

Renal Involvement in Different Genotypes of Familial Mediterranean Fever a report from Azerbaijan Province

Maryam Ghanbari¹, Mohammad Reza Ardalan^{2*}, Mortaza Jabbar Pour Bonyadi³, Seyed Hesam Rahmani⁴

¹Chronic Kidney Disease Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Chronic Kidney Disease Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Department of Molecular Genetic, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁴Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 17 Dec, 2012 Accepted: 20 Jan, 2013

Abstract

Background and Objectives: Familial Mediterranean fever (FMF) is a hereditary disorder characterized by recurrent self-limited attacks of fever and polyserositis. The disease is associated with mutations in the (MEFV) gene. The M694V mutation carries a significant risk for amyloidosis. The purpose of this study was to evaluate renal involvement in different genotypes of familial Mediterranean fever among patients diagnosed in East Azerbaijan state.

Material and Methods: Five hundred genetically identified FMF patients were included in our study and their demographic characteristics, clinical manifestation and laboratory findings were studied respectively. According to their genotype and heterozygosity or homozygosity patients were divided into 4 groups (M694V/M694V, M694V/other, other/other, E148Q/other). Renal involvement defined by the presence of glomerular hematuria and persistent proteinuria unrelated to other conditions.

Results: Among our cohort we discovered nine patients (1.8%; M/F: 5/4) with renal involvement. Eight of them kidney biopsy was performed and it was compatible with amyloidosis. One patient had acute glomerulonephritis with meningeal proliferation and these patients had E148Q mutation. The most frequent mutation among other patients was M694V (42%).

Conclusion: The results of this study showed that in other ethnicities like previously reported results M694V mutation is the most important genetic factor for renal involvement in FMF.

Keywords: Familial Mediterranean fever, Amyloidosis, Proteinuria, Renal involvement

*Corresponding author:

E-mail: ardalan34@yahoo.com

مقاله پژوهشی

درگیری کلیه در ژنوتیپ های مختلف تب مدیترانه ای خانوادگی گزارشی از استان آذربایجان

مریم قنبری: مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران،
محمد رضا اردلان: مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: ardalan34@yahoo.com

مرتضی جبارپور بنیادی: گروه ژنتیک مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
سید حسام رحمانی: گروه طب اورژانس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۱/۹/۲۷ پذیرش: ۹۱/۱۱/۱

چکیده

زمینه و اهداف: تب مدیترانه ای خانوادگی بیماری التهابی ارثی است که با حملات راجعه و خود محدود شونده تب و پلی سروزیت مشخص می شود. این بیماری بیشتر در ساکنین کشورهای منطقه مدیترانه دیده می شود. موتاسیون در ژن MEFV عامل ایجاد بیماری است. آمیلوئیدوزیس کلیه خطرناکترین عارضه این بیماری است. احتمال بروز آمیلوئیدوزیس در حاملین موتاسیون M694V بیشتر است. M694V شایعترین موتاسیون گزارش شده در ایرانیان است. هدف از انجام این مطالعه بررسی فراوانی درگیری کلیه در بیماران مبتلا به FMF (Familial Mediterranean fever) شناسایی شده در استان آذربایجان شرقی است.

مواد و روش ها: بانصد بیمار مبتلا به FMF با موتاسیون شناخته شده انتخاب شدند. اطلاعات دموگرافیک، تظاهرات بالینی و یافته های آزمایشگاهی برای هر بیمار ثبت گردید. بیماران بر اساس نوع ژنوتیپ در ۴ گروه طبقه بندی شدند (M694V/M694V، M694V/other، other/other، E148Q/other). درگیری کلیه به صورت وجود پروتیینوری مدام بیش از ۵۰۰ میلی گرم در روز و هماچوری گلومرولی تعریف گردید و با بیوپسی کلیه تایید شد.

یافته ها: ۹ بیمار (M/F: 5/4، ۱/۸٪) درگیری کلیه داشتند. پاتولوژی گزارش شده برای نمونه بافت کلیه در ۸ مورد نشان دهنده آمیلوئیدوزیس و در یک مورد نشان دهنده acute GN like mesangial proliferation بود. فراوان ترین موتاسیون در بین بیماران M694V بود (۴۲٪).

نتیجه گیری: نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که علیرغم بالا بودن فراوانی موتاسیون M694V در جمعیت مورد مطالعه که همگی از نژاد ترک آذری بودند درگیری کلیه در این بیماران شایع نیست.

کلید واژه ها: تب مدیترانه ای خانوادگی، آمیلوئیدوزیس، پروتیینوری، درگیری کلیه

مقدمه

باشد. این اختلال عملکرد ناشی از بروز جهش یا جهش هایی در ژن MEFV است که بر روی کروموزوم ۱۶ قرار دارد. بیش از ۷۵ جهش مرتبط با ژن مسئول بیماری FMF شناسایی شده است (۴). از میان این جهش ها ۵ جهش E148Q، M694I، M680I، M694V و V726A شایعترین بوده و در ۸۶٪ از مبتلایان به بیماری با جهش شناخته شده دیده می شوند (۱). افراد مبتلا به تب مدیترانه ای خانوادگی طیف وسیعی از تظاهرات بالینی از علائم خفیف تا حملات شدید و درگیری مفصلی و کلیوی را نشان می دهند (۵). ۹۰٪ افرادی که ژن جهش یافته را دارند تا قبل از سن ۲۰ سالگی

تب مدیترانه ای خانوادگی (FMF) شایعترین بیماری التهابی ارثی است که با حملات راجعه و خود محدود شونده تب همراه با سروزیت و آرتريت تظاهر می یابد. الگوی توارث بیماری به صورت اتوزومال مغلوب است (۱). تب مدیترانه ای خانوادگی بیشتر در میان ساکنین منطقه مدیترانه بویژه یهودیان سفاردیک، ترکان، اعراب و ارامنه دیده می شود. در سال های اخیر مواردی از ابتلا به این بیماری در کشورهای دیگر نظیر یونان، انگلیس، آلمان، بلژیک، هند، چین و افغانستان نیز گزارش شده است (۳-۱). علت بیماری اختلال در عملکرد پروتیین پیرین (مارنوسترین) می

آوری ادرار ۲۴ ساعته، اندازه گیری اوره و کراتینین خون (جهت بررسی عملکرد کلیه)، آزمایش کامل خون (CBC) و در صورت نیاز سونوگرافی از کلیه ها درخواست شد. در نهایت درگیری کلیه بر اساس جواب بیوپسی کلیه مورد تأیید قرار گرفت. در آن دسته از بیمارانی هم که در سیر بیماری FMF دچار درگیری کلیوی شده بودند و یا با علائم اولیه درگیری کلیه مراجعه کرده بودند و بررسی های لازم شامل بیوپسی کلیه را از قبل داشتند اطلاعات بر اساس داده های ثبت شده در پرونده پزشکی بیمار تکمیل گردید. بیمارانی که در بررسی ها عفونت ادراری یا همآچوری غیر گلوامروولی داشتند از مطالعه خارج شدند. بیماران بر اساس نوع موتاسیون در یکی از ۴ گروه ژنوتیپی زیر قرار گرفتند: گروه ۱، هموزیگوت از نظر موتاسیون M694V، گروه ۲، هتروزیگوت ترکیبی M694V با سایر موتاسیون ها به غیر از E148Q، گروه ۳، هموزیگوت یا هتروزیگوت ترکیبی سایر موتاسیون ها (غیر از M694V و E148Q) و گروه ۴ ژنوتیپ شامل موتاسیون E148Q. داده های بدست آمده از مطالعه به وسیله روش های آماری توصیفی (فراوانی، درصد و میانگین \pm انحراف معیار)، آزمون مجذور کای، آزمون دقیق فیشر با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 18 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این مطالعه P کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی دار تلقی شد.

یافته ها

از ۵۰۰ بیماری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند ۲۲۸ بیمار زن (۴۵/۶ درصد) و ۲۷۲ بیمار مرد (۵۴/۴ درصد) بودند. نسبت جنسی مرد به زن برابر با ۱/۱۹ بدست آمد. مسن ترین بیمار ۷۰ سال و جوان ترین بیمار ۱ سال سن داشت و میانگین سنی بیماران $14/84 \pm 24/19$ بود. فراوان ترین الل در بین بیماران M694V (۴۲ درصد) بود و V726A (۱۸ درصد)، M680I (۱۳ درصد) و E148Q (۱۱/۳ درصد) به ترتیب در رتبه های بعدی قرار داشتند (جدول ۱). ۴۶۳ بیمار (۹۲/۶٪) حداقل حامل یکی از ۵ موتاسیون شایع شناخته شده MEFV بودند. ۱۵۳ بیمار (۳۰/۶٪) برای یکی از ۵ موتاسیون شایع هموزیگوت بودند. فراوان ترین ژنوتیپ در بین بیماران M694V-M694V (۲۰/۸ درصد) بود (جدول ۲). در خصوص علائم بالینی بیماری، شایعترین علامت بالینی درد شکم (۸۸ درصد) بود و تب (۶۴/۴ درصد)، درد مفصل (۳۴/۴ درصد) و درد سینه (۳۴/۴ درصد) در رتبه های بعدی قرار داشتند. در ۱۴۳ مورد (۲۸/۶٪) والدین نسبت فامیلی داشتند و در ۱۵۲ مورد (۳۰/۴٪) سابقه فامیلی مثبت برای بیماری FMF وجود داشت. از میان ۵۰۰ بیمار مورد بررسی ۹ بیمار (۱/۸ درصد) درگیری کلیوی به صورت پروتینوری داشتند. از این ۹ بیمار ۵ بیمار (۵۵/۵۵ درصد) مرد و ۴ بیمار (۴۴/۴۴ درصد) زن بودند. جوان ترین بیمار با درگیری کلیوی ۲۴ سال و مسن ترین آنها ۷۰ سال داشت و میانگین سنی آنها $40/22 \pm 15/514$ بود. فراوانی الل ها در بین این ۹ بیمار عبارت بود از: M694V (۴۱/۱۷ درصد) که فراوان ترین الل بود و M680I (۲۳/۵۲ درصد)، R202Q (۱۷/۶۴ درصد)، E148Q (۵/۸۸ درصد)، M761H (۵/۸۸

علائم بیماری را تجربه می کنند (۱/۶). نوع جهش در ژن MEFV به عنوان یک عامل مؤثر در شدت علائم بیماری مطرح شده است به طوری که برخی از مطالعات نشان داده اند که وقوع جهش در کدون ۶۹۴ با نوع شدید بیماری به صورت ظهور زودرس علائم بالینی بیماری، فاصله کم ما بین حملات، نیاز به دوز بالای کلسی سین جهت کنترل حملات بیماری و احتمال بالای بروز آمیلویدوزیس در بیمارانی که درمان نشده اند همراه است (۱).

اگر چه حملات التهابی بیماری در برخی از مواقع سبب ایجاد اختلال در زندگی فرد می شود اما آمیلویدوزیس ثانویه (AA) همچنان به عنوان شایعترین و جدی ترین تظاهر بیماری FMF است که با درگیر کردن کلیه می تواند سبب ایجاد نارسایی کلیوی در فرد گردد (۷). این عارضه برای اولین بار توسط Mamou و Cattan در سال ۱۹۵۲ گزارش شد (۸). شناخته شده ترین تظاهر آمیلویدوزیس کلیه در مبتلایان به FMF بروز پروتینوری است (۹). با توجه به مطالعات انجام شده جنس و نژاد فرد نیز در احتمال بروز آمیلویدوزیس مؤثر است (۱۰، ۱۱).

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، مطالعه بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می رسد. هدف از این مطالعه تعیین شیوع درگیری کلیوی ناشی از آمیلویدوزیس در بیماران مبتلا به تب مدیترانه ای خانوادگی در استان آذربایجان شرقی است.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک مطالعه گذشته نگر توصیفی می باشد. جمعیت مورد مطالعه ما یک گروه از افرادی بودند که با احتمال ابتلا به بیماری تب مدیترانه ای خانوادگی طی ۱۰ سال گذشته (۱۳۸۰ الی ۱۳۹۰) از طرف پزشک جهت بررسی ژنتیکی به آزمایشگاه ژنتیک دکتر بنیادی ارجاع شده بودند. این افراد یا خود یکی از علائم بیماری را داشتند یا از بستگان درجه اول فرد مبتلا به این بیماری بودند. در این مطالعه از میان تمام بیماران مبتلا به FMF ثبت شده در کلینیک ژنتیک دکتر بنیادی - که در کل بیش از ۳۵۰۰ مورد می باشند - تعداد ۵۰۰ بیمار مبتلا به FMF که در بررسی های ژنتیک به عمل آمده نوع موتاسیون MEFV در آنها تعیین شده بود به روش غیر احتمالی آسان به عنوان حجم نمونه انتخاب شدند. فرم جمع آوری اطلاعات حاوی: سن، جنس، علائم بالینی بیماری در فرد، سابقه فامیلی FMF، نسبت فامیلی بین پدر و مادر، موتاسیون گزارش شده برای هر فرد تکمیل گردید. درگیری کلیه در آن دسته از بیمارانی که با علائمی غیر از علائم درگیری کلیوی مراجعه کرده بودند با وجود پروتینوری مداوم در آنالیز کامل ادراری و یا وجود همآچوری گلوامروولی در سدیمان ادراری بیمار مورد توجه قرار گرفت. در صورت وجود پروتینوری و همآچوری گلوامروولی بررسی های تکمیلی بیشتر شامل کشت نمونه ادرار (در صورت شک به وجود عفونت ادراری)، جمع

یهودیان، ارامنه، اعراب و ترکان دیده می شود. مطالعات، شیوع این بیماری را در میان ساکنین منطقه مدیترانه ۱ در هر ۲۰۰ نفر بیان می کنند. این میزان در میان یهودیان غیراشکنازی (سفاردیک) ساکن اسرائیل ۱ در هر ۲۵۲ تا ۵۰۰ نفر (۱۲ و ۱۳) و در ترکیه ۱ در هر ۱۰۷۳ نفر (۱۴) گزارش شده است. در میان یهودیان شمال آفریقا از هر ۵ تا ۱۰ نفر ۱ نفر (۱۳) و در میان ارامنه از هر ۳ نفر ۱ نفر (۱۵) و در ترکیه از هر ۵ نفر ۱ نفر (۱۶) از نظر ژنتیکی برای بیماری حامل محسوب می شوند. همانند سایر بیماری های التهابی مزمن آمیلویدوزیس در این بیماری نیز دیده می شود. بروز آمیلویدوزیس خطرناک ترین عارضه بیماری است که با درگیر کردن کلیه می تواند سبب نارسایی کلیه گردد. احتمال بروز آمیلویدوزیس در میان نژادهای مختلف متفاوت است. بیشترین احتمال به میزان ۶۰ درصد در میان نژاد ترک گزارش شده است (۱۲). با توجه به موقعیت جغرافیایی ایران و هم جواری آن با کشورهای دارای شیوع بالای تب مدیترانه ای خانوادگی مانند ترکیه، ارمنستان و عراق و وجود قومیت های مختلف ترک، عرب و ارمنی به نظر می رسد شیوع بیماری در ایران نیز بالا باشد ولی هنوز مطالعه ای در مورد این بیماری و عوارض آن بویژه آمیلویدوزیس در سطح ملی انجام نشده است. در مطالعه ما میانگین سنی بیماران $14/84 \pm 24/19$ بود که می تواند نشان دهنده این مطلب باشد که در کشور ما بیماران در سن پایین تری علامت دار شده و تشخیص داده می شوند. نسبت جنسی مرد به زن ۱/۱۹ بود که نشان دهنده این است که نفوذ ژنی در بین زنان کمتر است. در مطالعه ما فراوانی ۵ موتاسیون شایع شناخته شده به ترتیب عبارت بودند از: M694V (۴۲٪)، V726A (۱۸٪)، E148Q (۱۳٪)، M680I (۱۱٪) و M694I (۲٪). همانطور که مشاهده می شود در مقایسه با جمعیت های منطقه مدیترانه موتاسیون E148Q در میان بیماران مبتلا به FMF با نژاد ترک آذری از فراوانی بیشتری برخوردار است (۱۷ و ۱۸).

درصد) و V726A (۵/۸۸ درصد) که در رتبه های بعدی قرار داشتند. شایعترین ژنوتیپ در بین بیمارانی که درگیری کلیوی داشتند M694V-M694V (۳۳/۳۳ درصد) بود. در ۷ بیمار از ۹ بیماری که درگیری کلیوی داشتند علائم بالینی بیماری تب مدیترانه ای خانوادگی وجود داشت و ۲ بیمار (۲۲/۲ درصد) این علائم را نداشتند و برای اولین بار با علائم درگیری کلیه مراجعه کرده بودند (تیپ ۲). پاتولوژی گزارش شده برای نمونه بافتی بدست آمده از بیوپسی کلیه در ۸ بیمار با درگیری کلیه، آمیلویدوزیس و در یک مورد Acute GN like mesangial proliferation بود (جدول ۳). از نظر ارتباط بین درگیری کلیه و جنسیت از ۲۲۸ بیمار زن ۴ نفر (۱/۸٪) و از ۲۷۲ بیمار مرد ۵ نفر (۱/۸٪) درگیری کلیه داشتند که $P = 1$ به دست آمد که از نظر آماری غیر معنی دار است. از نظر ارتباط بین ژنوتیپ و درگیری کلیه از ۱۰۴ بیماری که ژنوتیپ M694V/M694V داشتند ۳ نفر (۲/۹٪) درگیری کلیه داشتند که با توجه به $P = 0/403$ از نظر آماری غیر معنی دار است. ۱ نفر (۰/۷٪) از ۱۴۷ بیماری که ژنوتیپ M694V/other داشتند درگیری کلیه داشت، $P = 0/294$ محاسبه شد که از نظر آماری غیر معنی دار است. از ۱۰۸ بیماری که حامل موتاسیون E148Q بودند ۱ نفر (۰/۹٪) درگیری کلیه داشت که با $P = 0/691$ از نظر آماری غیر معنی دار است. از ۱۴۱ بیمار با سایر ژنوتیپ ها نیز ۴ نفر (۲/۸٪) درگیری کلیه داشتند که با $P = 0/278$ از نظر آماری غیر معنی دار است.

بحث

تب مدیترانه ای خانوادگی شایعترین بیماری التهابی ارثی است که مشخصه آن حملات راجعه و خود محدود شونده تب و سروزیت است (۱). الگوی توارث بیماری به صورت اتوزومال مغلوب است. این بیماری با شیوع بیشتر در میان ساکنین منطقه مدیترانه بویژه

جدول ۱: فراوانی هر یک از الل ها در ۱۰۰۰ مورد بررسی

موتاسیون	فراوانی	درصد
M694V	۴۲۰	۴۲٪
V726A	۱۸۰	۱۸٪
M680I	۱۳۰	۱۳٪
E148Q	۱۱۳	۱۱/۱۳٪
R761H	۷۱	۷/۱٪
M694I	۲۱	۲/۱٪
R408Q	۱۸	۱/۸٪
F479L-E167D	۱۵	۱/۵٪
P369S	۱۴	۱/۴٪
A744S	۴	۰/۴٪
R408Q-P369S	۳	۰/۳٪
R202Q	۳	۰/۳٪
F479L	۳	۰/۳٪
E167D	۲	۰/۲٪
M761H	۱	۰/۱٪
E167D-P369S	۱	۰/۱٪
unknown	۱	۰/۱٪
	۱۰۰۰	۱۰۰٪

جدول ۲: فراوانی هر یک از ژنوتیپ ها و شیوع درگیری کلیه در هر گروه

درگیری کلیه (%)	فراوانی (%)	موتاسیون	گروه
۳ (۲/۹)	۱۰۴ (۲۰/۸)	M694V/M694V	۱ گروه
+	۳۲	M694V/M680I	
-	۱	M694V/M694I	
-	۱	M694V/A744S	
-	۳	M694V/F479L-E167D	
-	۱	M694V/R408Q-P369S	۲ گروه
-	۳۴	M694V/R761H	
-	۷۵	M694V/V726A	
۱ (۰/۷)	۱۴۷ (۲۹/۴)		
-	۵	E148Q/E148Q	
-	۱	E148Q/A749S	
+	۱	E148Q/?	
-	۱	E148Q/F479L-E167D	
-	۶	E148Q/M694I	
-	۶۵	E148Q/M694V	
-	۱	E148Q/R408Q	۳ گروه
-	۲	E148Q/R408Q-P369S	
-	۶	E148Q/R761H	
-	۷	E148Q/V726A	
-	۱۳	E148Q/M680I	
۱ (۰/۹)	۱۰۸ (۲۱/۶)		
-	۲۰	V726A/V726A	
+	۲۱	M680I/M680I	
-	۵	R761H/R761H	
-	۳	M694I/M694I	
+	۱	M680I-R202Q/M680I-R202Q	
-	۲	F479L-E167D/F479L-E167D	
+	۱	R202Q/R202Q	
-	۱	A744S/R761H	
-	۱	A744S/M680I	
-	۱	F479L/E167D	
-	۲	F479L/V726A	
+	۱	M680I/M761H	
-	۷	M680I/R761H	۴ گروه
-	۳۲	M680I/V726A	
-	۱	M680I/M694I	
-	۱	M694I/R761H	
-	۶	M694I/V726A	
-	۱۴	P369S/R408Q	
-	۳	R761H/R408Q	
-	۱	V762A/E167D	
-	۷	V726A/F479L-E167D	
-	۱	V726A/E167D-P369S	
-	۹	V726A/R761H	
۴ (۲/۸)	۱۴۱ (۲۸/۲)		

FMF با نژاد ترک آذری انجام دادند که در آن موتاسیون R761H با فراوانی ۴/۷٪ شایعترین موتاسیون در میان موتاسیون های نادر گزارش شد.

در مطالعه ما موتاسیون نادر R761H با فراوانی ۷/۱٪ در رتبه پنجم یعنی بالاتر از موتاسیون شایع M694I قرار دارد. دکتر بنیادی و همکاران در سال ۲۰۰۹ مطالعه ای بر روی ۵۲۴ بیمار مبتلا به

جدول ۳: یافته های ژنتیکی، بالینی و آزمایشگاهی در بیماران FMF با درگیری کلیه

ردیف	سن (سال)	جنسیت	ژنوتیپ	سدیمان ادراری	پروتئینوری (Mg/ 24h)	پاتولوژی	وجود علائم بالینی پیش از بروز درگیری کلیه
۱	۲۴	مذکر	M694V/V726A	فعال	۳۳۰۰	RA*	+
۲	۲۶	مذکر	M680I/R202Q	غیرفعال	۲۲۰۰	RA	+
۳	۳۸	مذکر	R202Q/R202Q	غیرفعال	۱۸۰۰	RA	+
۴	۴۰	مذکر	M694V/M694V	غیرفعال	۲۰۰۰	RA	+
۵	۲۸	مذکر	M694V/M694V	غیرفعال	۳۰۰۰	RA	+
۶	۶۰	مونث	M680I/M680I	غیرفعال	۴۵۰۰	RA	-
۷	۳۵	مونث	M694V/M694V	غیرفعال	۱۵۰۰	RA	+
۸	۴۱	مونث	M680I/M761H	غیرفعال	۲۵۰۰	RA	-
۹	۷۰	مونث	E148Q/?	فعال	۶۰۰۰	Acute GN like mesangial proliferation	+

RA*: آمیلوئیدوزیس کلیه، +: علائم بالینی دارد، -: علائم بالینی ندارد.

جدول ۴: تب مدیترانه ای خانوادگی و درگیری کلیه به صورت آمیلوئیدوزیس در مطالعات مختلف

نام محقق	سال انجام مطالعه	کشور	نژاد	تعداد بیماران مبتلا به FMF	درگیری کلیه به صورت آمیلوئیدوزیس (%)
Ehrenfeld et al	۱۹۶۱	اسرائیل	یهود سفاردیک	۵۵	۴ (۷/۲)
Sohar et al	۱۹۶۷	اسرائیل	یهود سفاردیک	۴۷۰	۱۱۴ (۲۶/۵)
Khachadian et al	۱۹۷۴	لبنان	ارمنی	۱۲۰	۹ (۷/۵)
Schwabe and Peters	۱۹۷۴	ایالات متحده امریکا	ارمنی	۱۰۰	۰
Reimann et al	۱۹۵۴	لبنان	عرب	۲۳	۰
Bitat et al	۱۹۷۴	لبنان	عرب	۵۲	۴ (۸)
Bakeer and Murtada	۱۹۷۵	عراق	عرب	۵۰	۲ (۴)
Barakat et al	۱۹۸۶	کویت	عرب	۱۷۵	۳ (۱/۷)
Hamad et al	۱۹۷۱	مصر	عرب	۱۱	۰
Wahib et al	۱۹۸۹	عربستان سعودی	عرب	۲۰	۰
Ozer et al	۱۹۷۱	ترکیه	ترک	۲۰	۱۲ (۶۰)
Said et al	۱۹۹۱	اردن	عرب	۱۵	۷ (۴۶/۵)
Bonyadi et al	۲۰۰۸	ایران	ترک آذری	۱۹۰	۷ (۴)
[current study]	۲۰۱۲	ایران	ترک آذری	۵۰۰	۸ (۱/۶)

دکتر بنیادی و همکاران در سال ۲۰۰۸ بود. در مطالعه دکتر بنیادی ۱۹۰ بیمار با نژاد ترک آذری مورد بررسی قرار گرفتند که فراوانی هر یک از علائم بالینی به ترتیب عبارت بود از: درد شکم (۹۸٪)، تب (۷۸٪)، درد مفصل (۳۷٪) و درد سینه (۳۱٪) (۳). این در حالیست که طی مطالعات انجام شده تب شایعترین یافته بالینی در میان بیماران با نژاد ارمنی، یهود و عرب است (۳). در مطالعه ما از ۱۰۴ بیمار با موتاسیون M694V به فرم هموزیگوت ۳ نفر (۲/۹٪)، از ۱۴۷ بیمار با موتاسیون M694V به فرم هتروزیگوت ترکیبی ۱ نفر (۰/۷٪) و از ۱۴۱ بیمار با سایر موتاسیون ها ۴ نفر (۲/۸٪) درگیری کلیه به صورت آمیلوئیدوزیس داشتند. در میان ۱۰۸ بیماری که حامل موتاسیون E148Q بودند ۱ نفر (۰/۹٪) درگیری کلیوی داشت که پاتولوژی گزارش شده Acute GN like mesangial proliferation بود. P value در هریک از گروه های ژنوتیپی فوق به ترتیب برابر با ۰/۴۰۳، ۰/۲۹۴، ۰/۲۷۸ و ۰/۶۹۱ محاسبه گردید که از نظر آماری غیر معنی دار است.

همچنین در مطالعه دیگری که ایشان و همکاران در سال ۲۰۰۸ بر روی ۱۹۰ بیمار مبتلا به FMF از همین نژاد انجام داده بودند موتاسیون M694I با فراوانی ۲/۵٪ پنجمین موتاسیون شایع بود. با توجه به نتیجه این مطالعه و مقایسه آن با مطالعات قبلی به نظر میرسد که موتاسیون R761H در میان نژاد ترک آذری از شیوع بیشتری برخوردار است (۲۱-۱۹). با توجه به این مطلب که ۵ موتاسیون شایع شناخته شده در ۸۶٪ از بیماران ما وجود دارند استفاده از روشهای ژنتیکی در شناسایی بیماران بدون علامت بالینی به ویژه در میان بستگان درجه اول این بیماران در این استان می تواند کمک کننده باشد. با شناسایی و شروع درمان به موقع در این بیماران علاوه بر بهبود کیفیت زندگی این افراد از مراجعات متعدد پزشکی و عوارض بیماری نیز کاسته می شود. از نظر فراوانی علائم بالینی در مطالعه ما درد شکم با فراوانی ۸۸٪ شایعترین علامت بالینی بود و تب، درد مفصل و درد سینه به ترتیب در رده های بعدی قرار داشتند. یافته ای که مشابه با نتایج حاصل از مطالعه

بیمارانی که به علت ناشناخته دچار نارسایی کلیه شده و دیالیز می شوند بتوان ردپایی از FMF در این بیماران پیدا کرد.

نتیجه گیری

با توجه به مطالعه انجام شده و تفسیر داده ها به این نتیجه می رسیم که درگیری کلیه در مبتلایان به تب مدیترانه ای خانوادگی با نژاد ترک آذری شایع نیست. شایان ذکر است که به خاطر اهمیت بالینی این درگیری در بیماران، آگاهی متخصصین مختلف در خصوص ارزیابی و پیگیری بیماران مبتلا به تب مدیترانه ای خانوادگی به منظور شناسایی به موقع این عارضه همچنان حایز اهمیت است. همچنین در این مطالعه بین احتمال ابتلا به آمیلویدوزیس و وجود موتاسیون M694V و جنسیت بیماران ارتباط معنا داری پیدا نشد.

در انتها، مطالعات متعددی در سرتاسر جهان در خصوص شیوع درگیری کلیوی ناشی از آمیلویدوزیس در بیماران مبتلا به FMF انجام شده است که بیشترین میزان آن با فراوانی ۶۰٪ در مطالعه ای که توسط Ozer و همکاران در سال ۱۹۷۱ در ترکیه انجام شده گزارش شده است (جدول ۴). در مطالعه ما یک بررسی گذشته نگر بر روی یک گروه ۵۰۰ نفره از بیماران مبتلا به تب مدیترانه ای خانوادگی در استان آذربایجان شرقی صورت گرفت و درگیری کلیه در ۱/۶ درصد از موارد دیده شد که در مقایسه با مطالعات انجام شده در سایر کشورها درصد پایینی است. علت این امر شاید این باشد که در مطالعه ما طیف وسیعی از بیماران که توسط متخصصین مختلف ارجاع شده و گستره سنی بسیار وسیعی از کودکی تا کهنولت داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. از کاستی های مطالعه ما گذشته نگر بودن آن، طیف سنی وسیع بیماران و بررسی وجود درگیری کلیه در بیمارانی بود که علائم بالینی بیماری FMF به تازگی در آنها تظاهر پیدا کرده بود. چه بسا که با بررسی بیشتر

References

- Onen F. Familial Mediterranean fever Review. *Rheumatol Int* 2006; **26**: 489-496.
- Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; **9**: 473-483.
- Esmaili M, Bonyadi M, Rafeey M, Sakha K, Somi MH. Common mutation analysis in Iranian Azeri Turkish patients with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2008; **37**: 334-338.
- Burak Toros A. Renal and suprarenal insufficiency secondary to familial Mediterranean fever associated with amyloidosis. *J Med Case Rep* 2011; **5**: 390.
- Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chétrit E, Cattan D, Bernot A. Phenotype genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet* 1998; **6**: 95-97.
- Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; **43**: 227-253.
- Yonem O, Bayraktar Y. Secondary amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Hepatogastroenterology* 2007; **54**(76): 1061-1065.
- Mamou H, Cattan R. La maladie periodiquesur 14 cas personnel's don't 8 compliqués de Nephropathies. *Semaine Hop Paris* 1952; **28**: 1062.
- Cakar N, Yalçinkaya F, Ozkaya N, Tekin M, Akar N, Koçak H. Familial Mediterranean fever-associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome. *Clinical and experimental rheumatology* 2001; **19**: 63-67.
- Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Geneviève D, Mndjoyan E. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 2000; **67**: 1136-1143.
- Aviva Mimouni. Familial Mediterranean fever: Effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics* 2000; **105**(5): 65-70.
- Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology* 2000; **39**: 67-72.
- Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: High gene frequency among the non-Ashkenazi Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 1995; **55**: 311-314.
- Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; **25**: 2445-2449.
- Torosyan L. A population based survey reveals an extremely high familial Mediterranean fever carrier frequency in Armenia suggesting heterozygote advantage. *Am J Med Genet* 2000; **67**: 404.
- 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 Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; **9**: 553-555.
- Tunca M, Akar S, Oneon F. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; **84**: 1-11.
- Bonyadi M, Esmaili M, Jalali H, Somi MH, Ghaffari A, Rafeey M, et al. MEFV mutations in Iranian Azeri Turkish patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet* 2009; **76**(5): 477-480.

19. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996; **155**: 540-544.
20. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974; **53**: 453-462.
21. Ozen S. Changing concepts in familial Mediterranean fever: is it possible to have an autosomal-recessive disease with only one mutation? *Arthritis Rheum* 2009; **60**: 1575-1577.