

OBITELJSKA MEDITERANSKA GROZNICA: INTERESANTNI I IZAZOVNI PROTOTIP AUTOINFLAMATORNIH BOLESTI

VELMA SELMANOVIĆ, AIDA DIZDAREVIĆ-OMERČAHIĆ, ADISA ČENGIĆ*

Obiteljska mediteranska groznica je najčešća od svih sistemskih autoinflamatornih bolesti. Karakteriziraju je rekurentne epizode febrilnosti, abdominalnog bola, pleuralnog ili perikardijalnog bola, artritisa i kutane manifestacije. Najčešće se viđa među populacijama mediteranskog bazena, dok u drugim populacijama postavljanje dijagnoze značajno kasni. Važno je bolest prepoznati jer ju je moguće dugoročnom terapijom staviti pod poptunu kontrolu. Neliječena, nosi sa sobom rizik od pojave ozbiljnih komplikacija, uključujući renalnu insuficijenciju usljed AA amiloidoze. Dijagnoza se bazira na kliničkoj sumnji nakon koje slijedi genetsko testiranje. Sistemski autoinflamatorni sindromi su poremećaji urođenog imuniteta. Oni su dokazano iznimno informativni o urođenom imunom sistemu i obezbijedili su novi uvid u njegovu važnost i regulaciju kod ljudi. Molekularni uvid dao je osnovu za nove terapijske intervencije koje su imale neposredan i dramatičan uticaj na liječenje autoinflamatornih bolesti.

Deskriptori: OBITELJSKA MEDITERANSKA GROZNICA, MEFV MUTACIJE, AUTOINFLAMATORNE BOLESTI

Skraćenice:

FMF - Obiteljska mediteranska groznica; MEFV gen - Mediterranean FeVer gene; SE - sedimentacija eritrocita; CRP - C-reaktivni protein; SAA - serumski amiloid A; AIB - autoinflamatorna bolest; IL-1 - interleukin 1; ASC - apoptosis-associated speck-like protein containing CARD; CARD - caspase-recruitment domain; FIIND - domena čija funkcija je pronalazak; IL - interleukin; LRR - leucine-rich repeat; NACHT - domain present in NAIP (neuronal apoptosis inhibitor protein), major histocompatibility complex class II transactivator, HET-E (incompatibility locus protein from *Podospora anserina*) and telomerase-associated protein; NAD - NACHT associated domain; NALP3 - NACHT domain, LRR domain, and pyrin domain-containing protein; PYD - pyrin domena; PRRs - Pattern-recognition receptors; PAMP - pathogen-associated molecular patterns; DAMP - damage-associated molecular patterns; NF-κB - nuclear factor - kappa beta; IRFs - interferon-regulatory factors; Ag - antigen; ALRs - AIM2 like receptors; NLRs - nucleotide-binding oligomerization domain like receptors; RLRs - RIG-I-like receptors; TLRs - Toll-like receptors; TNF - tumor-necrosis factor.

UVOD

Obiteljska mediteranska groznica (FMF, MIM249100) je najčešća Mendelska, autoinflamatorna bolest koja je rezultat autosomno - recesivne mutacije MEFV gena (Mediterranean FeVer). Bolest primarno aficira populacije koje žive oko istočno - mediteranskog bazena (nekadašnja Mezopotamija) odakle se FMF, odnosno MEFV gen, distribuirala prije 2500 godina i tijekom drugog tisućljeća zahvaljujući poznatim migracijama i osvajanjima.

Najčešća je kod Židova, Turaka, Armena i Arapa ali nađena je i na krajnje neočekivanim destinacijama kao što su Japan i Meksiko (1, 2). Prevalencija kod ne-Aškenazi Židova je procijenjena na od 1/250 do 1/1000, Aškenazi Židova 1:250 do 1:1000; Armena 1:500, Turaka 1:1000 (3). Stopa zdravih nosilaca je procijenjena na 1/3 Armena, 1/5-10 Sefardskih Židova, 1/5 Aškenazi Židova i Turaka. Interesantno je da se danas dijagnoza FMF-a postavlja češće nego se mislilo kod Talijana i Grka, a opisani su slučajevi i u drugim populacijama kao što je Kuba, Belgija, Njemačka, Japan i Koreja (3-5).

FMF se klinički prezentira s rekurentnim samolimitirajućim febrilnim epizodama, koje prate serozitis, sinovitis, inflamaciju kože, a u laboratorijskim parametrima je karakteriziraju povišeni parametri akutne upale. Progresivna sekundarna AA amiloidoza je njena najteža ali u većini slučajeva preventabilna komplikacija.

Termin "autoinflamatorna bolest" (AIB) se povijesno vezuje za otkriće genetske osnove obiteljske mediteranske groznice 1997. g. i otkriće mutacije receptora za tumor-necrosis faktor (TNF) 1999. (6, 7). To su bila dva velika otkrića koja su označila početak novog, uzbudljivog putovanja koje je dovelo ne samo do molekularnog objašnjenja ranije opisanih kliničkih entiteta nego također do deskripcije novih oboljenja (8). Razjašnjenje molekularne osnove je bila osnova za pronalazak novih lijekova za liječenje ove skupine bolesti, što je u osnovi cilj svakog istraživanja. Koncept AIB je uveden da bi se razlikovao od ranije poznatih autoimunih bolesti kao što je npr. sistemski lupus erythematoses ili idiopatski artilis, za koje je poznato da su uzrokovane abnormalnom regulaci-

*Odjel za alergoimunoreumatologiju
Pedijatrijska klinika Kliničkog centra Sarajevo

Adresa za dopisivanje:
Mr. sci. dr. Velma Selmanović
Pedijatrijska klinika Kliničkog centra Sarajevo
Patriotske lige 82, Sarajevo, Bosna i Hercegovina
E-mail: velmamulaosmanovic@hotmail.com

jom adaptivnog (stečenog) imuniteta. Važne karakteristike AIB je odsustvo specifičnih autoantitijela i auto-reaktivnih limfocita. Kasnije se shvatilo da se kod FMF-a radi o disregulaciji urođenog imunološkog odgovora. Shvaćanje genetike AID je pomoglo da se rasvijetle mehanizmi koji reguliraju odgovor urođenog imunološkog sustava kod čovjeka. Otkriće mutiranih autoinflamatornih gena je naglasilo kompleksnost regulatornog procesa koji ukazuje da je IL-1 najznačajniji citokin u patogenezi ovih poremećaja.

Tipične AIB su periodični febrilni sindromi kod kojih je febrilnost dominantna klinička odlika a koja nije uzrokovana infekcijom. Glavni prototip je FMF, od koje, vjeruje se, boluje oko 150.000 ljudi širom svijeta (3).

GENETIKA I PATOFIZIOLOGIJA FMF-a

Iako je FMF drevna bolest i najčešća od svih nasljednih periodičnih febrilnih sindroma, tek je 1997. g. definirana njena genetska osnova istovremeno od strane dvije neovisne istraživačke skupine (6, 7). Gen je nazvan MEFV (MEditeranean FeVer). Lociran je na kratkom kraku kromosoma 16.p13.3. Ovo je bio glavni "kamen temeljac" za razumijevanje ove a i drugih monogeničkih, autoinflamatornih bolesti. Prihvaćeno je da se nasljeđuje po autosomno-recesivnom modelu. Uzrokuje je mutacija MEFV gena na kratkom kraku kromosoma 16. Ovaj gen kodira protein "pyrin" (od grčke riječi za "vatru i groznicu", prema Internacionalnom FMF Konzorciju) odnosno "marreostrin" (od latinske riječi za "marre nostrum" za "naše more", prema Francuskom FMF konzorciju, zbog mediteranskog porijekla pacijenata). MEFV gen se sastoji od 10 egzona koji kodiraju 781 aminokiselinu.

Pirin je esencijalno odgovoran za regulaciju apoptoze, inflamaciju i citokine. Uglavnom se eksprimira na neutrofilima, eozinofilima, dendritičkim stanicama i fibroblastima. Nije sasvim jasna njegova fiziološka uloga. Pretpostavlja se da mu je primarna funkcija supresija inflamatornog odgovora. Strukturno, pirin se sastoji od slijedećih domena: 1.

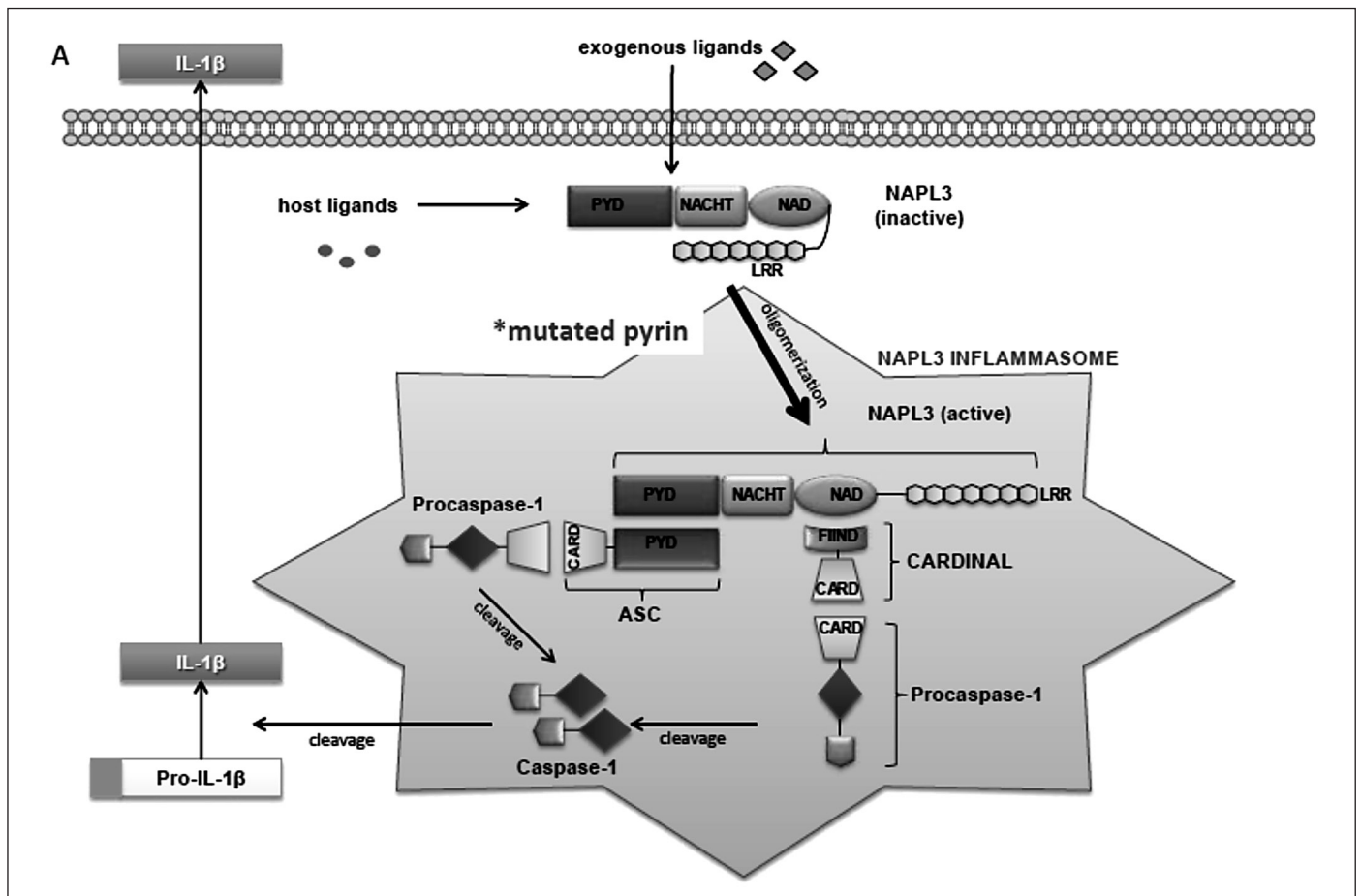
pirin domene (PIR) locirane na N-terminalnom kraju; 2. B-box cink prstena; 3. alfa-heliksa (uvrnutе spirale); 4. B30.2 (PRYSPRY) locirane na karboksi kraju. Svaka od ovih domena ima svoje specifične protein-protein interakcije. PIR domena na svom terminalnom kraju ima "death" domenu i formira homotipske veze sa apoptoza-udruženim speck like protein koji sadrži CARD (ASC) protein koji igra važnu ulogu u apoptozi. U normalnim uslovima aktivira nuklearni faktor kappa beta (Nf-K β) i pro-kaspaza-1, a suprimira produkciju IL-1 β . Pretpostavlja se da mutirana molekula pirina teoretski, ne može suprimirati inflamatorni odgovor zbog čega se javlja inflamatorna reakcija. Domena B30.2 na C-terminalnom kraju je važna jer se značajan broj mutacija dešava upravo tu. U isto vrijeme, ova domena se direktno veže za kaspazu-1 (IL-1 transformirajući enzim), neovisno o "apoptosis-associated speck-like" protein koji sadrži CARD (ASC) protein, i inhibira ove enzime. Za mutacije na ovom kraju se smatra da eliminiraju fiziološki odgovor kaspaze-1 inhibitora te tako uzrokuju nekontrolirano otpuštanje IL-1 β (Slika 1) (9).

Postoje dva tipa imunološkog odgovora koji štite organizam domaćina od infekcija: urođeni i stečeni. Urođeni imunitet je genetski programiran da reagira odmah u obrani od infekcije ili endogenih toksa koristeći receptore za prepoznavanje (Pattern Recognition Receptors - PRR) koji su od ključnog značaja za urođeni imuni odgovor. Dva receptora su ključna: jedan prepoznaje patogene (pathogen-associated molecular patterns - PAMP), a drugi i ne-patogen-udružene molekule (damage - associated molecular patterns - DAMP). Oštećenje tkiva infekcijskim agensima može uzrokovati, preko PAMP, snažan inflamatorni odgovor. S druge strane, oštećenje tkiva s primarno neinfektivnim agensima ima sklonost da bude kontaminirano patogenim agensima, što također može voditi do pretjeranog imunog odgovora koji može ugroziti i život. Krajnji cilj svih inflamatornih aktivnosti je sačuvati integritet organizma, angažiranjem stanica i drugih medijatora upale radi eliminacije patogena ili štetnih toksa i u krajnjem, reparacija tkiva. S druge strane, stečeni

imuni sistem razvija čitavu lepezu klonalno antigen - specifičnih receptora koji nastaju nakon somatske mutacije i rearanžiranja. Između urođenog i stečenog imunološkog odgovora postoje kompleksne interakcije.

Nakon otkrića MEFV gena, otvoreno je novo, uzbudljivo poglavlje u reumatologiji. Ovo otkriće je pomoglo da se bolje shvati urođeni imunitet i inflamacija, uloga PRRs, zatim njihovo prepoznavanje PAMP i DAMP, te njihovo započinjanje signalnog puta koji regulira transkripciju proinflamatornih citokina (uglavnom preko nuklearnog faktora - kappa beta) (NF κ B) i interferon-regulatornih faktora (IRFs) (10). Jedna važna klasa PRR je obitelj "NOD-like receptor" (NLR). Jedna od NLR molekula, NLRP3, je ključni element NLRP3 inflammasoma, molekularnog kompleksa koji je odgovoran za aktivaciju kaspaze-1 (Slika 1). Aktivacija kaspaze-1 kroz inflammasom vodi do produkcije aktivnog IL-1 β , potentnog proinflamatornog citokina. Većina AIB, uključujući FMF, su monogeničke bolesti uzrokovane mutacijama gena koji funkcioniraju u ovom sustavu ili povezanim putovima (10).

MEFV gen kodira protein pirin. Pirin, općenito, sudjeluje u događajima koji su vezani za urođeni imunitet koji je uključen u primarnu obranu organizma protiv štetnih endogenih toksa i vanjskih patogena. Unutar intracelularnog proteinskog kompleksa inflammasoma, pirin zajedno sa ostalim proteinima, može trigerirati konverziju pro-interleukina IL-1 β u IL-1 β koji i ima odlučujuću ulogu u nastanku febrilnog stanja, inflamacije i apoptoze. Pirin inhibira medijator inflamacije C5a, što rezultira "invazijom" neutrofila u zahvaćeno područje kod pacijenata sa FMF-om zbog neregulirane produkcije IL-1 β . Pojednostavljeno: mutirani pirin, vodi do pretjerane sekrecije proinflamatornih citokina (11). Dakle, epizode FMF-a se događaju zbog aktivacije neutrofila na seroznim površinama. To dokazuje njihovo prisustvo u zahvaćenim organima u toku akutnog ataka FMF-a; zatim brzim efektom kolhicina (stabilizira mikrotubule leukocita) u prevenciji ataka FMF-a, uz dokaze ekspresije pirina na neutrofilima (11).



Slika 1.

Centralnu ulogu u urođenom imunitetu imaju inflammasomi, grupa multiproteinskih citoplazmatskih kompleksa. Među različitim inflammasomima, NALP3 inflammasome, je najbolje istražen i različite komponente sadrže NALP3, ASC, CARDINAL, i kaspaza 1. A) Događaji koji su vjerojatno uključeni u formiranje NALP3 inflammasoma. Pod utjecajem egzogenih i domaćih liganda (npr., ATP, bakterijska transportna RNA, kristali urične kiseline, nizak intracelularni kalij, kožni iritansi, muramyl dipeptide), aktivira se inflammasom (prvi događaj: oligomerizacija NALP3) praćena angažiranjem ASC preko PYD domene i kaspaze-1 preko homotipske CARD interakcije ASC. Druga molekula prokaspaze-1 je regrutirana preko interakcije CARDINAL sa NALP3 (FIIND-NAD domene, odnosno CARDINAL CARD domene vs. prokaspaze-1). Ovi ključni koraci trigeruju aktivaciju kaspaze-1 iz njenog prekursora prokaspaze-1, i konačno generaciju aktivnog IL-1β iz njegovog inaktivnog prekursora pro-IL-1β. Aktivnost inflammasoma je normalno prigušena nekim citoplazmatskim proteinima, uključujući pirin, koji se eksprimira u citoplazmi neutrofila, eozinofila, dendritičkih stanica, zrelih monocita, fibroblasta seroznih i sinovijalnih membrana. Kod FMF-a, mutirani MEFV gen kodira pirin koji je udružen sa abnormalnim NALP3 inflammasomom.

Skraćenice: ASC - "apoptosis-associated speck-like" protein koji sadrži CARD; CARD - "caspase-recruitment domain"; FIIND - "domena in with function to find"; IL - interleukin; LRR - leucine-rich repeat; NACHT - domena prisutna u NAIP (neuronal apoptosis inhibitor protein), major histocompatibility complex class II transactivator, HET-E (incompatibility locus protein iz *Podospora anserina*) i Telomerasa-asocirani protein, NAD - NACHTasocirana domena; NALP3 - NACHT domain, LRR domain i pyrin domena-sadržavajući protein, PYD - pyrin domena.

Preuzeto iz: Copyright: © 2014 Wang DQH, et al. Wang et al., J Genet Syndr Gene Ther 2014, 5:5. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

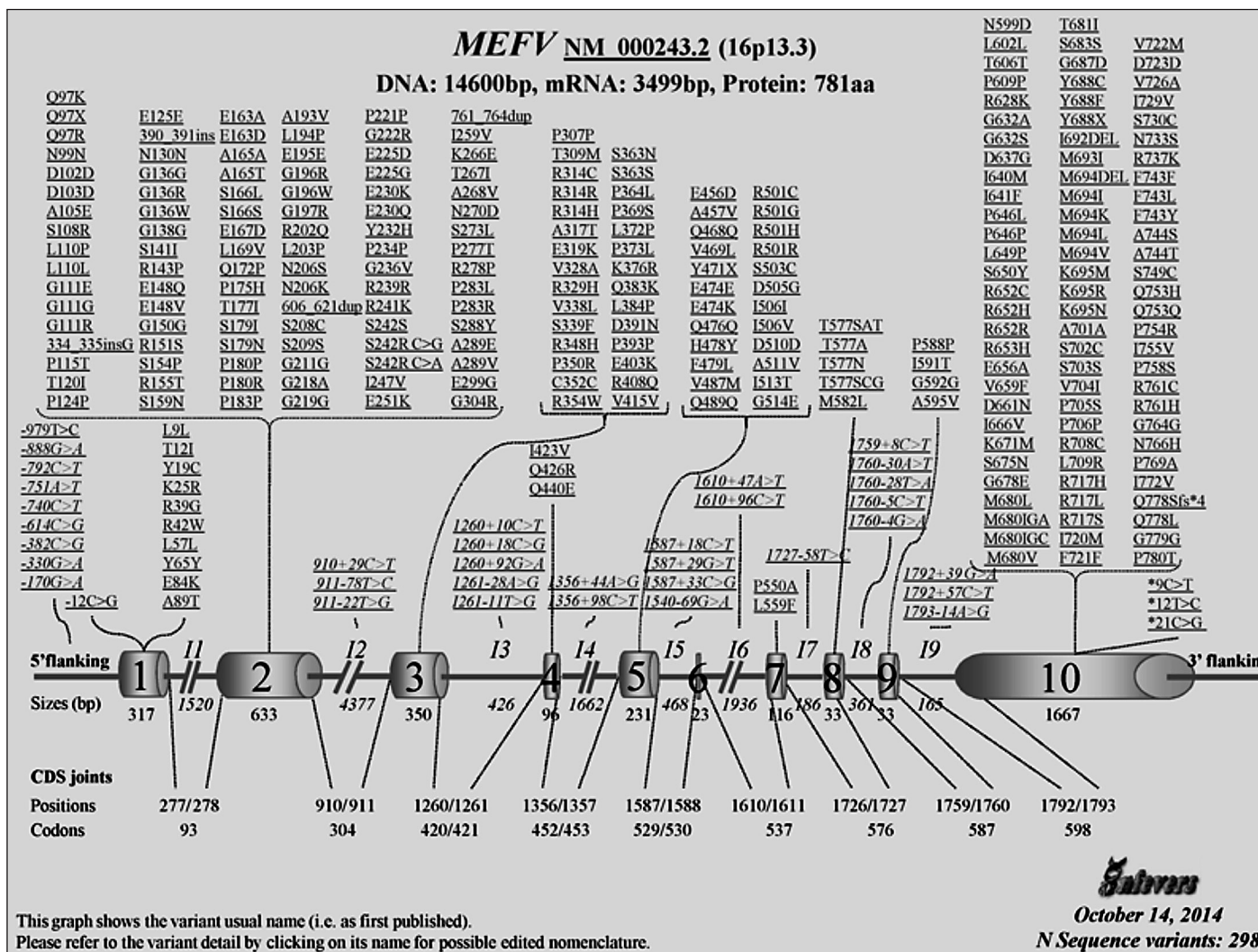
Zbog ranije navedenog, FMF se može klasificirati kao inflammasomopatija. Sugerirano je da je pirin udružen sa ASC proteinom inflammasoma i povećava produkciju IL-1β. Nasuprot tome, također postoje dokazi da pirin možda ima ulogu i kao negativni regulator funkcije inflammasoma. Imajući na umu da patogeni reagiraju kao signali za aktivaciju ovog dijela urođenog imunog sistema, nije onda iznenađujuće da infekcije u djetinjstvu trigeriraju pretjeranu inflamaciju

kod pacijenata sa FMF-om, iznad nivoa subkliničke inflamacije. Uz to, otkriće da sterilni aktivatori mogu dovesti do proinflatornih signala preko DAMP može lako objasniti zašto pacijenti imaju atake trigerirane stresom (10).

MEFV gen mutacije

MEFV gen može imati brojne mutacije koje su registrirane u INFEVERS bazi podataka (Slika 2); koje su širo-

ko dostupne na: <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/>. U vrijeme pisanja ovog članka (veljača 2016) registrirano je 311 mutacija i većina nije povezana sa bolešću. Prve mutacije koje su 1997. g. otkrivene su bile M680IGC, M694V, V726A (12). Zadnje dvije spomenute, su stare oko 2500 godina, i potječu sa Bliskog istoka od zajedničkih predaka (13). MEFV mutacije su se vjerojatno javile u pre-Biblijsko vrijeme i kasnije se proširile na različite populacije koje se i danas



Slika 2.

Sekvence varijanti MEFV gena (NM_000243.2). Prikazano je 10 egzona na hromosomu 16p13.3, sa sekvencama varijanti s uobičajenim imenima. MEFV gen kodira 781 aminokisline (86kDa) proteina pirin/ marenostin. Kod FMF-a, funkcija pirina je loše regulirana s abnormalnom transkripcijom intranuklearnih peptida uključenih u inflamaciju. Dostupno na: <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>.

nalaze tu, ali sa nejednakom raširenošću: Židovi, koji su genetski izolirani; bi mogli predstavljati najvjerojatnije populaciju koja je kandidat za najveći broj "osnivačkih" efekata MEFV gena (14).

Većina dokazano patogenih mutacija se nalaze u egzonu 10, između aminokiseline 680 i 761, koji kodira C terminalni motiv poznat kao B30.2/SPRY domena (PRYSPRY) (15). Četiri mutacije (M680I, M694V, M694I i V726A) su odgovorne za bolest kod više od 80% slučajeva FMF (16). S druge strane, postoji veliki broj nosilaca E148Q (>10%) i ne uzrokuju FMF fenotip, čak i u homozigotnom statusu, neki smatraju da se ne radi o mutaciji, nego prije o polimorfizmu. S druge strane, postoje podaci da

od čak 30% osoba sa FMF fenotipom nije moguće pronaći drugu mutaciju (16). Mutacije se mogu razlikovati među etničkim skupinama. Mutacije M680I, M694V su udružene sa ranim početkom i teškim oblikom bolesti u svim etničkim skupinama, dok je posljednja, V726A, udružena sa blažim fenotipom, locirana na suprotnom kraju domene (15). Geografska distribucija ove 4 mutacije je paralelna s prevalencijom bolesti u različitim zemljama.

Najteža komplikacija FMF-a je amiloidoza, čija incidencija varira s ovisno o frekvenciji homozigota za M694V i drugim genetskim i/ili okolišnim čimbenicima kao što su zemlja porijekla, muški spol, SAA1 α genotip, pozitivna obitelj-

ska povijest amiloidoze i slaba komplikacija liječenju kolhicinom. Glavni pitanje za genetsku dijagnozu su varijante MEFV gena koje su nađene >1% populacije (uključujući E148Q, P369S, R408Q, I591T i K695R), te tako formalno zadovoljavaju definiciju polimorfizma.

AIB koji se prenose recesivno su česti u "osnivačkim" populacijama kako je to bio slučaj sa FMF na Bliskom istoku gdje je postotak konsangviniteta visok. Kako je i očekivano, česte bolest-udružene mutacije među pacijentima ukazuju na davno zajedničko porijeklo. Mutacije MEFV gena su vrlo česte na Bliskom istoku, postotak zdravih nosilaca je visoka: 1 od 3 među Iračkim Židovima i Armenima. Ako se striktno pridržava-

mo pravila recesivnosnog modela nasljeđivanja, pacijenti sa FMF-om bi trebali imati dvije mutacije MEFV gena mada jedna dio pacijenata ima samo jednu dokazanu mutaciju, dok asimptomatski nosioci obično pokazuju biokemijske dokaze upale (povišeni parametri inflamacije). Pirin, protein koji je mutiran u FMF-u, pripada obitelji tripartitnih motiva proteina koji igraju ulogu u otpornosti na retroviruse 19 FMF mutacija je možda doprinijelo otpornosti na nama još-nepoznati-patogen, što bi objasnilo visoku stopu nosioca mutacije u nekim populacijama (6).

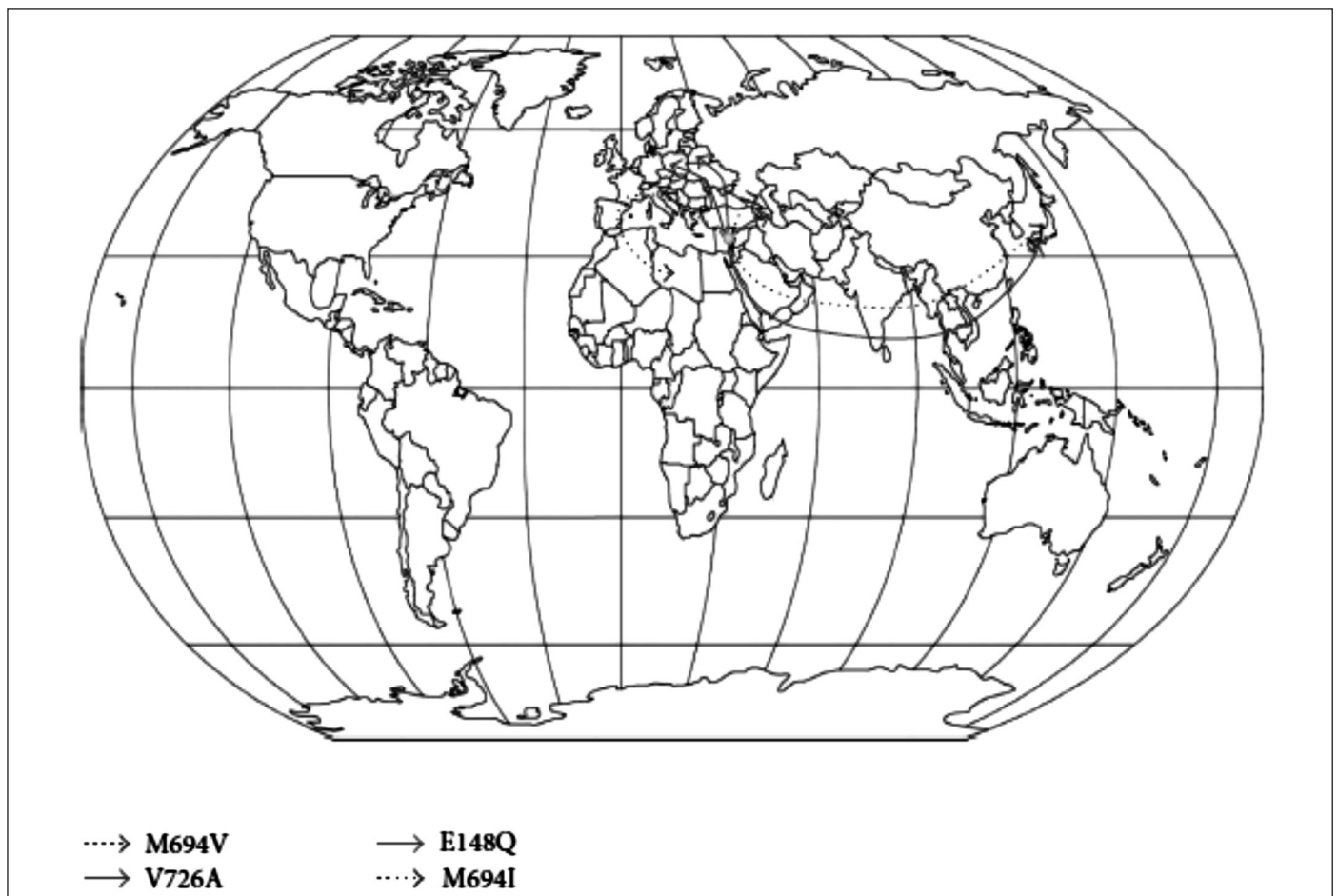
Nova, uzbudljiva paradigma urođenog imuniteta je nedavno otkriće da pirin inflamom detektira inaktivirajuće modifikacije domaćih Rho GTP-aza različitim bakterijskim toksinima i infekcijama, uključujući *Clostridium difficile* glikolizirajući citotoksin TcdB, FIC-domenu

FIC-domenu adenyliltransferase efektor iz *Vibrio parahaemolyticus* i *Histophilus somni*, ADP-ribozilirajućeg *Clostridium botulinum* C3 toksina kao i infekcije s *Burkholderia cenocepacia* (17).

RAPROSTRANJENOST FMF-a U SVIJETU

FMF je bolest koja se najčešće viđa kod populacija koje žive u mediteranskom bazenu i Bliskom Istoku. Uz to, sve je više podataka o pacijentima iz drugih regija kakve su Evropske zemlje, Sjeverna Amerika, Japan, Kuba itd. Moguća objašnjenja za način širenja mutiranog MEFV gena (Slika 3): migracije u prethistorijskom dobu (objašnjava širenje po Bliskom Istoku i Mediteranskim zemljama), migracije mornara u Španjolsku i u sjevernu Afriku, širenje do Japana "putem svile", te velikim migracijama u modernom dobu (Slika 3) (16, 18).

Na ekspresiju MEFV gena nedvojbeno utječu neidentificirani čimbenici okoline. U nedavnoj studiji na velikom broju pacijenata je dokazano da FMF pacijenti koji su istočno mediteranskog porijekla, imaju blaži fenotip (mjereno skorom intenziteta bolesti) kada migriraju u Europu (19). Smatra se da to reflektira utjecaj čimbenika okoline na ekspresiju ove monogenske bolesti. Postulirano je da se radi o utjecaju neidentificiranih mikrobioloških agenasa s kojima djeca dolaze u kontakt u djetinjstvu. Spomenuta studija je prva velika, muticentrična, multinacionalna studija koja je pokazala da je fenotip bolesti kod Europljana je sličan onom opisanom kod Turaka i Židova. Kako je i očekivano mutacija M694V je manje česta u zapadnoj Europi u usporedbi s mediteranskim zemljama. Moguće objašnjenje je kašnjenje u postavljanju dijagnoza jer se na FMF-u Europi daleko manje misli nego u zemljama koje imaju



Slika 3.

Izvor: Copyright © 2013 Donato Rigante et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited (1).

visoku incidenciju. U mediteranskim zemljama, kod ponavljanih febrilnih stanja uz znakove serozitisa, se prvo pomisli na FMF a zatim na druge moguće uzroke.

Tvrđnju da se u Centralnoj i Istočnoj Evropi nedovoljno misli o ovoj bolesti i da je vjerojatno nedovoljno prepoznata, potkrepljuju i rezultati studije iz 2010., koja je pokazala da ukupno postoji samo 11 registriranih pacijenata sa FMF-om (podaci prikupljeni iz 35 centara 14 zemalja Istočne i Centralne Europe) (20).

Talijani su 2003. g. objavili da FMF nije više rijetka bolest u Italiji. Analizirali su Registar pacijenata s febrilnim stanjima nepoznatog uzroka i došli do rezultata da njih 41% (29/71) imaju najmanje jednu MEFV mutaciju, a među njima su najčešće bile M694V (14% - kao i u svim drugim mediteranskim zemljama), E148Q 14% i 14% M680I. Postoji 5 povijesnih razloga koji objašnjavaju neočekivano visoku stopu mutiranog MEFV gena u Italiji: 1) Grčka kolonizacija Sicilije; 2) migracije Židovske dijaspor nakon uništenja Jerusalemskog hrama; 3) dolazak ranih kršćana u Rim; 4) Turska kolonizacija jugoistočne Italije; 5) Arapska osvajanja Sicilije; 6) Etrušćani (starosjedioci Toskane), se prema Herodu smatraju potomcima Feničana koji su tu stigli iz istočnomediteranskih zemalja (4).

Distribucija vrste MEFV mutacije duž Mediteranskog bazena nije uniformna: istočne populacije imaju najvišu stopu zdravih nosilaca (20-39%), dok su zapadnomediteranske praktično neaficirane. Analiziran je egzon 10 MEFV gena kod po 100 zdravih stanovnika u Sloveniji, Bosni i Hercegovini, Srbiji, Makedoniji i Mađarskoj (21, 22). Rezultati su bili dosta neočekivani: heterozigotne mutacije su nađene kod naizgled zdravih 4% Mađara; zatim 7% Slovenaca, 8% Bosansko-Hercegovaca, 11% Srba i čak 16% Makedonaca. Nađene mutacije su bile: kod Mađara V726A (1), K695R (3); Slovenaca: V726A (1), K695R (5) i E148Q (1); kod bosanskohercegovačke populacije: V726A (1), K695R (6) i F756C (1); Srba E148Q (6), K695R (5) i kod Makedonaca E148Q (8), K695R (7) i M694V (1) (21).

Nasuprot nađenim istočno-mediteranskim mutacijama, gdje M694V čini 85% svih detektiranih mutacija, u 4 populacije Jugoistočne Europe (B&H, Makedonija, Mađarska i Slovenija) K695R je bila najčešća mutacija (60%) (5, 23). K695R je varijanta nepoznate signifikantnosti. Razlika u distribuciji alelnih frekvencije je bila statistički signifikantne razlike između populacije u Bosni i Hercegovini i opće Europske baze podataka ta MEFV gen ($p=0,0001$). Za Makedoniju, Mađarsku, Sloveniju razlika nije bila statistički značajna (24).

DIJAGNOZA OBITELJSKE MEDITERANSKE GROZNICE

Klinička slika

Klinički se FMF sastoji od rekurentnih samo-limitirajućih febrilnih ataka i simptoma koje prate značajno povišeni parametri inflamacije (sedimentacija eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP), fibrinogen, serumski amiloid A (SAA)). Glavne kliničke odlike tokom ataka su uz febrilno stanje, peritonitis (95%), artritis (>50%) (mono-oligoarticularni), pleuritis (40%) i manje često perikarditis, edem skrotuma, mijalgija i erizipeloidni rash koji spontano prestaju za 6-96 h. Povišena temperatura može biti i do 38-40 °C. Dominantan simptom kod većine pacijenata je peritonitis, koji može imitirati sliku akutnog abdomena i biti razlog nepotrebnih kirurških intervencija. Veoma je interesantno da su pacijenti između ataka klinički potpuno zdravi. Učestalost febrilnih epizoda je varijabilna, nije identificiran jasan trigger, mada se opisuje stres, infekcije, cijepljenje, menstruacija itd., kao mogući okidači. Pleuritis se javlja kod trećine pacijenata. Perikarditis kod 1%. Artritis (koljena, skočni, kuk, lakat, ručni) mono ili oligo forma - su bez permenetne lezije. Nema destrukcije zglobova. Dermatološke manifestacije kao što je erizipeloidne promjene se vide kod oko 50%, obično unilateralne, ispod koljena, obično s edemom i bolnom osjetljivošću, mogu imitirati infekcijski celulitis - imaju spontan oporavak. FMF se može manifestirati i drugim kliničkim znacima i simptomima: opstipacija, fibromijalgija, inflamatorna bolest male zdjelice, edem skrotuma, te-

stikularnom torzijom, orhitisom, vaskulitisom, Bechcetovom bolesti i prolongiranim abdominalnom mijalgijom (25). Prva ataka bolesti se kod 85-90% FMF slučajeva javlja prije 20. godine života (3, 26). Učestalost napada varira: od jednom sedmično do 4× svakih 5-10 godina (medijana je jednom mjesečno) (18).

Progresivna sekundarna amiloidoza A je najteža komplikacija bolesti jer jednu grupu ovih pacijenata stavlja u visoki rizik od razvoja renalne insuficijencije (27). Imajući u vidu da liječenje kolhicinom može uglavnom prevenirati renalnu amiloidozu kod FMF-a, onda se smatra opravdanim genetski screening u populacijama s visokom incidencijom: statistika navodi da bi se terminalni stadij renalne insuficijencije mogao prevenirati kod jedne od 2000 osoba koje su prošle FMF genetski screening (28).

Klinički, opisana su tri fenotipa FMF-a. Tip 1: najčešće je udružen sa ponavljanim febrilnim epizodama, peritonitisom, sinovitisom, pleuritisom a ponekad i epizodama perikarditisa; orhitisom ili meningitisa. Tip 2: s znacima reaktivne AA amiloidoze, najteže komplikacije FMF-a, kao praktično prvom manifestacijom bolesti kod inače asimptomatskih osoba. Tip 3: nazvan još i "skriveni" homozigot ili kompleksni heterozigot gdje su detektirane dvije MEFV mutacije ali bez kliničkih znakova i simptoma bolesti i bez AA amiloidoze. Uz to postoje osobe koji su heterozigotni nosioci mutacija koji imaju blagi ili inkompletni oblik FMF-a - nazvani su pacijenti sa "FMF-u sličnom bolesti". Utjecaj drugih gena koji modificiraju tijek bolesti i/ili okolišni čimbenici, mogu doprinijeti varijabilnoj penetrantnosti i fenotipskoj varijabilnosti bolesti. Analiza kompleksnih kliničkih i genetskih slučajeva će dati dodatna podatke za razumijevanje ove ekstremno interesantne i fascinantne bolesti (29).

Laboratorijski parametri

Kod FMF-a, ne postoji zajednički biomarker ili specifična radiološka pretraga. Inflamatorni parametri su povišeni (SE, CRP, SAA, beta2-mikroglobulin, fibrinogen, leukociti). U slučajevima s renalnom amiloidozom javi se proteinurija i između ataka. Snižen nivo albumi-

na i značajan porast fibrinogenea, β_2 i α_2 globulina, haptoglobina i lipoproteina su detektirane tijekom različitih faza FMF-a. Posebno su povišeni tokom ili neposredno nakon FMF ataka, a značajno su povišeni u slučaju progresije amiloidoze. Solubilna fosfolipaza A2 tip II (FLA2) su povišeni 50× tokom ataka, dok su skoro nedetektibilni u mirnim periodima. PLA2 otpušta arahidonsku kiselinu koja je prekursor protaglandina i leukotriena, stanja koja mogu doprinijeti inflamatornom procesu. imunoglobulini mjereni u serumu pacijenata sa FMF su također lako povišeni i to 23, 13, 17 i 13% za IgA, IgM, IgD i IgG (3).

Dokazano je da je DAMP povezani serumski protein S100A12 (proizvode ga neutrofilni) vrijedan biomarker za monitoring aktivnosti bolesti, inflamacije i odgovora na kolhicine kod FMF pacijenata (6).

KOMPLIKACIJE

Kliničke sekvele kronične inflamacije su normocitna-normohromna anemija, splenomegalija, retardacija rasta kod djece, oštećena kvaliteta života, depresija i anksioznost, infertilitet žena, prijevremeni porodi, povećan rizik od bolesti srca, AA amiloidoza (30). Prekursor deponiranog proteina A je serumski amiloid A (SAA). SAA proizvode inflamatorni signali posebno IL-1 i TNF. Deponirane AA fibrile su štetne samim svojim fizičkim prisustvom (uzrokujući disfunkciju i smrt stanica bubrega) i/ili fibrile imaju štetnu interakciju s lokalnim receptorima (27, 31). Proteinurija (>5 g/dan) između FMF ataka sugerira renalnu amiloidozu (32). Rizik od amiloidoze je veći kod Sefardskih Židova (30%), zatim Aškenazi Židova a može biti visok i do 60% kod Turaka s FMF. Evolucija ka nefrotskom sindromu može trajati od 2-13 godina nakon pojave proteinurije a upotreba kolhicina je dramatično smanjila incidencu amiloidoze (25). Kliničke odlike renalne amiloidoze: 32%proteinurija, 40% nefrotski sindrom, 28% kronična renalna insuficijencija, 58 hemodijaliza, 17 peritonealnih dijaliza, 14 transplantacija bubrega (33). Dakle, amiloidoza je najznačajniji aspekt u tretiranju FMF-a na koju značajno utiče kašnjenje u postavljanju dijagnoze, slaba komplikacija liječenju

kolhicinom. Genetska dijagnoza FMF-a može biti vrlo značajna jer prisustvo mutacije M694V, fenotipske manifestacije amiloidoze i artritis su znatno češći (33).

FMF - UDRUŽENE BOLESTI

Jedan klinički aspekt FMF-a danas privlači značajnu pažnju u literaturi: očigledna udruženost s brojnim inflamatornim bolestima kao što su vaskulitisi (Henoch-Schonlein i polyarteritis nodosa su notirani kod 2,6-5,0% odnosno 0,8-1,0% FMF pacijenata), juvenilnim idiopatskim artritismom, Behcet-ovom bolesti, inflamatornom bolesti crijeva (12, 25, 34-36). To sugerira da bi mutacije MEFV mogle biti predisponirajući čimbenik za njihov razvoj (37-41).

Koncept da mutacije MEFV gena predisponiraju upalu, u kliničkom i laboratorijskom smislu je 2003. g. testirano na grupi od 70 pacijenata koji su imali po jednu MEFV gena. Dokazano je da imaju povišene parametre akutne upale; zatim da imaju tendenciju da razviju određene manifestacije reumatskih bolesti i da prisustvo MEFV mutacije aficira tijek reumatske bolesti (42).

POSTAVLJANJE DIJAGNOZE

Dijagnoza FMF-a se postavlja na osnovu kliničkih karakteristika i zahtijeva najmanje 3 epizode kratkotrajne febrilnosti udružene sa serozitisom. Supportivni kriteriji uključuju početak bolesti prije 20. godine, porodičnu povijest amiloidoze ili FMF-a, i odsustvo simptoma drugih periodičnih febrilnih stanja. Analiza mutacija MEFV gena je obično rezervirana za pacijente bez tipičnog kliničkog fenotipa i može biti korisna u diferencijalnoj dijagnozi. Važno je naglasiti da pacijenti skoro uvijek odgovore na terapiju kolhicinom i ova činjenica se obično koristi u svakodnevnoj praksi da se potvrdi dijagnoza u odsustvu genetske analize. Postoje brojni dijagnostički kriteriji u literaturi a najčešće se koriste: Tel-Hashomer i Livneh iz 1997. g. te Pralse koji su kreirani za odrasle pacijente (43-45).

Prvi kriteriji za FMF kod djece su Yalcinkaya-Ozen publicirani 2009. g. Obuhvaćaju: povišenu temperatura (mje-

rena aksilarno >38 °C, trajanja 6-72 h, >3 ataka); abdominalni bol (trajanja 6-72 h; >3 ataka), bol u grudima (trajanja 6-72 h, >3 ataka), artritis (trajanja 6-72 h, >3 ataka) i pozitivna porodična povijest FMF-prisustvo 2 ili više od spomenutih kriterija, dijagnosticiraju FMF sa senzitivnosti od 86,5% i specifičnosti 93,6%. Tel-Hashomer kriteriji na istoj analiziranoj skupini turskih pacijenata sa FMF-om su imali senzitivnost 98,8% i specifičnost 54,6% (46).

Pedijatrijski Yalcinkaya-Ozen kriteriji su upravo prošli međunarodnu validaciju. Na grupi od 399 pacijenata sa FMF (kontrolna skupina se sastojala od 377 pacijenata sa drugim periodičnim febrilnim stanjima), FMF je uz Yalcinkaya-Ozen kriterije korektno dijagnosticirana sa senzitivnosti od 87,4% i specifičnošću od 40,7%. S druge strane; Tel Hashomer i Livneh kriteriji su pokazali senzitivnost od 45,0 odnosno 77,3%. Uz to pokazali su bolju specifičnost nego Yalcinkaya-Ozen kriteriji: Tel-Hashomer 97,2 i Livneh 41,1%. Sveukupna preciznost za Yalcinkaya-Ozen kriterije je bila 65 i 69,6% (koristeći 2 i 3 kriterija) (47).

Značajan broj pacijenata se prezentira atipičnim atacima, uključujući malu djecu i pacijente s blagim oblikom bolesti. Tada je postavljanje dijagnoze otežano i može rezultirati značajnim kašnjenjem. Genetska analiza je koristan dijagnostički test (43).

Težina bolesti je veoma varijabilna zbog čega su učinjeni naponi da se razvije široko prihvaćeni "International Severity Score" (ISSF) za djecu i odrasle sa FMF-om koji se može lako aplicirati u svakodnevnoj praksi kao i istraživanju. Kriteriji obuhvaćaju: 1) kronične; 2) disfunkciju organa; 3) insuficijenciju organa; 4) učestalost ataka; 5) povišene parametre upale u intervalu između ataka, ≥ 2 sedmice nakon zadnjeg ataka (najmanje 2 puta s razlikom od jednog mjeseca); 6) uključenost više od dva mjesta tokom individualnog ataka; 7) više od dva različita tipa ataka tokom bolesti; 8) trajanje ataka; 9) intenzivan bol. ISSF predviđa tri vrijednosti: ozbiljno oboljenje >6 bodova, umjereno teška forma bolesti 3-5, blaga <2 (48).

PREPORUKE ZA GENETSKO TESTIRANJE I INTERPRETACIJA REZULTATA

Nedavno su publicirane preporuke za genetsko testiranje FMF-a (13):

- FMF je klinička dijagnoza, koja se može potvrditi genetskim testiranjem ali ne može isključiti;
- homozigote za M694V mutaciju shvatiti kao u velikom riziku od razvoja ozbiljnog fenotipa FMF;
- pacijenti s dvije česte mutacije (homozigoti ili kompleksni heterozigoti), posebno za M694V imaju rizik od razvoja ozbiljne bolesti;
- Varijanta E148Q je česta, značaj ne poznat, i kao MEFV varijanta ne podržava dijagnozu FMF-a;
- Pacijenti homozigoti za M694V mutaciju su u riziku od ranog početka bolesti;
- individualni homozigoti za M694V koji nemaju simptome bi trebali biti evaluirani pomno praćeni radi uključivanja terapije;
- osobe s dvije patogene FMF mutacije a bez simptoma, a imaju riziko-faktore za AA amiloidozu (zemlja porijekla, i perzistentno povišeni inflamatorni parametri, naročito SAA), treba pomno pratiti i razmotriti liječenje;
- konzultacija sa specijalistom za AIB može biti korisna u cilju postavljanja indikacija za genetsko testiranje i dijagnozu.

Dijagnoza FMF je jasna kada postoji tipična klinička slika i mutacija na oba alela za MEFV gen. No, to postaje malo kompliciranija situacija kada se javi netipični klinički simptomi kao i dvosmišljeni nalazi genetskih analiza. Interpretacija genetskih testova je relativno teška, jer postoji mnogo i čestih i rijetkih varijanti za koje se ne zna pouzdano da li su udružene sa bolesti. Zato su kreirani algoritmi za dobru kliničku praksu i odnose se na one pacijente čija anamneza i klinička slika sugerira FMF.

Vodič pri dijagnostičkom i terapeutskom odlučivanju nakon MEFV analize

predviđa 5 mogućih situacija. prva: pacijent je homozigot za FMF-udružene mutacije, ima tipičnu kliničku sliku - započeti kolhicin. Druga: pacijent je složeni heterozigot za patogene mutacije na odvojenim alelima - započeti kolhicin. Treći: ako je neka od ovih varijanti nepoznatog patološkog značaja, zaslužuje dalju kliničku potvrdu - visoki CRP tokom ataka bolesti i/ili visok SAA između ataka - to je neophodno prije započinjanja terapije. Četvrti: ako postoje dvije varijante nepoznatog značaja ili postoji samo jedna jasno patogena mutacija, potrebno je razmotriti pažljivo mogućnost drugih febrilnih sindroma. Na kraju peti: ako je samo jedna mutacija nepoznatog značaja, mala je vjerojatnost da se radi o FMF-u. Pacijenti iz zadnje 3 opcije zaslužuju reevaluaciju nakon 6 mjeseci (10).

TERAPIJA

Cilj liječenja FMF-a ima dva cilja: prevencija akutnog ataka bolesti i prevencija razvoja i progresije sekundarne AA amiloidoze. Kolhicin je osnova liječenja FMF-a. To je triciklički alkaloid koji se koristi u liječenju gihta. Djeluje kao antimotilitički agens čiji zadatak je smanjiti motilitet leukocita i fagocitozu tokom inflamatornog odgovora, prevenira razvoj amiloidoze i smanjuje proteinuriju (3). 2009. g. je odobren od strane FDA za liječenje FMF-a u SAD-u. Biološki cilj kolhicina je tubulin, globularni protein uključen u sastav mikrotubula. Blokira polimerizaciju tubula interferirajući s migracijom leukocita i degranulacijom. Također, kolhicin interferira s aktivacijom NALP3. Liječenje kolhicinom je potrebno započeti čim se postavi dijagnoza. Nastavlja se i tijekom trudnoće jer nema dokaza o njegovoj teratogenosti (14). U odnosu na dozu, pacijenti s manjim dozama imaju manje neželjenih efekata u odnosu na one s visokim dozama. Potencijalni neželjeni efekti kolhicina su (u visokim dozama): abdominalni bol, mučnina, povraćanje, proljevaste stolice, hematološka toksičnost (supresija koštane srži tranzitornom leukopenijom) i neuromiopatija kod pacijenata s renalnim oštećenjem.

Preporučene doze su: odrasli: 1,2-2,4 mg/dan u 1-2 doze (doza može biti

povećana ili smanjena za 0,3 mg/dan u ovisnosti o efikasnosti odnosno neželjenim efektima); djeca 4-6 godina 0,3-1,8 mg/dan u 1-2 doze; djeca od 7-12 god, 0,9-1,8 mg/dan u 1-2 doze. (preporučene doze od strane FDA, 2009. Doziranje je potrebno prilagoditi u slučaju renalne ili hepatalne insuficijencije i dijalize (važno: kolhicin se ne odstranjuje dijalizom). Preporučeno je početi s malom dozom kolhicina; provjeravati aktivnost bolesti (učestalost ataka). Ako nema povoljnog odgovora povećati dozu kolhicina. Ukoliko se radi o rezistenciji na kolhicin onda uključiti IL-1 terapiju.

Kod kolhicin-rezistentnih pacijenata, rezervirane su druge terapijske opcije koji uključuju inhibitore TNF- α , inhibitore, IL-1 antagoniste (anakinra, rilonacept, canakinumab) i α -Interferon (49, 50).

ZAKLJUČAK

Obiteljska mediteranska groznica je interesantni i izazovni prototip autoinflamatornih bolesti. Iako nije veoma česta i iako nema uniformnu distribuciju, potrebno je da je kliničari poznaju i imaju na umu u diferencijalnoj dijagnozi pacijenata koji se prezentiraju ponavljanim febrilnim epizodama praćenih serozitizacijama te povišenim parametrima akutne upale. Fascinantna je činjenica koliko je rasvjetljavanje molekularne osnove i patofiziologije autoinflamatornih oboljenja doprinijelo otvaranju novih terapijskih opcija i imalo fantastičan efekt na sveukupno liječenje, prevenciju akutnih ataka i prevenciju AA amiloidoze, najteže komplikacije obiteljske mediteranske groznice.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./

All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. Rigante D, FB, Galeazzi M, Cantarini L, From the Mediterranean to the Sea of Japan: The Transcontinental Odyssey of Autoinflammatory Diseases. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International, 2013; Article ID 485103: 8.
2. Halabe-Cherem JP-JC, Nellen-Hummel H, Mercado-Atri M, Sigala-Rodríguez C, Castañón-González J, Familial Mediterranean fever in Mexico City. A 20-year follow-up. Cir. 2004; 72 (2): 3.
3. Wang DQH, BL, de Bari O, Wang TY, Portincasa P, Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment J Genetic Syndr Gene Ther, 2014; 5: 248.
4. La Regina M, NG, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, Kone-Paut I, Toutou I, Manna R, Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. European Journal of Human Genetics 2003; 11: 50-6.
5. Giaglis S, PV, Kambasa K, Doumas M, Tsiroidou V, Rafaila S, Kartalisa G, Speletas M, Ritis K, MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. Clin Genet, 2007; 71: 9.
6. Consortium, TIF, Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever. Cell, 1997; 90: 797-807.
7. Consortium, FF, A candidate gene for familial Mediterranean fever. The French FMF Consortium. Nature Genet., 1997; 17 (1): 25-31.
8. Almeida De Jesus A, G-MR, Monogenic Auto-inflammatory Diseases: Concept And Clinical Manifestations. Clin Immunol. 2013; 147 (3): 155-74, 2013; 147 (3): 19.
9. Sarı I, BM, Kasifoğlu T, Familial Mediterranean fever: An updated review. Eur J Rheum 2014; 1: 21-33.
10. Ozen S, BY, A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. Nat. Rev. Rheumatol., 2014; 10: 12.
11. Mankan AK, KA, Hornung V, Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: inflammasomes: mechanisms of activation. Clinical and Experimental Immunology 2011; 167: 369-81.
12. Kolnik M, TN, Debeljak M, Avčin T, Prevalence of Mefv Gene Mutations and their Association with Clinical Phenotypes in 102 Caucasian Children with Henoch-Schonlein Purpura. Hereditary Genet, 2012; 1: 4.
13. GG e., Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis, 2015; 74: 6.
14. Grattagliano I, BL, Ruggiero V, Scaccianoce G, Palasciano G, Portincasa P and Jan; 95 (1): 110., Novel therapeutics for the treatment of familial Mediterranean fever: from colchicine to biologics. Clin Pharmacol Ther., 2014; 1: 95-110.
15. Aksentijevich I, KD, Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challen. Nat. Rev. Rheumatol., 2011; 7: 9.
16. Ben-Chetrit E, TI, Familial Mediterranean Fever in the World. Arthritis & Rheumatism, 2009; 61 (10): 1447-53.
17. Yang JL, XH, Shao F, Immunological function of familial Mediterranean fever disease protein Pyrin. December 2014; 57 (12): 5.
18. Zadeh N, GT, Grody WW, Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: Integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. Genetics IN Medicine, 2011; 13 (3): 263-9.
19. Ozen S, DE, Amaryan G, Koné-Paut I, Polat A, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Finetti M, Quartier P, Papadopoulou-Alataki E, Al-Mayouf SA, Fabio G, Gallizzi R, Cantarini L, Frenkel J, Nielsen S, Hofer M, Insalaco A, Acikel A, Ozdogan H, Martini A, Ruperto N, Gattorno M for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever Project, 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 2013; 0: 1-6.
20. Toplak N, DP, Constantin T, Sedivá A, Pašić S, Čiznar P, Wolska-Kušnier B, Harjaček M, Stefan M, Ruperto N, Gattorno M, Avčin T, Eastern/Central European autoinflammatory collaborating group for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and Eurofever Project 10, Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric multinational survey. Pediatric Rheumatology 2010; 8: 29.
21. Debeljak M, TN, Abazi N, Szabados B, Mulaosmanović V, Radović J, Perko D, Vojnović J, Constantin T, Kuzmanovska D, Avčin T, The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations. Clin Exp Rheumatol, 2015; 33 (6 Suppl 94): 19-23.
22. Debeljak M, TN, Abazi N, Kolnik N, Szabados B, Mulaosmanovic V, Radović J, Vojnović J, Constantin T, Kuzmanovska D, Avčin T, MEFV mutation carrier rate in Central and Eastern Europe. Pediatric Rheumatology 2013; 11: 73.
23. Papadopoulos VP, GS, Mitroulis I, Ritis K, The Population Genetics of Familial Mediterranean Fever: A Meta-Analysis Study. Annals of Human Genetics, 2008; 72: 9.
24. Selmanović V, PL, Debeljak M, Avčin T, Toplak N, MEFV gene K695R mutation rate in apparently healthy population in Bosnia and Herzegovina. Folia Medica Facultatis Medicinae Universitatis Sarajevisensis, 2014; 49 (1): 88.
25. Sohar E, GJ, Pras M, Heller H, Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med, 1967; 43: 26.
26. Ben-Chetrit E, LM, Familial Mediterranean fever. Lancet, 1998; 351 (9103): 5.
27. Bilginer Y, AT, Ozen S, Renal amyloidosis in children. Pediatr Nephrol 2011; 26: 12.
28. Stoffman N, MN, Shohat T, Lotan R, Koman S, Oron A, Danon Y, Halpern GJ, Lifshitz Y, Shohat M, Higher than expected carrier rates for familial Mediterranean fever in various Jewish ethnic groups. European Journal of Human Genetics 2000; 8: 3.
29. Soriano A, MR, Familial Mediterranean fever: new phenotypes. Autoimmun Rev., 2012; 12 (1): 6.
30. Ben-Zvi I, LA, Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. Nat Rev Rheumatol., 2011; 7 (2): 6.
31. van der Hilst JC, SA, Drenth JP, Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. Clin Exp Med, 2005; 5 (3): 11.
32. Livneh A, LP, Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol., 2000; 14 (3): 11.
33. Group, TFS, Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey. Results of a Nationwide Multicenter Study. Medicine 2005; 84: 10.
34. Comak E, SDC, Akman S, Koyun M, Uslu Gokceoglu A, Keser I, MEFV gene mutations in Turkish children with juvenile idiopathic arthritis. Eur J of Pediatr, 2013; 172 (8).
35. Tasliyurt T, YS, Rustemoglu A, Gul U, Ates O, Common MEFV gene mutations in Turkish patients with Behcet's disease. Gene. Nov 1; 530 (1): 100-3, 2013; 530 (1): 3.
36. Beşer OF, KO, Cokuğraş FC, Kutlu T, Arsoy N, Erkan T., Association of inflammatory bowel disease with familial Mediterranean fever in Turkish children. J Pediatr Gastroenterol Nutr., 2013; 56 (5): 4.
37. Tekin M, YF, Tu'ner N, Akar N, Mısırlıoğlu N, C,akar N, Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever-associated vasculitis. Acta Pñdiatr, 2000; 89: 5.

38. Bayram C, DG, Erdog'an O, Bülbül M, Çaltık A, Akyüz SG, Prevalence of MEFV gene mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch-Schönlein purpura. *Acta paediatrica* 2011; 100: 4.
39. Gershoni-Baruch R, BY, Brik R, Prevalence and significance of mutations in the familial mediterranean fever gene in henoch-scho nlein purpura. *J Pediatr* 2003; 143: 3.
40. Ozen S, B-CE, Bakkaloglu A, Gur H, Tina-ztepe K, Calguneri M, Turgan C, Turkmen A, Akpolat I, Danaci M, Besbas N Akpolat T, Polyarteritis Nodosa in Patients With Familial Mediterranean Fever (FMF): A Concomitant Disease or a Feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum* 30: 281-7, 2001; 30: 6.
41. Yalçinkaya F, ÖB, Kasapçopur O, Öztürk A, Akar N, Bakkaloglu A, Arisoy N, Eki'm M, Özen S, Prevalence of the MEFV Gene Mutations in Childhood Polyarteritis Nodosa. *J Pe-diatr* 2007; 151: 675-8, 2007; 151: 3.
42. Ozen S, BA, Yilmaz E, Duzova A, Balci B, Topaloglu R, Besbas N, Mutations in the Gene for Familial Mediterranean Fever: Do They Pre-dispose to Inflammation? *J Rheumatol* 2003; 30: 4.
43. Berkun Y, EE, Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever *Autoimmunity Reviews*, 2014; 13: 388-90.
44. Livneh A, LP, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M, Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ar-thritis Rheum.*, 1997; 40 (10): 6.
45. Saglam C, PA, Jones OY, Demirkaya E, Recent advances in the management of children with familial Mediterranean fever. *Int. J. Clin. Rhe-umatol.*, 2013; 8 (2): 233-45.
46. Yalçinkaya F, OS, Birsin Ozcakar B, Aktay N, Cakar N, Duzova A, Kasapçopur O, Elhan A, Doganay B, Ekim M, Kara N, Uncu N, Bakka-loglu A, A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood *Rheumatology*, 2009; 48: 395-8.
47. DE, Performance of Different Diagnostic Criteria for Familial Mediterranean Fever in Children with Periodic Fevers: Results from a Multicenter International Registry *J Rheuma-tol*, 2015.
48. Demirkaya E, AC, Hashkes F, Gattorno M, Gul A, Ozdogan H, Turker T, Karadag O, Liv-neh A, Ben-Chetrit E, Ozen S, FMF Arthritis Vasculitis and Orphan disease Research in pe-diatric rheumatology (FAVOR), Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF) *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016; 0: 1-6.
49. Laskari K, BP, Dalekos GN, Garyfallos A, Ka-rakis D, Pikazis D, Settas L, Skarantavos G, Tsitsami E, Sfikakis PP, The IL-1 inhibitor Ca-nakinumab for Familial Mediterranean Fever: the Greek experience in 12 patients. *Pediatric Rheumatology* 2015; 13: 72.
50. Polat A, DE, Basbozkurt G, Gattorno M, Ozen S; FMF Arthritis Vasculitis and Orphan di-sease Research in Paediatric Rheumatology (FAVOR), A Glance at History and Future Perspectives of Childhood Autoinflammatory Disorders. *Annals of Paediatric Rheumatology*. 1 (1): 13.

Summary

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: INTERESTING AND CHALLENGING PROTOTYPE OF AUTOINFLAMMATORY DISEASES

V. Selmanović, A. Dizdarević-Omerčahić, A. Čengiđ

Familial Mediterranean Fever is the most common of all systemic autoinflammatory diseases. It is characterized by recurrent episodes of fever, abdominal pain, pleural or pericardial pain, arthritis and cutaneous manifestation. It is mostly seen in Mediterranean populations but in others diagnosis is often significantly delayed. It is important to recognize as it could be completely controlled by long-term therapy. Untreated disease carries risks of severe complications, including renal failure from AA amyloidosis. Diagnosis relies on clinical suspicion followed by genetic testing. Systemic autoinflammatory syndromes are disorders of innate immunity. They have proved exceptionally informative about the innate immune system and provided novel insights into the importance and regulation of innate immunity in humans. Molecular insights have provided the basis for new therapeutic interventions that have had an immediate and dramatic impact on the treatment of autoinflammatory disorders.

Descriptors: FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER, MEFV MUTATIONS, AUTOINFLAMMATORY DISEASE

Primljeno/Received: 22. 2. 2016.

Prihvaćeno/Accepted: 18. 3. 2016.