

Alta frecuencia de variación de la secuencia de la mutación E148Q en niños con fiebre mediterránea familiar en el sureste de Turquía

High frequency of E148Q sequence variation in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey

Prof. Adj. Ünal Uluca,^a Prof. Dr. Aydın Ece,^b Prof. Adj. Velat Şen,^a
Prof. Adj. Salih Coşkun,^c Prof. Adj. Ali Güneş,^a Prof. Adj. Servet Yel,^a
Prof. Adj. İlhan Tan,^a Prof. Asoc. Müsemma Karabel,^a Dr. Cahit Şahin^a

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio fue investigar el espectro de las mutaciones genéticas localizadas en el gen de la fiebre mediterránea (MEFV) y la correlación entre el genotipo y el fenotipo en niños con fiebre mediterránea familiar (FMF) en el sureste de Turquía.

Métodos: En el estudio se incluyeron 507 niños (274 eran de sexo femenino) con FMF y mutaciones genéticas localizadas en el gen MEFV. Se realizó una evaluación retrospectiva de 15 años; y se analizaron los siguientes parámetros: edad, sexo, edad al inicio de los síntomas, edad al diagnóstico de la FMF, demora entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, síntomas de ataque de la FMF y respuesta a la colchicina. Se calcularon los índices de severidad de la enfermedad y se realizó el análisis de la mutación del gen MEFV mediante PCR en tiempo real para las seis mutaciones más frecuentes. Con el fin de aportar homogeneidad, se excluyeron los niños con comorbilidades o con un resultado negativo en las pruebas de mutaciones del gen MEFV.

Resultados: Se encontró que el 60,2% (n= 305) de los pacientes tenían antecedentes familiares. Los síntomas más frecuentes que manifestaron durante los ataques de FMF fueron dolor abdominal (98,0%), fiebre (93,9%) y artralgia (47,3%); el 75,0% de los pacientes (n= 380) eran heterocigotos; el 14,2% homocigotos (n= 72) y el 10,8% heterocigotos compuestos (n= 55). Se identificaron las siguientes mutaciones en los alelos del gen MEFV: E148Q (40,1%), M694V (25,9%), V726A (15,8%), R761H (7,4%), M680I (6,8%), y P369S (4,1%). En el subgrupo M694V se observó una edad media más joven de inicio de la enfermedad y un puntaje medio más alto de gravedad de la enfermedad, mientras que el grupo E148Q tuvo un inicio medio de enfermedad más tardío y un puntaje medio más bajo de severidad de la enfermedad ($p < 0,05$).

Conclusión: La frecuencia más alta de la mutación E148Q y la enfermedad más leve en la evolución de la FMF en la población de nuestro estudio quizás se deba a las diferencias étnicas del sureste de Turquía.

Palabras clave: fiebre mediterránea familiar, genotipo, fenotipo, mutación, sureste de Turquía.

INTRODUCCIÓN

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre acompañados por ataques de serositis que afectan el peritoneo, la membrana sinovial y la pleura.^{1,2} Con frecuencia, los pacientes con FMF tienen el primer ataque en la niñez.

Las mutaciones genéticas del gen que derivan en la FMF se encuentran en el brazo corto del cromosoma 16. Este gen codifica la proteína pirina que limita la migración excesiva de los leucocitos a los sitios de inflamación, y se expresa exclusivamente en los granulocitos, monocitos, células dendríticas y fibroblastos de las membranas serosa y sinovial.³⁻⁵ La pirina participa en la apoptosis, el reclutamiento celular y la activación de la procaspasa-1, también conocida como la enzima convertidora de interleuquina 1-beta (IL-1 β) con el procesamiento y la secreción asociados de las IL-1 e IL-8.

Aunque el claro efecto de la pirina y el mecanismo molecular de las mutaciones del gen MEFV continúan siendo un tema polémico, los datos recientes apoyan la hipótesis que la FMF está causada por mutaciones por pérdida de la función que derivan en la mayor activación de IL-1 β y la activación inmunitaria que origina serositis, incluidas peritonitis, pleuritis y sinovitis.⁶

Si la FMF no se trata, la complicación más frecuente es el

a. Departamento de Pediatría.

b. Departamento de Reumatología Pediátrica.

c. Departamento de Genética Clínica.

Facultad de Medicina de la Universidad de Dicle, Diyarbakir, Turquía.

Correspondencia:

Prof. Adj. Ünal Uluca:
ulucaunal@hotmail.com

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 18-10-2014

Aceptado: 22-12-2014

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.133>

depósito de la proteína amiloide A sérica en diferentes órganos, fundamentalmente en los riñones. La FMF se trata con colchicina para evitar ataques futuros y amiloidosis renal, que puede derivar en el desarrollo del síndrome nefrótico y finalmente en insuficiencia renal crónica.¹⁻³

Aunque el diagnóstico de la FMF principalmente es clínico, es posible confirmarlo mediante el análisis de la mutación del gen *MEFV*.^{4,5} En Medio Oriente, más del 85% de los pacientes con FMF tienen una de las siguientes mutaciones del gen *MEFV*: M694V, M694I, M680I, V726A y E148Q.² Se informó que la mutación M694V tiene un fenotipo relativamente severo, mientras que la evolución de la enfermedad en el caso de las mutaciones V726A y E148Q es mucho más leve.^{1-3,7}

La FMF es más prevalente en determinados grupos étnicos como turcos, árabes, judíos y armenios.⁸ Turquía es uno de los pocos países del mundo que tiene una alta frecuencia de FMF, con una prevalencia estimada de 1:400 a 1:1000.^{2,7} Las características fenotípicas y la secuencia del gen de pacientes con FMF cambian según las regiones geográficas, que incluyen personas de determinados orígenes étnicos tanto en Turquía como en el resto del mundo.^{1,2, 7-17} Desafortunadamente, son pocos los estudios en los que se han investigado las variaciones genotípicas y fenotípicas de pacientes con FMF en el sureste de Turquía.³ Por lo tanto, nuestro objetivo fue investigar las características genotípicas y fenotípicas de niños con FMF en el sureste de Turquía.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se incluyeron niños con diagnóstico positivo de mutaciones en el gen *MEFV*, quienes, entre 1998 y 2013, recibieron asistencia médica en el Departamento de Nefrología Pediátrica y en la Unidad de Reumatología en el hospital de la Universidad de Dicle. El diagnóstico de FMF se confirmó según los criterios de Tel-Hashomer.⁴ Se evaluaron las historias clínicas del hospital de forma retrospectiva para determinar la edad del paciente al diagnóstico, el sexo, los síntomas previos, los antecedentes familiares de FMF, la consanguinidad de los padres, el genotipo del gen *MEFV*, la duración de los ataques de FMF y la respuesta a la colchicina. El ataque de FMF se diagnosticó sobre la base de las características clínicas, por ejemplo, fiebre (>38 °C), dolor abdominal y torácico de entre 6 y 72 horas, exantema o artritis y datos de laboratorio, entre ellos los valores elevados

de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva. Se obtuvo una biopsia renal en pacientes con síndrome nefrótico (proteína urinaria de 24 horas >40 mg/m²/h, hipoalbuminemia, edema e hipercolesterolemia). La biopsia confirma el diagnóstico definitivo de amiloidosis renal, con posterior demostración de depósitos de sustancia amiloide, amorfa y rosada, alrededor de las arterias, en el intersticio o en los glomérulos, mediante técnicas de tinción con hematoxilina y eosina, y confirmación con tinción de rojo Congo del material rosado. La respuesta completa a la colchicina se definió como el control completo de las manifestaciones clínicas y la normalización de los reactantes de fase aguda; la respuesta incompleta se definió como la persistencia de algunas manifestaciones clínicas y la elevación de algunos reactantes de fase aguda; y la falta de respuesta se describe como la ausencia de mejoría en la frecuencia de ataques y en la gravedad de la enfermedad a pesar del tratamiento con colchicina.¹⁹

El diagnóstico de otra enfermedad adicional constituía un criterio de exclusión. Para la determinación del puntaje de severidad de la enfermedad se usaron los criterios de Pras y col.¹⁸ adaptados por Ozen y col.¹⁹ Se consideraba que la enfermedad era leve cuando el puntaje variaba entre 3 y 5 puntos, moderada cuando variaba entre 6 y 9 puntos, y severa cuando el puntaje superaba los 9 puntos.¹⁹ El Comité de Ética del hospital de la Universidad de Dicle aprobó el protocolo de investigación.

Extracción de ADN y análisis del gen *MEFV*

El análisis de mutación del gen *MEFV* para las seis mutaciones más frecuentes se realizó con PCR en tiempo real. El ADN genómico se extrajo de las muestras de 2 ml de sangre venosa periférica recogidas en tubos que contenían EDTA (ácido etilendiaminatetraacético). El ADN genómico se aisló con el kit *Nucleospin Blood*[®] (Qiagen-GmbH, Alemania) conforme al protocolo del fabricante. La concentración de ADN se determinó con el espectrofotómetro *NanoDrop*[®] (Thermo Scientific, EE. UU.). Las determinaciones de las seis mutaciones más frecuentes localizadas en el exón 2 (E148Q) y en el exón 10 (M694I, M694V, M680I, V726A y R761H) del gen *MEFV* se realizaron mediante PCR en un secuenciador ABI Prism 7500 Fast (Applied Biosystems, California, EE.UU.) conforme a las instrucciones del fabricante (sistema del Dr. Zeydanli para el análisis de la mutación tipo 1, Angora, Turquía).

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS, versión 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). La prueba t de Student se usó para comparar dos grupos independientes de datos numéricos de distribución normal. Las comparaciones de datos cuya distribución no era normal se realizaron con la prueba U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis. Se usó la prueba χ^2 para la evaluación de las variables categóricas. Un valor de *p* inferior a 0,05 se aceptó como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Características demográficas

En la *Tabla 1* se presentan las características demográficas y clínicas de los niños con FMF. En el estudio participaron 507 niños de 339 familias no relacionadas; el 54% eran de sexo femenino y la edad media fue de $8,6 \pm 3,7$ años. Hubo una demora media en el diagnóstico de FMF de $2,3 \pm 2,2$ años (*Tabla 1*). No se observaron diferencias en la media de la edad, edad al inicio de los síntomas, edad al diagnóstico, demora entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, y puntaje de severidad de la enfermedad entre las niñas y los niños (*p* >0,05; no se muestran los datos).

TABLA 1. Características demográficas y algunas características clínicas de los pacientes (N= 389)

	n (%) o Media \pm DE (rango)
Edad, años	8,6 \pm 3,7 (1-17,5)
Femenino / masculino	274/233
Consanguinidad de los padres	210 (41,4)
Antecedentes familiares de FMF	305 (60,2)
Edad al inicio, en años	5,9 \pm 3,4 (1-16,3)
Edad al diagnóstico, en años	8,3 \pm 3,4 (1-16,6)
Demora en el diagnóstico, en años	2,3 \pm 2,2 (0-12)
Período de seguimiento, en años	7,4 \pm 3,5 (0,5-12)
Puntaje de severidad de la enfermedad	6,1 \pm 1,9 (3-12)
Dolor abdominal	497 (98,0)
Fiebre	476 (93,9)
Artralgia	240 (47,3)
Mialgia	120 (23,7)
Artritis	80 (15,8)
Dolor torácico	66 (13,8)
Eritema tipo erisipela	59 (11,6)

DE: desviación estándar

Características clínicas

En el 60,2% (n= 305) de los pacientes se documentaron antecedentes familiares. De quienes tenían antecedentes familiares positivos de FMF, en el 49,8% solo había un miembro afectado de la familia (n= 152); en el 16,6% había dos miembros afectados de la familia (n= 84); y en el 13,6%, tres o más miembros de la familia con FMF (n= 69). En el 41,4% de los padres (n= 201) se encontraron matrimonios consanguíneos (*Tabla 1*).

Los síntomas más frecuentes de ataques de FMF eran el dolor abdominal (98,0%); la fiebre (93,9%) y la artralgia (47,3%). El puntaje medio de severidad de la enfermedad fue 6,1 (rango: 3-12) en 389 pacientes. En la *Tabla 2* se presentan los síntomas y el puntaje de severidad de la enfermedad, la duración de los ataques y el patrón de los ataques en 452 niños con FMF. La enfermedad moderada era la característica más frecuente entre los pacientes. La enfermedad

TABLA 2. Puntaje de severidad de la enfermedad, duración de los ataques y patrón de los ataques en 452 niños con FMF

	N (%)
Severidad de la enfermedad	
Leve	187 (41,4)
Moderada	242 (53,5)
Severa	23 (5,1)
Duración de los ataques (en horas)	
<12	88 (19,5)
12-24	68 (15,0)
24-48	140 (31,0)
48-72	120 (26,5)
>72	36 (8,0)
Frecuencia de los ataques (por mes)	
Aleatorio	88 (19,5)
<1 ataque	98 (20,8)
1-2 ataques	159 (35,2)
3-4 ataques	64 (14,2)
>4 ataques	47 (10,3)

TABLA 3. Distribución de las mutaciones del gen MEFV en el grupo de estudio

Mutación	Número (%) de alelos independientes* (n= 634)
E148Q	254 (40,1)
M694V	164 (25,9)
V726A	100 (15,8)
R761H	47 (7,4)
M680I	43 (6,8)
P369S	26 (4,1)

*En total, 380 alelos eran nulos.

severa, la duración de un ataque superior a las 72 horas y más de cuatro ataques por mes eran las características menos frecuentes en los pacientes con FMF (Tabla 2).

El 73,9% de los pacientes usaban colchicina regularmente, el 22,4% de los pacientes la usaban de manera intermitente y en el 3,6% de los pacientes se demostró que no cumplían con el tratamiento. En el 68,3% se logró la respuesta completa al tratamiento con resolución de los

síntomas, mientras que en el 25,7% disminuyó la severidad de la enfermedad y en el 6,0% de los pacientes no se obtuvo una respuesta al tratamiento. El 1,4% desarrollaron amiloidosis renal (n= 7). Cinco de los pacientes con amiloidosis renal eran homocigotos para la mutación M694V y dos de ellos eran heterocigotos compuestos, con mutaciones M694V/V726A y M694V/M680I. Dos de estos pacientes con amiloidosis tenían el fenotipo II de la FMF.

TABLE 4. Genotipos de MEFV en pacientes pediátricos con fiebre mediterránea familiar

Genotipo de MEFV (n= 507)			
Un alelo	Número (%)	Dos alelos	Número (%)
E148Q / -	184 (36,3)	M694V / M694V	39 (7,7)
V726A / -	72 (14,2)	E148Q / E148Q	19 (3,7)
M694V / -	61 (12,0)	E148Q / P369S	14 (2,8)
R761H / -	34 (6,7)	M694V / V726A	12 (2,4)
M680I / -	17 (3,3)	M680I / M680I	8 (1,6)
P369S / -	12 (2,4)	E148Q / M694V	7 (1,4)
		E148Q / V726A	6 (1,2)
		M680I / V726A	4 (0,8)
		M694V / M680I	4 (0,8)
		R761H / R761H	4 (0,8)
		Otros / Otros	10 (2,0)

TABLE 5. Características clínicas de las mutaciones específicas homocigotas o heterocigotas

	Mutaciones específicas			Diferencias (p)
	E148Q (n= 228)	M694V (n= 119)	Otros (n= 160)	
Edad, en años*	8,9 ± 3,7	8,4 ± 3,8	8,5 ± 3,7	^a NS
Edad al inicio, en años*	6,8 ± 3,7	4,9 ± 3,0	5,5 ± 3,2	^a 0,019, ^b 0,012, ^c 0,037, ^d NS
Edad al diagnóstico, en años*	8,9 ± 3,6	8,0 ± 3,3	7,9 ± 3,1	^a NS
Demora en el diagnóstico, en años*	2,1 ± 2,4	2,8 ± 2,2	2,4 ± 2,3	^a NS
Puntaje de severidad de la enfermedad*	5,62 ± 1,71	6,84 ± 2,10	6,15 ± 1,70	^a 0,004, ^b 0,001, ^c NS, ^d NS
Fiebre (%)	90,9	93,0	99,0	^a NS
Dolor abdominal (%)	97,5	98,8	98,2	^a NS
Artralgia (%)	49,4	46,8	45,7	^a NS
Mialgia (%)	25,5	17,9	25,0	^a NS
Artritis (%)	13,9	23,4	13,6	^a NS
Dolor torácico (%)	10,1	19,1	12,3	^a NS
Eritema tipo erisipela (%)	12,7	14,9	8,6	^a NS
Respuesta a la colchicina				
Respuesta completa	165 (72,4)	73 (61,3)	108 (67,5)	
Respuesta incompleta	59 (25,9)	37 (31,1)	45 (28,1)	^a NS
Sin respuesta	4 (1,7)	9 (7,6)	7 (4,4)	

* Media ± desviación estándar.

Diferencias: a. entre tres grupos de mutaciones; b. E148Q frente a M694V; c. E148Q frente a otras; d. M694V frente a otras.

NS: no significativa (p >0,05).

Genotipos de los pacientes

La mutación del gen *MEFV* independiente que se identificó con mayor frecuencia fue E148Q en el 40,1% de los pacientes, seguida por M694V en el 25,9% y V726A en el 15,8% (Tabla 3). El genotipo heterocigoto más común fue E148Q/nulo en el 36,3% de los pacientes, el 12,0% de los pacientes presentaron el genotipo V726A/nulo, y otro 12,0% tenían el genotipo M694V/nulo. Los genotipos doble mutantes más generalizados que se detectaron fueron M694V/M694V en el 7,7% y E148Q/E148Q en el 3,7% (Tabla 3). El 75,0% de los pacientes (n= 380) eran heterocigotos, el 14,2% (n= 72) eran homocigotos y 55 (10,8%) eran heterocigotos compuestos (Tablas 4 y 5).

No se encontraron diferencias significativas entre la edad media ($p= 0,66$) y la edad al diagnóstico ($p= 0,72$) entre los grupos de pacientes homocigotos, heterocigotos compuestos y heterocigotos (no se muestran los datos). Sin embargo, los pacientes homocigotos, en comparación con el grupo heterocigoto, tenían una edad media significativamente menor al inicio de los síntomas: $4,2 \pm 2,7$ años frente a $6,3 \pm 3,5$ años, respectivamente ($p= 0,005$). Las diferencias eran significativas en cuanto a los puntajes medios de severidad de la enfermedad al comparar a los pacientes homocigotos ($6,9 \pm 2,0$ puntos) con los heterocigotos compuestos y los heterocigotos ($5,9 \pm 1,9$ y $5,7 \pm 1,7$ puntos; respectivamente) ($p= 0,007$).

Los pacientes posteriormente fueron divididos en subgrupos según presentaran mutación en uno o dos alelos de E148Q, M694V o mutaciones en otros alelos. Entre los tres subgrupos, no

se observaron diferencias significativas en las manifestaciones clínicas ($p > 0,05$; Tabla 5). Aunque se encontró que la respuesta a la colchicina era mejor en el subgrupo E148Q y peor en el subgrupo M694V, la diferencia entre los subgrupos no alcanzó un nivel estadísticamente significativo ($p= 0,062$) (Tabla 5). No obstante, se identificaron diferencias significativas en la media de la edad al inicio de los síntomas y los puntajes de severidad de la enfermedad entre los tres subgrupos ($p= 0,008$ y $p= 0,001$, respectivamente). En el subgrupo M694V, la edad al inicio de la enfermedad fue más joven y los puntajes de severidad de la enfermedad fueron más altos, mientras que el subgrupo E148Q tuvo una edad media al inicio de la enfermedad más alta y puntajes más bajos de severidad de la enfermedad (Tabla 5).

DISCUSIÓN

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es una enfermedad hereditaria con mayor prevalencia en los grupos étnicos cercanos al mar Mediterráneo.² En ciertos grupos étnicos o regiones geográficas se observan determinadas mutaciones con mayor frecuencia. Por ejemplo, en los turcos y judíos norafricanos se identificó la mutación M694V con mayor frecuencia, mientras que la mutación V726A es más prevalente en judíos ashkenazi, armenios y árabes.^{1-2,5,7} Si bien los pacientes heterocigotos tienden a presentar una enfermedad relativamente leve, no pueden diferenciarse de los pacientes homocigotos con FMF según la severidad de la enfermedad.¹

En los estudios que investigan las frecuencias

Tabla 6. Mutaciones del gen *MEFV* más frecuentes publicadas en diferentes estudios de diversas regiones de Turquía y algunos orígenes étnicos de otras nacionalidades

Referencia	Regiones geográficas de Turquía	Cant. de pacientes	Mutaciones (%)					
			M694V	V726A	M680I	E148Q	R761H	P369S
Tunca, et al. ⁵	En toda Turquía	1090	51,5	8,1	14,4	NR	NR	NR
Yalcinkaya, et al. ¹¹	Centro	167	43,5	11,1	13,0	NR	NR	NR
Yesilada, et al. ¹²	Centro	420	28,2	5,3	15,7	34,1	5,2	6,5
Demirkaya, et al. ¹⁵	Centro	330	50,0	9,7	14,1	1,4	3,5	NR
Özdemir, et al. ¹³	Centro-este	3340	43,1	11,3	15,0	20,2	2,6	3,3
Yi it, et al. ¹⁴	Norte	625	33,9	4,9	15,8	3,5	NR	NR
Öztürk, et al. ²⁰	Oeste	452	51,9	10,8	10,4	15,5	1,0	5,5
Ece, et al. ³	Sureste	147	26,0	13,0	6,3	30,7	13,5	10,5
Este estudio	Sureste	507	25,9	15,8	6,8	40,1	7,4	4,1

NP: no publicado.

de mutación del gen *MEFV* en Turquía se observaron variaciones interregionales significativas (*Tabla 6*).^{3,5,9-16,20,21} La mutación más común que se caracteriza en los turcos es la M694V, con una frecuencia de entre el 30% y el 50%. La mutación E148Q ocurre con una frecuencia de entre el 1,4% y el 11,4%, conforme a algunos estudios realizados previamente.^{7,15,16,19-21} Aunque hubo desacuerdo con respecto a si la mutación E148Q exhibía o no la enfermedad, se informó que esta mutación causaba FMF.²⁰ Dos estudios recientes de las regiones este y sureste de Turquía informaron que en estas poblaciones la mutación E148Q ocurre con frecuencias del 34,1% y del 30,7%, respectivamente; frecuencia aproximada a la que identificamos en 40,1%.^{3,13} Un estudio del oeste de Turquía informó que la mutación M694V ocurre más frecuentemente en el 48,6%, seguida por las mutaciones E148Q, M680I y V726A.⁹ Un estudio exhaustivo en el que se incluyeron pacientes adultos y pediátricos con FMF de todo Turquía también informó que la mutación M694V era más frecuente en el 51,4%, seguida por M680I y V726A.⁵ Nuestro estudio reveló una frecuencia de la mutación E148Q (40,1%) más alta que en nuestro estudio previo (30,7%); sin embargo, la frecuencia de M694V que observamos en el presente estudio es similar a la de nuestro estudio previo (25,9% frente a 26,0%, respectivamente).³ Las diferencias entre el primer y el segundo estudio pueden deberse a que en el último estudio se incluyeron más pacientes.

Si bien algunos estudios previos^{22,23} propusieron la variación de la secuencia E148Q como un polimorfismo en lugar de ser una enfermedad la que causa la mutación, un estudio más reciente²⁴ informó que el 85% de los pacientes homocigotos para E148Q tenían ataques característicos de la FMF. Durante los ataques, se encontró una elevación de los reactantes de fase aguda que se normalizó posteriormente a los ataques; estos pacientes tuvieron una buena respuesta al tratamiento con colchicina. En otros dos estudios,^{25,26} se informó amiloidosis asociada a la FMF en pacientes heterocigotos para E148Q y en pacientes homocigotos para E148Q y V726A (E148Q V726A / E148Q V726A). A pesar de la heterogeneidad clínica, la alta frecuencia de síntomas que se observa en los pacientes de estos estudios previos concuerdan con nuestros resultados.

Según nuestros resultados, el grupo M694V demuestra puntajes más altos de severidad de la enfermedad, mientras que, en los pacientes con

la mutación E148Q, el inicio de la enfermedad es más tardío y la evolución más leve (*Tabla 1*). Los estudios previos también informaron fenotipos de la enfermedad más severos cuando está presente la mutación M694V.^{3,20} En nuestro estudio, los pacientes con mutaciones homocigotas, en comparación con las heterocigotas, tuvieron un puntaje más alto de severidad de la enfermedad y un inicio más temprano de la enfermedad, resultados que concuerdan con informes previos.^{1-3,5} Los pacientes homocigotos para la mutación M694V tienen una evolución muy agresiva de la enfermedad y desarrollan amiloidosis renal.¹⁻³ Los pacientes que diagnosticamos con amiloidosis renal eran homocigotos o heterocigotos compuestos para la mutación M694V. En Turquía, el genotipo y la evolución de la FMF son heterogéneos. Por consiguiente, en nuestro estudio, se encontraron una tasa baja de mutaciones homocigotas (aproximadamente el 14%) y manifestaciones clínicas heterogéneas, a pesar de la alta tasa de consanguinidad de los padres. En algunos estudios previos de Turquía, a pesar de los altos índices de matrimonios consanguíneos en todo el país, en los pacientes con FMF se informaron cocientes de homocigosidad bajos (9% a 12%), porcentajes similares a los nuestros.^{12,13} Otros estudios revelaron que la mutación E148Q se asociaba a una presentación más leve de la FMF.^{3,20} La mayoría de nuestros pacientes tuvieron FMF relativamente leve junto con puntajes bajos de severidad de la enfermedad, probablemente debido a la alta frecuencia de mutaciones E148Q.^{1,3,20} La diferencia no significativa en la edad al diagnóstico en los diferentes subgrupos de genotipos de nuestro estudio puede estar relacionada con el uso ineficiente de los servicios sanitarios en algunos de nuestros pacientes de nivel socioeconómico bajo.

En un estudio previo acerca de los síntomas asociados a los ataques de FMF se encontró que entre el 80% y el 94% de los pacientes tuvieron fiebre, entre el 55% y el 91% tuvieron dolor abdominal, entre el 21% y el 84% se quejaron de dolor torácico, y entre el 27% y el 70% tuvieron artritis.² En nuestro estudio, se identificaron tasas de dolor torácico (13,8%) y de artritis (15,8%) relativamente más bajas. Teniendo en cuenta la alta frecuencia de antecedentes familiares de FMF en nuestro estudio, en algunos pacientes, el diagnóstico temprano por advertencia de la familia puede haber derivado en la facilidad del diagnóstico de FMF sin que presenten

algunas de las variables como dolor torácico y artritis. Se conoce que en los niños de menor edad, la manifestación de la FMF quizás solo sea la fiebre y, por lo tanto, es probable que en los niños pequeños el diagnóstico se retrase.²⁷

En nuestro estudio, el uso regular e intermitente de colchicina se identificó en el 73,9% y el 22,4% de los pacientes, respectivamente. En el 68,3% de los pacientes se observó la respuesta completa al tratamiento. Se informó que en entre el 60% y el 70% de los pacientes la respuesta a la colchicina puede hacer desaparecer completamente los ataques, mientras que el 5% de los pacientes son totalmente resistentes a la colchicina.²⁸ Es posible que en nuestro estudio, la respuesta parcial o la falta de respuesta al tratamiento se deba al uso intermitente de la colchicina.

Los pacientes con amiloidosis tipo AA y antecedentes familiares positivos de FMF pero sin manifestaciones clínicas se describen como fenotipo II.⁵ En nuestro estudio, los pacientes con el fenotipo II fueron dos, ambos con mutaciones homocigotas. Esto sugiere que en nuestros pacientes con FMF el fenotipo II es muy raro.

Los matrimonios altamente consanguíneos son más comunes en las regiones este y sureste de Turquía.^{12,29} La tasa media de matrimonios consanguíneos es del 20,9% en toda Turquía, mientras que esta tasa es del 4,8% en la región oeste y del 40,4% en la región este del país.²⁹ Por lo tanto, la muestra de nuestro estudio mostró una alta consanguinidad de los padres (41,4%). El grado elevado de consanguinidad de los padres puede haber contribuido a las tasas altas de antecedentes familiares de FMF, ya que los trastornos autosómicos recesivos tienden a ser más frecuentes en matrimonios consanguíneos.

Debido a que Turquía históricamente se encontraba a lo largo de las rutas de inmigración, es casi imposible determinar la ascendencia exacta de los grupos étnicos específicos. El origen de los habitantes del sureste de Turquía es predominantemente kurdo y árabe. Las diferencias en los acervos genéticos de la mutación *MEFV* entre la región sureste y otras regiones de Turquía pueden deberse a la composición étnica singular del sureste de Turquía, y probablemente explique porqué en esta región hay una frecuencia relativamente alta de la mutación E148Q. Nuestro estudio y algunos informes previos sugieren que la mutación E148Q está relacionada con la FMF,^{19,30} dado que la frecuencia de E148Q es del 6,5% en la población turca sana.³⁰

En conclusión, en el sureste de Turquía, la mutación E148Q en el gen *MEFV* es la más frecuente y se asocia con fenotipos de enfermedad más leves y un inicio más tardío de la enfermedad. Esto es opuesto a lo que ocurre en otras regiones de Turquía y en la mayoría de las áreas del mundo. La diferencia puede estar relacionada a las diferencias étnicas y geográficas de este lugar. ■

REFERENCIAS

1. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2009;60(6):1862-6.
2. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009;61(10):1447-53.
3. Ece A, Çakmak E, Uluca Ü, Kelekçi S, et al. The *MEFV* mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int* 2014;34(2):207-12.
4. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1879-85.
5. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(1):1-11.
6. Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011:642-60.
7. Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, Koné-Paut I, et al. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis* 2014;73(4):662-7.
8. Sarkisian T, Ajrapetyan H, Shahsuvaryan G. Molecular study of FMF patients in Armenia. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4(1):113-6.
9. Coker I, Colak A, Yolcu I, Türkön H, H, et al. [*MEFV* gene mutation spectrum in familial Mediterranean fever (FMF): a single center study in the Aegean region of Turkey]. *Z Rheumatol* 2011;70(6):511-6. German.
10. Ureten K, Gönülalan G, Akbal E, Güne F, et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int* 2010;30(7):911-5.
11. Ertekin V, Selimo lu MA, Pirim I. Familial Mediterranean fever in a childhood population in eastern Turkey. *Pediatr Int* 2005;47(6):640-4.
12. Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlio lu M, Tümer N, 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.
13. Yesilada E, Taskapan H, Gulbay G. Prevalence of known mutations and a novel missense mutation (M694K) in the *MEFV* gene in a population from the Eastern Anatolia Region of Turkey. *Gene* 2012;511(2):371-4.
14. Ozdemir O, Sezgin I, Kurtulgan HK, Candan F, et al. Prevalence of known mutations in the *MEFV* gene in a population screening with high rate of carriers. *Mol Biol Rep* 2011;38(5):3195-200.
15. Yigit S, Bagci H, Ozkaya O, Ozdamar K, et al. *MEFV* mutations in patients with familial Mediterranean fever

- in the Black Sea region of Turkey: Samsun experience [corrected]. *J Rheumatol* 2008;35(1):106-13.
16. Demirkaya E, Tunca Y, Gok F, Ozen S, et al. A very frequent mutation and remarkable association of R761H with M694V mutations in Turkish familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol* 2008;27(6):729-32.
 17. Moradian MM, Sarkisian T, Ajrapetyan H, Avanesian N. Genotype-phenotype studies in a large cohort of Armenian patients with familial Mediterranean fever suggest clinical disease with heterozygous MEFV mutations. *J Hum Genet* 2010;55(6):389-93.
 18. Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, Pras E, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998;75(2):216-9.
 19. Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, et al. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68(2):246-8.
 20. Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E, Ozen S, et al. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):750-2.
 21. Ozturk C, Halicioglu O, Coker I, Gulez N, et al. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol* 2012;31(3):493-501.
 22. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, et al. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat* 2000;15(4):385-6.
 23. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, Shohat T, et al. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics* 2000;105(5):E70.
 24. Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E, Ozen S, et al. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):750-2.
 25. Akar N, Akar E, Yalçinkaya F. E148Q of the MEFV gene causes amyloidosis in familial Mediterranean fever patients. *Pediatrics* 2001;108(1):215.
 26. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid* 1999;6(1):1-6.
 27. Yalçinkaya F, Ozcakar ZB, Tanyildiz M, Elhan AH. Familial Mediterranean fever in small children in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(4 Suppl 67):S87-90.
 28. Ben-Chetrit E, Aamar S. About colchicine compliance, resistance and virulence. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(2 Suppl 53):S1-3.
 29. Erdem Y, Tek en F. Genetic screening services provided in Turkey. *J Genet Couns* 2013;22(6):858-64.
 30. Topaloglu R, Yildiz C, Taskiran E, Korkmaz E, et al. PW01-004 - The sequence analysis in E148Q homozygous patients. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013;11(Suppl 1):A57.