendirildiğinde herhangi bir anomali saptanmadı. Buna ilaveten hastaların rutin biyokimyasal parametreleri normal sınırlar aralığındaydı.

Çalışmaya dahil edilen ilk indeks vaka’nın yapılan detaylı araştırmada daha önce literatürde hiç tanımlanmamış olan, ilk olarak bizim tanımladığımız MEFV geninin kodlayan bölgesi olan 4. Ekzonunda tek baz değişimi olan K447M mutasyonu taşıyıcısı olduğu tespit edildi. İlk indeks vakanın hem kızında hem de oğlunda K447M, M694V, R202Q bileşik heterozigot mutasyonları tespit edildi. Yine bu indeks vakamızın eşinin bileşik M694V ve R202Q mutasyonları taşıdığı tespit edildi (8). İlk indeks vakamızın ve onun ailesinin demografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. İndeks vaka ve onun ailesinin klinik özellikleri

Hasta	Yaş(yıl)	C	Boy(cm)	Kilo(kg)	SBY	Ateş	Atak sıklığı	KA	GA	A	E	AA
İVK	10	K	138	28	4	+	Haftada 1	+	-	-	+	-
İVO	9	E	132	26	4	+	3 ayda 1	+	-	-	-	-
İVE	38	K	168	62	20	-	3 ayda 1	+	+	+	-	-
IV	43	E	175	75	30	+	4 ayda 1	-	+	-	-	-

C: Cinsiyet; SBY: Semptom başlama yaşı; IV:İndeks vaka; İVK: İndeks vakanın kızı; İVO:İndeks vakanın oğlu; KA:Karin Ağrısı ; GA:Göğüs Ağrısı; A:Artrit; E:Eritem; AA:Amiloidoz

Yapılan ekokardiyografik incelemede ilk indeks vakamızın kızında hafif derecede Pulmoner Yetersizlik (PY) ve hafif derecede Triküspit Yetersizlik (TY), indeks vakamızın oğlunda hafif derecede PY, indeks vakamızın eşinde orta derecede mitral yetersizliği (MY) tespit edildi. İndeks vakamızın kendisinde yapılan ekokardiyografik incelemede herhangi bir problem saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen ikinci indeks vaka'da daha önce literatürde yalnızca bir hastada bildirilmiş olan, MEFV geninin 2. Ekzonunda bir 761_764dupCCGC duplikasyon mutasyonu tespit edildi. İndeks vakanın kızı, küçük oğlu ve büyük oğlunun yine MEFV geninin 2. Ekzonunda bir

761_764dupCCGC duplikasyon mutasyonu taşıyıcısı olduğu tespit edilmesine rağmen, indeks vakanın eşinde herhangi bir mutasyon tespit edilemedi (9).

İkinci indeks vakamızın ve onun ailesinin demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Yapılan ekokardiyografik incelemede ikinci indeks vakamızda hafif derecede Aort Yetersizliği (AY), hafif derecede TY saptanmıştır. İndeks vakamızın küçük oğlunda yapılan ekokardiyografi normal iken, indeks vakamızın büyük oğlunda hafif MY, hafif TY ve hafif PY saptanmıştır. İndeks vakamızın kızında ve eşinde herhangi bir kardiyak problem saptanmamıştır.

Tablo 2: İndeks vaka ve onun ailesinin klinik özellikleri

Hasta	Yaş	C	Boy(cm)	Kilo (kg)	SBY	Ateş	Atak sıklığı	KA	GA	A	E	AA
İVKO	9	E	125	21	2	-	2 ayda 1	+	+	-	-	+
İVBO	14	E	160	34	-	-	-	-	-	-	-	-
İVK	18	K	163	50	-	-	-	-	+	-	-	-
İVE	37	K	158	60	-	-	-	-	-	-	-	-
İV	44	E	160	68	-	-	-	-	-	-	-	-

C:Cinsiyet; SBY: Semptom başlama yaşı; İV:İndeks vaka; İVKO: İndeks vakanın küçük oğlu; İVBO:İndeks vakanın büyük oğlu; İVK: İndeks vakanın kızı; İVE:İndeks vakanın eşi; KA:Karın Ağrısı; GA:Göğüs Ağrısı; A:Artrit; E:Eritem; AA:Amiloidoz

TARTIŞMA

FMF ateş ve artritin eşlik ettiği periton, plevra ve perikard gibi seröz zarların inflamasyonu ile karakterize olan otoinflamatuvar bir rahatsızlıktır. İnflamatuvar FMF atakları süresince proinflamatuvar sitokin ve akut faz reaktanlarında artış görülür. Bu nedenle oluşan kronik inflamasyonun aynı zamanda FMF'li hastalarda artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [10].

Salah ve ark.'nın FMF tanısı olan çocuk hastalar ile yaptıkları çalışmada FMF hastalarının yaklaşık yarısının kapak hastalığından etkilendiği gösterilmiştir. Hastalarının %21,8'inde aort kapak, %16'sında mitral kapak ve %11'inde pulmoner kapak hastalığı tespit edilmiştir (11).

Diğer bir çalışmada triküspit yetersizliğinin farklı dereceleri raporlanmıştır (12). Biz şu anki çalışmamızda göğüs ağrısı şikayetiyle kardiyoloji polikliniğine başvuran, daha önce literatürde ilk kez bizim tanımladığımız FMF mutasyonlu [K447M (p.Lys447Met, c.1340 A>T)] aile bireyleri ile yine Türkiye'den ilk ve Dünyadan da ikinci vaka olarak bizim bildirimde bulunduğumuz [761_764dupCCGC (p.Asn256Argfs70,c.761_764dupCCGC)] duplikasyon mutasyonlu aile bireylerini kardiyovasküler tutulum açısından değerlendirdik. Çalışmada hasta sayısı az olmasına rağmen, çalışmanın literatürde ilk ya da ikinci bildirilmiş vakaların kardiyak değerlendirmesinin yapıldığı ilk çalışma olması, literatürde katkı açısından önem

arz etmektedir. Çalışmaya dahil edilen ilk indeks vakamız MEFV geninin kodlayan bölgesi olan 4. Ekzonunda tek baz değişimi olan yalnızca K447M mutasyonu taşıyıcısıydı ve yapılan detaylı ekokardiyografik incelemede bu vakamızda herhangi bir kardiyak problem tespit edilemedi. İlk indeks vakamızın hem kızı hem de oğlu K447M, M694V, R202Q bileşik heterozigot mutasyonu taşıyıcısıydı ve yapılan ekokardiyografik incelemede ilk indeks vakamızın kızında hafif derecede PY ve hafif derecede TY, indeks vakamızın oğlunda hafif derecede PY tespit edildi. Yine ilk indeks vakamızın eşi bileşik M694V, R202Q mutasyonları taşıyıcısıydı ve yapılan ekokardiyografik incelemede onun orta derecede mitral kapak yetersizliğine sahip olduğu tespit edildi. Buna göre indeks vakamızın yalnızca K447M mutasyon taşıyıcısı olması ve 44 yaşında olması dikkate alındığında literatüre yeni olarak tanımladığımız K447M mutasyonunun herhangi bir kardiyak tutulum riski oluşturmayabileceği söylenebilir. Buna ilaveten bileşik M694V, R202Q mutasyonu taşıyan diğer aile bireylerinin tamamının en az bir kardiyak kapak hastalığına sahip olması dikkate alındığında bu mutasyon taşıyıcı FMF hastalarının kardiyovasküler tutulum açısından takip edilmelerinin önemli olduğu söylenebilir.

Çalışmaya dahil ettiğimiz ikinci ailemizin bireylerinde yine Dünya'da ikinci olarak bizim bildirimde bulunduğumuz MEFV geninin 2.

Ekzonunda bir 761_764dupCCGC duplikasyon mutasyonu taşıyıcısı olan indeks vakamızda hafif derecede AY, hafif derecede TY, indeks vakamızın büyük oğlunda Hafif MY, Hafif TY ve Hafif PY saptanmıştır. Yine bu mutasyonun taşıyıcısı olan indeks vakamızın küçük oğlu ve kızında herhangi bir kardiyak tutulum tespit edilememiştir. Bizim sonuçlarımıza göre nadir mutasyon olan 761_764dupCCGC duplikasyon mutasyonu taşıyıcısı FMF hastaları artmış kardiyovasküler tutulum riskine sahiptir. İndeks vakamızın aynı mutasyonu taşıyan büyük oğlunda (14 yaş) kardiyak bir tutulum olmasına rağmen, küçük oğlunda (9yaş) herhangi bir kardiyak tutulum olmaması yaşın küçük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle biz bu vakaya ilerleyen yaşa bağlı olarak erken dönemde kardiyovasküler risk gelişebilmesi nedeniyle düzenli kardiyak takibinin yapılmasını önerdik. Buna ilaveten 18 yaşında olan yine aynı mutasyon taşıyıcısı olan indeks vakasının kızında herhangi bir kardiyak probleminin olmaması ilgili

genin ekspresitivite farklılığından kaynaklanabileceği gibi, ilerleyen dönemlerde kardiyak tutulum gelişebilme ihtimaline karşı bu vakamıza da düzenli kardiyolojik takip önerdik.

Sonuç olarak, yalnız K447M mutasyon taşıyıcılı FMF hastalarında kardiyovasküler açıdan bir risk olmayabileceği ancak M6694V ve R202Q bileşik mutasyon taşıyıcısı olan FMF'li hastaların kardiyovasküler tutulum açısından riske sahip olabileceği, yine 761_764dupCCGC (p.Asn256Argfs70,c.761_764dupCCGC) nadir duplikasyon mutasyonu taşıyıcılı FMF hastalarının yaşamın erken dönemlerinde kardiyovasküler tutulum riskine sahip olabileceği ve bu açıdan düzenli kardiyolojik takiplerinin yapılması gerektiği söylenebilir. Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız şuan ki konuyla ilgili yapılan literatürdeki ilk çalışma olması nedeniyle önem arz etmektedir. Bu konu ile ilgili daha fazla ve net bilgiler elde edilebilmesi için ilave çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, et al. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet* 2001;(9):634-637.
2. Tunca M, Akar S, Onen F, 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.
3. 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 counseling* 2016;(27):525-528.
4. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum.* 2009;(61):1447-1453.
5. 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):1317-25.
6. Alsarah A, Alsara O, Laird-Fick HS. Cardiac manifestations of Familial Mediterranean fever. *Avicenna J Med* 2017;(7):158-163. doi: 10.4103/ajm.AJM_78_17.
7. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;(7):79-108.
8. 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 Counseling* 2016;(27):525-528.
9. Eroz R, Dogan M, Yuce H, et al. A Family From Turkey With 761_764dupCCGC p.Asn256Argfs70,c.761_764dupCCGC MEFV Gene Mutation, Their Clinical Features and Review of The Literature. *Konuralp Tıp Dergisi* 2016;8(3): 214-217.
10. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever—a review. *Genet Med* 2011;(13):487-498 doi:10.1097/GIM.0b013e3182060456.
11. Salah S, Hegazy R, Ammar R, et al. MEFV gene mutations and cardiac phenotype in children with familial Mediterranean fever: A cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:5.
12. Sargsyan A, Narimanyan M. Pulmonary hypertension in familial Mediterranean fever: Consequence or coincidence? *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13(Suppl 1):O41.