

Rare *MEFV* Mutations in Patients with Henoch Schonlein Purpura from North West of Country

Mortaza Bonyadi¹, Mahdieh Younesi², Mandana Rafeey³, Mahnaz Sadeghi Shabestari⁴, Fakhrossadat Mortazavi⁵, Behzad Alyari⁶

¹Center of Excellence for Biodiversity, School of Natural Sciences, Tabriz University & Liver and Gastrointestinal Disease Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Center of Excellence for Biodiversity, School of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

³Liver and Gastrointestinal Disease Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁴Tuberculosis and Lung Disease Research Center, Children Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁵Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁶Children's Disease Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 9 Jan, 2015 Accepted: 23 Apr, 2015

Abstract

Background & Objectives: Coexistence of Familial Mediterranean Fever (FMF) with various systemic vasculitides, such as Henoch Schonlein Purpura (HSP) and other inflammatory disorders has been reported and *MEFV* gene has been suggested to play a significant role in the pathogenesis of this association. In this study, the rare *MEFV* mutations in patients with HSP from north west of country and its association with clinical symptoms of disease were evaluated.

Material and Methods: Forty unrelated patients were referred by specialists to the Molecular Medical Genetic Center of Tabriz. Clinical diagnosis of HSP was made according to published criteria. The control group consists of 200 ethnically matched persons apparently healthy without any kind of inflammatory diseases. Screening for the 3 mutations; R761H, P396S and R408Q were performed by using amplification refractory mutation system polymerase chain reaction (ARMS-PCR) and polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). X^2 test and Fisher's exact test were used to statistical analysis.

Results: Of 40 patients studied, 37 (92.5%) showed without mutation, while 3 (7.5%) had *MEFV* mutation that three of them were compound heterozygous for the P396S/R408Q mutations. There was a statistically significant difference between the patient group and healthy individuals regarding P396S and R408Q mutations ($p = 0.0043$). Findings suggest that P369S and R408Q mutations always together occurred and not only contribute to the susceptibility to HSP, also associated with clinical symptom of fever.

Conclusion: Our results suggest that some *MEFV* mutations could be a contributory genetic factor to HSP in the north west of the country.

Keywords: *MEFV* gene mutations, Henoch Schonlein Purpura

*Corresponding author:

E-mail: jabbarpour@tabrizu.ac.ir

مقاله پژوهشی

جهش‌های نادر ژن *MEFV* در بیماران مبتلا به هنوخ شوئن لاین پورپورا در شمال غرب کشور

مرتضی بنیادی^۱، مهدیه یونسی^۲، ماندانا رفیعی^۳، مهناز صادقی شبستری^۴، فخرالسادات مرتضوی^۵، بهزاد علیاری^۶

^۱قطب علمی تنوع زیستی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز و مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۲قطب علمی تنوع زیستی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

^۳مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۴مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۵دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۶مرکز تحقیقات بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۳/۱۰/۱۹ پذیرش: ۹۴/۲/۳۰

چکیده

زمینه و اهداف: همزیستی تب‌مدیرانه‌ای فامیلی (FMF) با واسکولیت‌های سیستمیک مختلف از جمله هنوخ شوئن لاین پورپورا (HSP) و سایر اختلالات التهابی گزارش و پیشنهاد شده است که ژن *MEFV* نقش مهمی در بیماری‌زایی این انجمن بازی می‌کند. در این مطالعه میزان جهش‌های نادر *MEFV* در بیماران مبتلا به HSP از شمال غرب کشور و ارتباط آن با علائم بالینی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: چهل بیمار غیرخویشاوند توسط متخصصان به مرکز ژنتیک پزشکی مولکولی تبریز ارجاع و تشخیص بالینی با توجه به معیارهای منتشر شده صورت گرفت. گروه کنترل شامل ۲۰۰ فرد به ظاهر سالم بدون هر نوع بیماری التهابی و از لحاظ قومی همسان با بیماران بودند. غربالگری ۳ جهش R761H، P396S و R408Q با استفاده از دو تکنیک ARMS-PCR و PCR-RFLP صورت گرفت. جهت بررسی‌های آماری از آزمون کای دو و آزمون دقیق فیشر استفاده شد.

یافته‌ها: از ۴۰ بیمار مورد مطالعه، ۳۷ نفر (۹۲/۵٪) بدون جهش و ۳ نفر (۷/۵٪) دارای جهش بودند که هر ۳ آنها هتروزیگوت مرکب برای جهش‌های P396S/R408Q یافت شدند. از نظر آماری بین بیماران و افراد سالم در مورد جهش‌های P396S و R408Q اختلاف معنی‌دار بود ($p = ۰/۰۰۴۳$). یافته‌های ما نشان می‌دهد که جهش‌های P396S و R408Q همیشه با هم رخ داده و نه تنها کمک به استعداد ابتلا به HSP می‌کنند با علامت بالینی تب نیز همراهی دارند.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد برخی جهش‌های *MEFV* می‌تواند یک عامل ژنتیکی کمک‌کننده به ابتلای HSP در جمعیت شمال غرب کشور باشد.

کلید واژه: جهش‌های ژن *MEFV* هنوخ شوئن لاین پورپورا

*ایمیل نویسنده رابط: jabbarpour@tabrizu.ac.ir

مقدمه

ژنتیکی ممکن است نقش مهمی در بروز HSP بازی کنند (۴). مطالعات اخیر روی فاکتورهای ژنتیکی مستعدکننده برای HSP روی پلی‌مورفیسم در ژن‌های مربوط به سایتوکاین‌ها و مولکول‌های چسبندگی سلول است که در مدولاسیون پاسخ‌های التهابی و فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال درگیر متمرکز شده است (۲). به علاوه، جهش‌های ژن *MEFV* می‌تواند یک عامل مهم در ابتلا به HSP باشد که این امر می‌تواند تظاهرات بالینی ناشی از بیماری را نیز تحت تأثیر قرار دهد. زیرا پیرین کد شده توسط ژن *MEFV* یک عضو مهم در التهاب است که نشان داده شده بیان بسیاری از ژن‌های دخیل در پاسخ‌های ایمنی و التهابی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲،۱).

بیماری هنوخ شوئن لاین پورپورا یکی از شایع‌ترین واسکولیت‌های سیستمیک دوران کودکی، با شیوع ۱۰-۲۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر می‌باشد (۲،۱). این بیماری بین سنین ۱۵-۳ سال رخ می‌دهد، در پسران شایع‌تر از دختران است و اغلب در فصل‌های پاییز و زمستان دیده می‌شود (۲). بیماری HSP توسط رسوب ایمنوگلوبولین A در دیواره رگ‌های خونی کوچک مشخص می‌گردد (۳). HSP دارای معیارهای تشخیصی شامل پورپورای قابل لمس غیر ترومبوسیتوپنیک و حداقل یکی از علائم مانند درد کولیکی شکم، آرتریت یا آرترالژی و درگیری کلیوی با هم‌اچوری و پروتئینوری است که به نارسایی پیشرونده کلیه منجر می‌گردد (۱). هنوز دلیل اصلی بیماری‌زایی HSP ناشناخته باقی مانده است با این حال به نظر می‌رسد که عوامل عفونی، محیط و عوامل

پذیری تکرار شدند (۷). به علاوه از روش تعیین توالی جهت تأیید نمونه‌ها استفاده گردید (۱۱). برای این منظور، چند نمونه از دو گروه بیمار و کنترل انتخاب و مورد بررسی قرار گرفت (۱۱).

تجزیه و تحلیل آماری

آزمون کای دو و آزمون دقیق فیشر برای مقایسه فرکانس حاملان ژن مورد استفاده قرار گرفت (۱۲). نسبت شانس OR و فاصله اطمینان CI در سطح اطمینان ۹۵٪ برای تمام داده‌ها محاسبه گردید (۱۱). معنی دار بودن به $P < ۰/۰۵$ اختصاص داده شد و آمار توصیفی به صورت درصد ارائه گردید، میانه نیز برای تجزیه و تحلیل اطلاعات به دست آمده مورد استفاده قرار گرفت (۱۳، ۱). همچنین از آزمون کای دو جهت بررسی تعادل هاردی واینبرگ نیز استفاده شد.

یافته‌ها

تشخیص مولکولی جهش‌ها با کمک روش‌های ARMS-PCR، PCR-RFLP و تعیین توالی صورت گرفت (شکل ۱) (۹). گروه مورد مطالعه شامل ۴۰ بیمار (۲۴ پسر و ۱۶ دختر) مبتلا به HSP بود. نسبت مردان به زنان ۱/۵ و متوسط سن در زمان تشخیص ۷/۲ (دامنه ۲ تا ۱۲) سال بود.

در بخش اول مطالعه، تجزیه و تحلیل جهش‌های ژن *MEFV* صورت گرفت (۱۴). از ۴۰ بیمار مورد مطالعه، ۳۷ نفر (۹۲/۵٪) فاقد جهش و ۳ نفر (۷/۵٪) دارای جهش در ژن *MEFV* بودند. غربالگری برای ۳ جهش R761H، P396S و R408Q حاکی از آن بود که تنها سه بیمار (۷/۵٪) هتروزیگوت مرکب برای دو جهش P396S/R408Q بودند و هیچ یک از بیماران هموزیگوت یا هتروزیگوت نبودند. جهش R761H در کوهورت ما یافت نشد ولی جهش‌های P396S و R408Q هر کدام در ۷/۵٪ از موارد شناسایی شدند. تفاوت در فراوانی جهش‌های نادر *MEFV* بین بیماران و افراد کنترل از همان گروه قومی از نظر آماری معنی‌دار بود ($p = ۰/۰۰۰$) و توزیع جهش بین دو گروه برای R761H ($p = ۱$)، P396S ($p = ۰/۰۰۴۳$) و R408Q ($p = ۰/۰۰۴۳$) محاسبه شد. در مجموع ۶ آلل جهش یافته در ۳ بیمار یافت شد که نشان‌دهنده فراوانی ۰/۰۷۵ برای آلل جهش یافته می باشد. نتایج تجزیه و تحلیل جهش‌ها در جدول ۱ ارائه شده است.

ژن *MEFV* در کروموزوم p13.3۱۶ واقع شده، شامل ۱۰ اگزون و کدکنده پروتئین پیرین یا مارنوستترین با چندین دومین می باشد. این پروتئین تنها در گرانولوسیت‌ها یافت شده و در تنظیم مرگ سلولی و التهاب درگیر می باشد (۶، ۵). تا امروز بیشتر از ۸۰ جهش در ژن *MEFV* مورد شناسایی قرار گرفته است (۵).

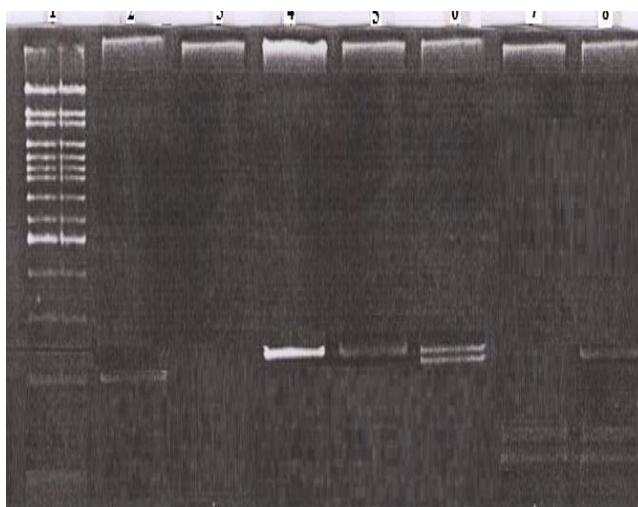
مطالعات در سال‌های اخیر نشان‌دهنده ارتباط بین جهش‌های ژن *MEFV* و واسکولیت‌هایی مثل HSP، پلی آرتریت ندوزا (PAN) و بیماری بهجت است (۵). هدف از این مطالعه بررسی شیوع جهش‌های نادر ژن *MEFV* در بیماران مبتلا به HSP از شمال غرب کشور است که هیچ نشانه‌ای از تب مدیترانه‌ای خانوادگی (FMF) و یا دیگر بیماری‌های التهابی را نشان نداده‌اند.

مواد و روش‌ها

گروه مورد مطالعه شامل ۴۰ بیمار غیرخویشاوند است که بر اساس معیارهای بالینی توسط متخصصان تشخیص داده شده و جهت تست ژنتیکی به مرکز ژنتیک پزشکی مولکولی تبریز ارجاع داده شدند (۸، ۷). گروه کنترل نیز شامل ۲۰۰ فرد به ظاهر سالم بدون هر نوع بیماری التهابی می‌باشند و تمام افراد مورد مطالعه از جمعیت شمال غرب کشور انتخاب شدند (۷). حجم نمونه با توجه به سایر مقالات و نادر بودن بیماری انتخاب شده است. هر کدام از بیماران مورد مطالعه مطلع و مجوز کتبی توسط خود بیمار یا پدر و مادر وی جهت گرفتن نمونه خون برای مقاصد پژوهشی امضا کردند و گزارش پزشکی و سابقه خانوادگی برای هر فرد جمع آوری شد (۹، ۷). DNA ژنومی از لکوسیت خون محیطی با روش نمک اشباع و با استفاده از پروتکل‌های استاندارد استخراج گردید (۱۰). در ضمن این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه تبریز تصویب شده است (۹).

تقویت PCR و هضم

در این مطالعه ۳ تا از جهش‌های ژن *MEFV* با استفاده از PCR تقویت و مورد آنالیز قرار گرفت (۶). جهش R761H با کمک تکنیک ARMS-PCR تشخیص داده شد، در حالی که جهش‌های P396S و R408Q با تکنیک PCR-RFLP شناسایی و مورد بررسی قرار گرفتند (۶). کنترل‌های مثبت و منفی برای هر تست مورد استفاده قرار گرفت و نتایج مثبت برای اطمینان از تکرار



شکل ۱: نتایج حاصل از سه جهش R761H، P396S و R408Q (۱- مارکر)، ۲- نمونه کنترل مثبت R761H، ۳- نمونه سالم R761H، ۴- نمونه بدون هضم آنزیمی P396S و R408Q، ۵- نمونه هموزیگوت P396S، ۶- نمونه هتروزیگوت P396S، ۷- نمونه هموزیگوت R408Q، ۸- نمونه هتروزیگوت (R408Q)

جدول ۱: توزیع و P-value جهش‌های MEFV در بیماران مبتلا به HSP و گروه کنترل

P-value	گروه کنترل (n = ۲۰۰)	گروه بیمار (n = ۴۰)	جهش‌ها
۱	۰	۰	R761H
*.۰/۰۰۴۳	۰	۳	P396S
*.۰/۰۰۴۳	۰	۳	R408Q
*.۰/۰۰۰۰	۰	۶	Total

*P-values < ۰/۰۵

جدول ۲: مقایسه ویژگی‌های بالینی بیماران دارای دو جهش P369S و R408Q با بیماران فاقد دو جهش P369S و R408Q

P-value	جهش P369S و R408Q (-) (۳۷)	جهش P369S و R408Q (+) (۳)	اعضای درگیر
۱	n(%) ۳۰ (۸۱/۰۸)	n(%) ۳ (۱۰۰)	پورپورای قابل لمس
۰/۵۳۸۱	۲۴ (۶۴/۸۶)	۳ (۱۰۰)	درد شکم
۱	۱۶ (۴۳/۲۴)	۱ (۳۳/۳۳)	ورم مفاصل
۰/۰۹۸۰	۱۶ (۴۳/۲۴)	۳ (۱۰۰)	درد مفاصل
*.۰/۰۰۰۰	۶ (۱۶/۲۱)	۱ (۳۳/۳۳)	تب
۱	۱ (۲/۷۰)	۰ (۰)	تهوع
۱	۵ (۱۳/۵۱)	۰ (۰)	استفراغ

*P-values < ۰/۰۵

توسط چندین محقق به طور گسترده منتشر شده است (۱۵) که این یافته‌ها شایستگی تحقیقات بیشتر به خصوص در جوامعی من جمله جمعیت شمال غرب کشور که FMF شایع می‌باشد را دارد (۴). فرکانس بالای واسکولیت‌ها در بیماران مبتلا به FMF موجب شده تا محققان جهش‌های MEFV را در واسکولیت‌هایی از جمله HSP، PAN، بیماری بهجت، بیماری التهابی روده، بیماری‌های روماتیسمی و غیره را مورد مطالعه قرار دهند (۱۵).

مشاهدات فوق و همچنین اطلاعات ما که نشان می‌دهد HSP دیگر یک بیماری نادر در ایران نیست، می‌تواند موجب حساسیت بیشتر پزشکان و آگاهی جهت تشخیص موارد مشکوک و هدف قرار دادن بهبود کیفیت زندگی این بیماران گردد (۷). با توجه به مطالعات قبلی دکتر بنیادی و همکاران روی جهش‌های شایع و فراوانی آن‌ها در بین مبتلایان، درصد قابل توجهی از بیماران فاقد یا تنها دارای یک جهش گزارش شدند لذا نیاز به بررسی‌های بیشتر و شناسایی جهش‌های نادر الزامی به نظر می‌رسید. مطالعه حاضر توزیع تعدادی از جهش‌های نادر ژن MEFV و ارتباط آن با HSP در بیمارانی که در شمال غرب کشور ساکن هستند را مورد بررسی قرار می‌دهد. در مطالعه‌ای از ترکیه Ozcahar و همکاران نشان دادند که ۳۴٪ از ۸۰ بیمار مبتلا به HSP برای جهش‌های MEFV هتروزیگوت بودند در حالی که هیچ یک از بیماران جهش‌های هموزیگوت یا هتروزیگوت مرکب را نداشتند (۵). در مطالعه دیگری از ترکیه، Bayram و همکاران نشان دادند که نرخ جهش هموزیگوت، هتروزیگوت و هتروزیگوت مرکب به ترتیب برابر ۸، ۳۱ و ۱۲٪ می‌باشد (۵). در یک مطالعه از چین He و همکاران نشان دادند که نرخ جهش هموزیگوت و هتروزیگوت ۱۳ و ۴۵٪ بوده است (۲). در مطالعه‌ای از اسرائیل Gershoni-Baruch و همکاران نشان دادند که ۲۷٪ از ۵۲ بیمار حامل حداقل یک جهش بودند (۱۳). در مطالعه ما نرخ حاملان جهش‌های MEFV در بیماران ۷/۵٪ و در گروه کنترل برابر صفر بود. لذا با توجه به مطالعه ما و تمام مطالعات صورت گرفته در این زمینه شیوع جهش‌های MEFV در بیماران مبتلا به HSP به طور قابل توجهی بیشتر از جمعیت عادی می‌باشد (جدول ۳) (۵).

در بخش دوم، پارامترهای بالینی بیماران دارا یا فاقد جهش مورد مقایسه قرار گرفت (۱۴). بیماران دارای جهش در ژن MEFV به طور متوسط جوان‌تر از بیماران فاقد جهش و با فرکانس بالاتری از درد و ورم مفاصل همراه بودند. یافته‌های مطالعه ما نشان می‌دهد که جهش‌های P396S و R408Q همیشه با هم رخ می‌دهند و نه تنها کمک به ایجاد استعداد ابتلا به HSP می‌کنند با علامت بالینی تب نیز ارتباط و همراهی دارند (جدول ۲). ویژگی‌های بالینی اصلی این بیماران به قرار زیر می‌باشد: پورپورای قابل لمس در ۳۳ نفر (۸۲/۵٪) مشاهده شد، درد شکم در ۲۷ نفر (۶۷/۵٪)، آرتریت در ۱۷ نفر (۴۲/۵٪)، درد مفاصل در ۱۹ نفر (۴۷/۵٪)، تب در ۷ نفر (۱۷/۵٪)، تهوع در ۱ نفر (۲/۵٪) و استفراغ در ۵ نفر (۱۲/۵٪).

بحث

HSP یک بیماری پلی سیستمیک التهابی با علت ناشناخته است که به نظر می‌رسد عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی مثل عفونت از علل این بیماری باشند (۱۲). اخیراً ناشران گزارش نموده‌اند که شیوع جهش‌های ژن MEFV در کودکان مبتلا به HSP بیش از جمعیت عمومی است و جهش‌های ژن MEFV می‌تواند روی یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی از HSP تأثیر بگذارد ولی مطالعات آینده‌نگر بیشتری برای تأیید این نتایج لازم است (۵). از آنجایی که ژن MEFV کدکننده پروتئین پیرین می‌باشد و نقش مهمی را در مسیرهای التهابی با کاهش التهاب به خصوص در نوتروفیل‌ها بازی می‌کند، پروتئین جهش یافته ممکن است به التهابی کنترل نشده منجر شود که موجب بروز HSP و سایر واسکولیت‌ها می‌گردد (۱۵). حاملان جهش ممکن است پاسخ التهابی بالاتر با یافته‌های بالینی شدیدتری داشته باشند که نشان دهنده کلیرانس غیر طبیعی از کمپلکس‌های ایمنی و اختلال در نظم پاسخ التهابی به دلیل ژن معیوب می‌باشد (۱۵). بنابراین، بررسی جهش‌های MEFV در بیماران مبتلا به HSP ممکن است برای پیگیری بیماران حساس مفید بوده و منجر به تشخیص زودرس و درمان شود (۱۵).

همچنین همراهی HSP با FMF با فراوانی ۱۰٪ توسط Flatau و همکاران در سال ۱۹۸۲ گزارش و پس از آن مطالعات مشابهی

جدول ۳: توزیع جهش‌ها در مطالعات قبلی

جهش (+) n(%)	HSP (n)	کشور	نویسندگان
۱۴(۲۶/۹)	۵۲	اسرائیل	Gershoni et al.
۲۷(۳۴/۶)	۷۸	چین	He et al.
۲۷(۳۳/۷)	۸۰	ترکیه	Ozcarar et al.
۴۷(۴۳/۹)	۱۰۷	ترکیه	Bayram et al.
۱۸(۲۳/۶)	۷۶	ترکیه	Dogan et al.
۱۸(۲۶/۴)	۶۸	ترکیه	Altug et al.
۱۲(۲۴/۰)	۵۰	ایران	Nikibakhsh et al.
۱۳(۳۲/۵)	۴۰	ایران	Present study

فراوانی آلی این جهش‌ها مؤثر می‌باشد (۷). مشاهده ارتباط قوی P369S و R408Q در جمعیت مورد مطالعه ما جالب توجه می‌باشد (۷). اگر چه جهش R761H شایع‌ترین جهش در میان جهش‌های نادر در جمعیت مورد مطالعه ما محسوب می‌شود، اما این جهش در میان بیماران مبتلا به HSP یافت نشد، پس این بیماری ممکن است حاصل جهش‌های جدید باشد (۸،۷). ما نتوانستیم هیچ یک از ۳ جهش را در ۷۴ تا ۸۰ آلل مورد مطالعه (۹۲/۵٪) تشخیص دهیم، این ممکن است به دلیل عوامل بسیاری از جمله حضور جهش ناشناخته در منطقه پرموتر و یا در داخل ایترونها، هتروژنتی ژنتیکی، وجود ژن‌های تعدیل‌گر و یا عوامل محیطی ناشناخته باشد (۸). با توجه به نتایج حاصل از مطالعه ما، معقول است که بگوییم در برخی از مناطق که بیماری FMF از شیوع بیشتری برخوردار است وجود جهش‌های *MEFV* می‌تواند تظاهرات بالینی HSP را تحت تأثیر قرار دهد و این که تصور می‌شود جمعیت شمال غرب کشور یک جمعیت در معرض خطر بالا برای بروز HSP می‌باشد (۷،۱).

تقدیر و تشکر

ما از تمام همکاران در این پروژه تقدیر و تشکر می‌کنیم.

نتایج حاصل از سه مطالعه در ترکیه روی ارتباط ژن *MEFV* و حساسیت به HSP نشان داد که جهش‌های *MEFV* عامل مستعدکننده مهمی برای HSP هستند و روی تظاهرات بالینی نیز اثر می‌گذارند (۲). اما در مطالعه دیگری از ترکیه توسط Dogan و همکاران نشان داده شد که جهش‌های ژن *MEFV* روی تظاهرات بالینی HSP ندارند (۵). نتایج حاصل از مطالعه‌ای در اسرائیل نشان داد که تفاوت معنی‌داری در تظاهرات بالینی بین دو گروه دارا و فاقد جهش وجود نداشته است (۵) و در نهایت یافته‌های مطالعه ما نیز نشان می‌دهد که جهش P369S و R408Q همیشه با هم رخ می‌دهند و نه تنها کمک به استعداد ابتلا به HSP می‌کنند، با علامت بالینی تب نیز همراهی دارند.

نتیجه‌گیری

در این گزارش توزیع سه تا از جهش‌های نادر ژن *MEFV* بیماران مبتلا به HSP از شمال غرب کشور مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت و ما متوجه شدیم که برخی جهش‌های *MEFV* (P396S و R408Q) می‌تواند یک عامل استعداد ژنتیکی اضافی برای HSP باشد. ما برای تأیید این ارتباط مشاهده شده، پیشنهاد مطالعه بیشتر این جهش‌ها در بیماران مبتلا به HSP در سایر جمعیت‌ها و گروه‌های قومی را داریم، زیرا تفاوت‌های قومی در

References

- Ozcarar ZB, Yalcinkaya F, Cakar N, Acar B, Kasapcopur O, Uguten D, et al. *MEFV* mutations modify the clinical presentation of Henoch Schonlein Purpura. *J Rheumatol* 2008; **35**: 2427-2429.
- He X, Lu H, Kang S, Luan J, Liu Z, Yin W, et al. *MEFV* E148Q polymorphism is associated with Henoch Schonlein Purpura in Chinese children. *Pediatric Nephrol* 2010; **25**: 2077-2082.
- Ertan P, Tekin G, Sahin GE, Kasirga E, Taneli F, Kandioglu AR, et al. A case of Henoch Schonlein Purpura with P369S mutation in *MEFV* gene. *Iran J Pediatric* 2011; **21**: 244-248.
- He X, Yu C, Zhao P, Ding Y, Liang X, Zhao Y, et al. The genetics of Henoch Schonlein Purpura: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2013; **33**: 1387-1395.
- Dogan CS, Akman S, Koyun M, Bilgen T, Comak E, Gokceoglu AU. Prevalence and significance of the *MEFV* gene mutations in childhood Henoch Schonlein Purpura without FMF symptoms. *Rheumatol Int* 2013; **33**: 377-380.
- 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**: 384.
- Bonyadi M, Esmaeili 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**: 477-480.
- Esmaeili 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**: 334-338.
- Mohammadnejad L, Farajnia S. Mediterranean fever gene analysis in the Azeri Turk population with familial mediterranean fever: evidence for new mutations associated with disease. *Cell J* 2013; **15**: 152-159.
- Miller SA, Dynes DD, Polesky. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; **16**: 1215.

11. Shaghghi Z, Bonyadi M, Somi MH, Khoshbaten M. Association of plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism with inflammatory bowel disease in Iranian Azeri Turkish patients. *Saudi J Gastroenterology* 2014; **20**: 54-58.
12. Esmaili M, Bonyadi M, Khabbazi A, Ebrahimi AA, Sharif SK, Hajjalilo M, et.al. Common *MEFV* mutations in Iranian Azeri Turkish patients with Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 2011; **40**: 383-386.
13. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial mediterranean fever gene in Henoch Schonlein Purpura. *J Pediatric* 2003; **143**: 658-561.
14. Altug U, Ensari C, Sayin DB, Ensari A. *MEFV* gene mutations in Henoch Schonlein Purpura. *Int J Rheu Dis* 2013; **16**: 347-351.
15. Bayram C, Demircin G, Erdogan O, Bulbul M, Caltik A, Akyuz SG. Prevalence of *MEFV* mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch Schonlein Purpura. *Acta Pediatric* 2011; **100**: 745-749.