ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ & ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΥΠΡΟΥ

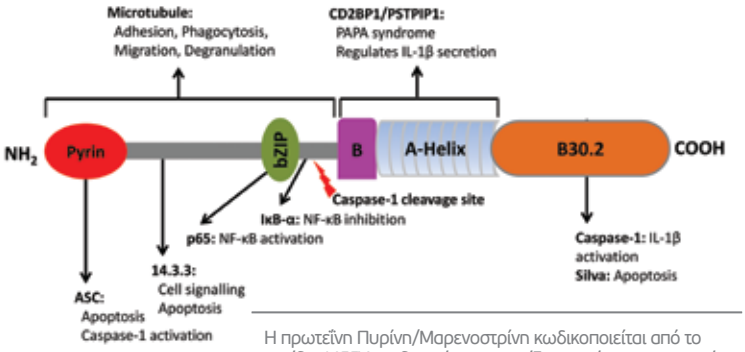
Κληρονομικά Σύνδρομα Περιοδικού Πυρετού
Μεσογειακός Πυρετός, μία συχνή κληρονομική ασθένεια στην Κύπρο

Τα σύνδρομα περιοδικού πυρετού (ΣΠΠ) είναι νοσήματα που χαρακτηρίζονται από επεισόδια επαναλαμβανόμενων πυρετών μετά από παθολογικά έντονη φλεγμονή. Τα περισσότερα από τα σύνδρομα αυτά είναι κληρονομικά και κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα ή υπολειπόμενο χαρακτήρα.

Τα πιο συχνά ΣΠΠ για τα οποία έχουν αναγνωριστεί παθογόνες μεταλλάξεις είναι ο Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός (ΟΜΠ – *MEFV* gene), το σύνδρομο TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome - *TNFRSF1A* gene) σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του TNF, το σύνδρομο κρυοπυρινοπάθειας CAPS (Cryopyrin associated periodic syndrome - *NLRP3* gene) και το σύνδρομο υπερέκκρισης IgD με περιοδικό πυρετό HIDS (Hyper IgD Syndrome – *MVK* gene) λόγω ανεπάρκειας του ενζύμου μεβαλονική κινάση[1].

Ο ΟΜΠ θεωρείται το συχνότερο κληρονομικό ΣΠΠ και κληρονομείται κατά το σωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και αφορά λαούς Μεσογειακής και κυρίως Εβραϊκής και Αρμενικής καταγωγής. Την τελευταία δεκαετία το εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Λειτουργίας & Θεραπείας του Ινστιτούτου Νευρολογίας και Γενετικής σε συνεργασία με πλειάδα ιατρών, κυρίως παιδιάτρων και παθολόγων, έχει διαγνώσει σε μοριακό επίπεδο μεγάλο αριθμό Κύπριων ασθενών με μεταλλάξεις στο γονίδιο *MEFV* του ΟΜΠ[2]. Απόρροια των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από την παραπάνω μελέτη, η συχνότητα των υγιών φορέων μετάλλαξης του γονιδίου *MEFV* στον Κυπριακό πληθυσμό υπολογίζεται να είναι περίπου 1:10 και η συχνότητα της ασθένειας 1:400.

Επί συνόλου 593 Κύπριων ασθενών με ΣΠΠ και οι οποίοι έχουν ελεγχτεί για μεταλλάξεις στο γονίδιο *MEFV* έχουν εντοπιστεί 70 ασθενείς με ομόζυγες ή σύνθετες μεταλλάξεις, 128 ετεροζυγώτες και 395 χωρίς μεταλλάξεις. Επομένως η περαιτέρω διερεύνηση για τυχόν μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια που σχετίζονται με ΣΠΠ δεν πρέπει να αποκλείεται.



Η πρωτεΐνη Πυρίνη/Μαρενοστρίνη κωδικοποιείται από το γονίδιο *MEFV* και δομικά χαρακτηρίζεται από 5 αποπτωτικούς φλεγμονώδεις τομείς.

Ο τρόπος δράσης του μεταλλαγμένου γονιδίου *MEFV* συνδέεται με το παθολογικό προϊόν της έκφρασής του που είναι η πρωτεΐνη πυρίνη ή μαρενοστρίνη. Η ύπαρξη της παθολογικής πρωτεΐνης οδηγεί στην ανεξέλεγκτη εκδήλωση της φλεγμονής. Το βασικό σύμπτωμα είναι τα υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού τα οποία χαρακτηρίζονται από σταθερή περιοδικότητα και μέση διάρκεια 2-4 ημέρες. Τα πυρετικά κύματα αγγίζουν τους 40°C, δεν καταστέλλονται με τα συνήθη αντιπυρετικά και λύονται από μόνα τους. Ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεγμονών μπορεί μακροχρόνια να αναπτύξουν δευτεροπαθή αμυλοείδωση. Η μακροχρόνια εναπόθεση αμυλοειδούς σε όργανα όπως η καρδία, οι νεφροί, ο θυρεοειδής και το έντερο προκαλεί τη σταδιακή μείωση της λειτουργίας τους. Ως θεραπεία πρώτης γραμμής χορηγείται δια βίου η κολχικίνη. Σε βαρύτερες περιπτώσεις έχει δοκιμαστεί με ικανοποιητικά αποτελέσματα η χρήση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων ή βιολογικών παραγόντων (αντί-TNFα και αναστολείς της ιντερλευκίνης -1β).

Βιβλιογραφία
1 Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, Costa JM, De Leener A, Gattorno M, Kania U, Kone-Paut I, Lezer S, Livneh A, Moix I, Nishikomori R, Ozen S, Phylactou L, Risom L, Rowczenio D, Sarkisian T, van Gijn ME, Witsch-Baumgartner M, Morris M, Hoffman HM, Touitou I; Ann Rheum Dis. 2012.
2 Familial Mediterranean fever associated with MEFV mutations in a large cohort of Cypriot patients. Neocleous V, Costi C, Kyriakou C, Kyriakides TC, Shammas C, Skordis N, Toumba M, Kyriakou S, Koliou M, Kousparou M, Onoufriou M, Hadjipanayis A, Iasonides M, Atamyan VN, Pierides A, Christophidou-Anastasiadou V, Tanteles GA, Phylactou LA. Ann Hum Genet. 2015.

Άρθρο
Δρ Βάσος Νεοκλέους, Μοριακός Γενετιστής
vassosn@cing.ac.cy - τηλ. 22 392 659 φαξ 22 392 817
Τμήμα Μοριακής Γενετικής, Λειτουργίας & Θεραπείας
Καθ. Λεωνίδας Α. Φυλακτού, Διευθυντής