

توزیع فراوانی درگیری دریچه‌ای قلب در کودکان زیر 16 سال مبتلا به تب مدیترانه‌ای خانوادگی: یک تجزیه و تحلیل مبتنی بر ژنوتیپ

دکتر بابک صندوقچیان شتربانی*، دکتر لیلا محبوبی**

چکیده:

زمینه و هدف: با توجه به ناهمگونی ژنتیکی تب مدیترانه‌ای خانوادگی و تظاهرات بالینی متنوع آن، بررسی توزیع فراوانی درگیری دریچه‌ای قلب بر اساس ژنوتیپ‌های مختلف تب مدیترانه ضروری است. این مطالعه با هدف پر کردن شکاف در دانش در مورد بار قلبی عروقی تب مدیترانه‌ای خانوادگی در کودکان، به ویژه تمرکز بر چگونگی تأثیر ژنوتیپ‌های مختلف بر شیوع و نوع بیماری دریچه‌ای قلب انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی از 40 نفر از کودکان زیر 16 سال مبتلا به تب مدیترانه‌ای خانوادگی پارامترهای اکوکاردیوگرافیک بیماران، شاخص عملکرد میوکارد، فشار ریوی، کسر تخلیه جهشی تغییرات دریچه‌های قلب، افیوژن پری کاردیال و تغییرات عروق بزرگ قلب، حجم بطن چپ، مورد بررسی قرار گرفت. جهت تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه 27 استفاده شد.

یافته‌ها: در 2 مورد (5%) از بیماران نارسایی دریچه تری کوسپید مشاهده شد در 3 مورد (7/5%) مورد از بیماران نارسایی ریوی خفیف مشاهده شد. تحلیل داده‌های موجود نشان داد که درگیری‌های دریچه قلبی ارتباط معنی‌دار و قوی با ژنوتیپ E148Q دارند ($R=+0/635$ و $P=0/002$).

نتیجه‌گیری: مطالعه ما رابطه معنادار و قوی بین ژنوتیپ E148Q و درگیری دریچه‌ای قلب در کودکان زیر 16 سال مبتلا به تب مدیترانه‌ای خانوادگی را برجسته می‌کند. این یافته‌ها بر اهمیت عوامل ژنتیکی در تظاهرات قلبی عروقی تب مدیترانه‌ای خانوادگی و نیاز به مدیریت بالینی ژنوتیپ خاص تأکید می‌کند.

واژه‌های کلیدی: تب مدیترانه‌ای خانوادگی، ژنوتیپ، تب مدیترانه، درگیری دریچه قلب، E148Q

نویسنده پاسخگو: دکتر لیلا محبوبی

تلفن: 04131595050

E-mail: L_mahboobi@gmail.com

* استادیار گروه خون و سرطان کودکان، گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

** استادیار گروه روماتولوژی کودکان، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تاریخ وصول: 1403/03/22

تاریخ پذیرش: 1404/01/25

زمینه و هدف

تب مدیترانه‌ای خانوادگی یک اختلال اتوزومال مغلوب خود التهابی است که عمدتاً بر جمعیت‌های منطقه مدیترانه از جمله یهودیان، ارمنه، ترک‌ها و عرب‌ها تأثیر می‌گذارد.¹ تب مدیترانه‌ای خانوادگی که با اپیزودهای مکرر تب، سروزیست (التهاب غشاهای سروزی) و آرتریت مشخص می‌شود،² اگر به اندازه کافی مدیریت نشود، می‌تواند منجر به عوارض شدید شود. این بیماری عمدتاً توسط جهش در ژن تب مدیترانه ایجاد می‌شود که پیرین، پروتئینی که در تنظیم التهاب نقش دارد را کد می‌کند. جهش در این ژن منجر به التهاب کنترل نشده و در نتیجه تظاهرات بالینی تب مدیترانه‌ای خانوادگی می‌شود.^{3و4}

ژن تب مدیترانه که بر روی بازوی کوتاه کروموزوم 16 قرار دارد، بسیار پلی مورفیک است و بیش از 300 جهش از شناسایی شده است. با این حال، پنج جهش بیشتر موارد تب مدیترانه‌ای خانوادگی را تشکیل می‌دهند: M680I، M694V، E148Q، V726A و M694I. این جهش‌ها از نظر شیوع و شدت بالینی متفاوت هستند.⁵ جهش M694V به ویژه با یک فنوتیپ شدید همراه است که با حملات التهابی مکرر و شدید و خطر بالاتر ابتلا به آمیلوئیدوز ثانویه مشخص می‌شود. ژنوتیپ یک فرد به طور قابل توجهی بر تظاهرات بالینی، شدت و پاسخ به درمان تب مدیترانه‌ای خانوادگی تأثیر می‌گذارد.⁶

تب مدیترانه‌ای خانوادگی به تب دوره‌ای و التهاب سروزی محدود نمی‌شود. پیامدهای قلبی عروقی قابل توجهی نیز دارد.⁷ التهاب مزمن، مشخصه تب مدیترانه‌ای خانوادگی، یک عامل خطر شناخته شده برای بیماری‌های قلبی عروقی مختلف از جمله آترواسکلروز، میوکاردیت و پریکاردیت است.⁸ در سال‌های اخیر، علاقه فزاینده‌ای به درگیری بالقوه دریچه‌های قلب در بیماران تب مدیترانه‌ای خانوادگی وجود داشته است.⁹ بیماری دریچه‌ای قلب، شامل شرایطی مانند نارسایی تریکوسپید، افتادگی دریچه میترال و نارسایی آئورت، می‌تواند به طور قابل توجهی بر پیش آگهی و کیفیت زندگی در بیماران تب مدیترانه‌ای خانوادگی، به

ویژه در کودکانی که هنوز در سال‌های رشد خود هستند، تأثیر بگذارد.⁷

کودکان مبتلا به تب مدیترانه‌ای خانوادگی زیرمجموعه منحصر به فردی از جمعیت تب مدیترانه‌ای خانوادگی را نشان می‌دهند. شروع بیماری در دوران کودکی می‌تواند بر رشد کودک تأثیر بگذارد.⁵ درک فراوانی و ماهیت درگیری دریچه‌ای قلب در این بیماران برای تشخیص زودهنگام و مداخله ضروری است. ارتباط بین جهش‌های خاص ژن تب مدیترانه و خطر ابتلا به بیماری دریچه‌ای قلب همچنان یک حوزه تحقیقاتی فعال است. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که جهش‌های خاص ممکن است افراد را مستعد انواع خاصی از درگیری قلبی کند، اما داده‌های جامع در جمعیت‌های کودکان هنوز محدود است.¹⁰

مطالعات قبلی درجات مختلفی از درگیری قلبی را در بیماران تب مدیترانه‌ای خانوادگی گزارش کرده‌اند که برخی بر عملکرد میوکارد و برخی دیگر بر ناهنجاری‌های پریکارد و دریچه‌ای تمرکز دارند.⁴ به عنوان مثال، مطالعه‌ای توسط Muraru و همکارانش (2002) دریافتند که بیماران تب مدیترانه‌ای خانوادگی با جهش M694V دارای سطوح بالاتری از نشانگرهای التهابی و خطر ابتلا به درگیری قلبی در مقایسه با سایر جهش‌ها هستند.¹¹ به همین ترتیب، تحقیقات AbdelAziz و همکارانش (1996). شدت تظاهرات بالینی را در بیماران هموزیگوت M694V، از جمله افزایش شیوع آمیلوئیدوز و عوارض قلبی مرتبط، برجسته کردند.¹²

در زمینه بیماری دریچه‌ای قلب، مطالعات یافته‌های مختلفی را گزارش کرده‌اند.⁹ مطالعه Arslan اوغلو و همکارانش (2009) به افزایش شیوع پرولاپس دریچه میترال در بیماران تب مدیترانه‌ای خانوادگی اشاره کرد،¹³ در حالی که مطالعه دیگری توسط Vampertzi و همکارانش (2004) بروز بالاتری از نارسایی آئورت را در این جمعیت شناسایی کردند.¹⁴ با این حال، این مطالعات اغلب شامل بیماران بزرگسال می‌شود و داده‌های مختص جمعیت‌های کودکان کم‌اکنون است.⁶

مدیترانه‌ای مراجعه کننده به درمانگاه کوثر وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اردبیل در طی بازه زمانی ابتدا فروردین ماه سال 1401 تا انتهای اسفند ماه همان سال بر اساس معیارهای ورود / خروج انجام شد.

معیارهای واجد شرایط بودن

مهمترین معیارهای ورود به مطالعه شامل کودکان با سنین کمتر از 16 سال، تشخیص قطعی ابتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای بر اساس آزمایشات مربوطه و تایید متخصص روماتولوژی کودکان، رضایت به شرکت در مطالعه و انجام آزمایشات ژنتیکی برای مشخص شدن نوع ژنوتیپ بیماری بودند و معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل کودکان با بیماری‌های مادرزادی قلبی، بیماران با انجام جراحی‌های قلبی در طی دوره نوزادی، بیماران با آنومالی‌های قلبی عروقی، بیماران با مشکلات ریوی تحت درمان و بیماران با سیستم ایمنی تضعیف شده بودند.

نمونه‌گیری

با توجه به محدود بودن تعداد موارد کودکان زیر 16 سال مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای، ما برای دستیابی به بالاترین تعداد نمونه‌ها از روش نمونه‌گیری تمام شماری (سرشماری) در این مطالعه استفاده نمودیم؛ در طی بازه زمانی ذکر شده و با رعایت معیارهای ورود و خروج، تعداد 40 بیمار به درمانگاه کوثر وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اردبیل مراجعه نمودند و مورد ارزیابی قرار گرفتند.

روش کار

در گام اول، براساس اهداف مطالعه اطلاعات لازم در قالب فرم مخصوص جمع‌آوری داده‌ها به صورت چک لیست و پرسشنامه تدوین شده و در گام دوم، اطلاعات مورد نیاز برای هر بیمار شامل سن، جنس، قد، مدت زمان ابتلا به بیماری نوع داروی مصرفی، مصرف منظم کلشی سین و سایر تظاهرات بیماری و یافته‌های آزمایشگاهی جمع‌آوری شد. همچنین پارامترهای اکوکاردیوگرافیک بیماران مورد بررسی قرار گرفت. اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک استاندارد شامل D.M mode²، داپلر بافتی و پالس داپلر صورت گرفت. امروزه استفاده از یافته‌های داپلر بافتی جهت ارزیابی عملکرد دیاستولیک بطن نقش کلیدی ایفا می‌کند. دیامتر بطن چپ شامل قطر انتهای سیستول و قطر انتهای دیاستول

پاتوفیزیولوژی درگیری قلبی در تب مدیترانه‌ای خانوادگی پیچیده و چند عاملی است. التهاب مزمن نقش اصلی را ایفا می‌کند و منجر به اختلال عملکرد اندوتلیال، افزایش نفوذپذیری عروق و متعاقب آن بازسازی بافت قلب می‌شود. تولید بیش از حد سیتوکین‌های پیش التهابی مانند اینترلوکین-1 (IL-1) فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) و اینترلوکین-6 (IL-6) می‌تواند مستقیماً به بافت‌های قلبی آسیب برساند و منجر به فیبروز و ناهنجاری‌های دریچه‌ای شود.¹⁵ عوامل ژنتیکی بیشتر این پاسخ‌های التهابی را تعدیل می‌کنند، با جهش‌های خاص تب مدیترانه که با فنوتیپ‌های التهابی شدیدتر مرتبط هستند.¹¹

شناسایی الگوهای ژنوتیپ خاص درگیری قلب دریچه‌ای در بیماران تب مدیترانه‌ای خانوادگی کودکان می‌تواند تصمیم‌گیری بالینی را افزایش دهد. به عنوان مثال، کودکان مبتلا به جهش M694V ممکن است از نظارت شدیدتر قلب و استراتژی‌های مداخله زودهنگام برای کاهش خطر اختلال عملکرد میوکارد بهره‌مند شوند.¹² در مقابل، بیماران با جهش غیر M694V ممکن است نیاز به غربالگری متمرکز برای ناهنجاری‌های دریچه‌ای و مدیریت مناسب برای جلوگیری از عوارض طولانی مدت داشته باشند.¹⁴

با توجه به ناهمگونی ژنتیکی تب مدیترانه‌ای خانوادگی و تظاهرات بالینی متنوع آن، بررسی توزیع فراوانی درگیری دریچه‌ای قلب بر اساس ژنوتیپ‌های مختلف تب مدیترانه ضروری است. این مطالعه با هدف پر کردن شکاف در دانش در مورد بار قلبی عروقی تب مدیترانه‌ای خانوادگی در کودکان، به ویژه تمرکز بر چگونگی تأثیر ژنوتیپ‌های مختلف بر شیوع و نوع بیماری دریچه‌ای قلب انجام شده است. با روشن کردن این روابط، ما امیدواریم که مدیریت بالینی و پیش آگهی بیماران تب مدیترانه‌ای خانوادگی کودکان را بهبود بخشیم. هدف اصلی این مطالعه تعیین توزیع فراوانی درگیری دریچه‌ای قلب در کودکان زیر 16 سال مبتلا به تب مدیترانه‌ای خانوادگی است که بر اساس ژنوتیپ‌های تب مدیترانه خاص آنها طبقه‌بندی شده است.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه

مطالعه حاضر به صورت توصیفی مقطعی بوده و پس از اخذ کد اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل و با مشارکت کودکان زیر 16 سال مبتلا به تب خانوادگی

اجکشن شاخص عملکرد میوکارد به دست آمد. شاخص عملکرد میوکارد نرمال بطن چپ در کودکان $0/03 \pm 0/35$ و در بالغین $0/05 \pm 0/39$ می‌باشد.

آنالیزهای آماری

در نهایت پس از جمع‌آوری اطلاعات حاصله، داده‌ها وارد نرم افزار تحلیل آماری SPSS version 27 شد و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای توصیف داده‌های کمی از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. برای توصیف داده‌های کیفی از فراوانی و درصد فراوانی استفاده شد. برای تعیین ارتباط بین ژنوتیپ و دریچه‌های درگیر، از آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد. مقادیر احتمال برابر مقادیر زیر 0/05 معناداری در نظر گرفته شد.

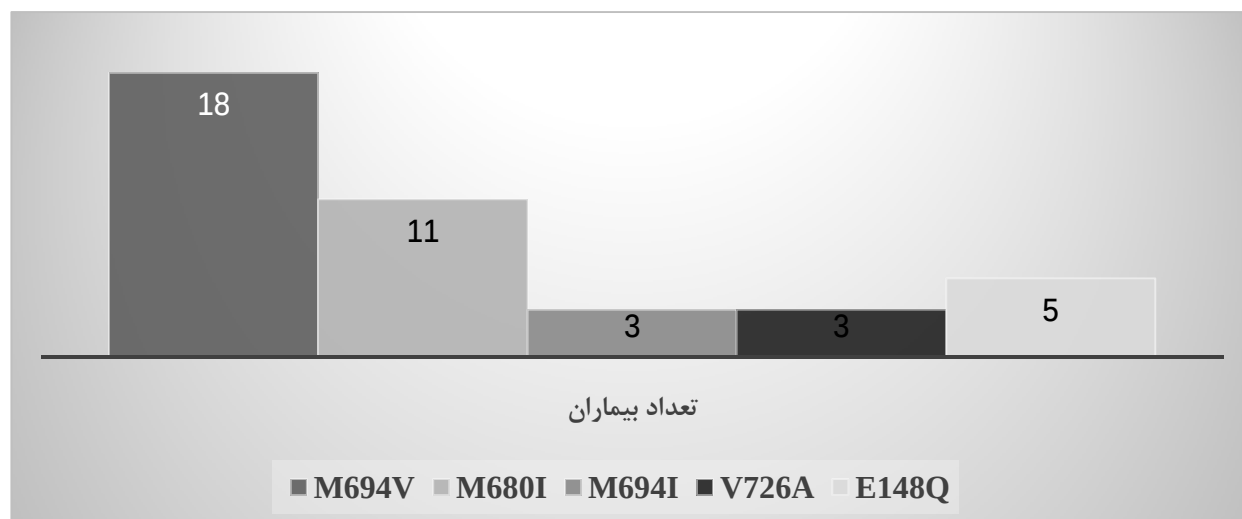
ملاحظات اخلاقی

این مطالعه به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل رسیده است؛ پس از اخذ کد اخلاق و هماهنگی با مسئولین درمانگاه کوثر، پژوهشگر اقدام به نمونه‌گیری نمود و پس از توضیح اهداف پژوهش به بیمار و والدین آنان و امضای فرم رضایت نامه آگاهانه توسط آنان، اقدامات لازم صورت گرفت. هیچ هزینه‌ای به بیمار بابت انجام بررسی‌های قلبی تحمیل نشد. تمام اطلاعات در نهایت صداقت و امانت‌داری جمع‌آوری شدند.

یافته‌ها

در این مطالعه 40 بیمار مبتلا به تب مدیترانه‌ای خانوادگی با میانگین سنی $11/23 \pm 1/3$ در بازه 3 تا 16 سال مورد بررسی قرار گرفتند. 58% بیماران (23 نفر) مورد مطالعه پسر و 42% (17 نفر) دختر بودند. تمام بیماران تحت درمان با کلشی سین بودند. در 45 درصد یا 18 نفر از بیماران ژنوتیپ M694V مشاهده شد.¹¹ 3 نفر ژنوتیپ M680I،³ 726A، 5 نفر E148Q و 3 نفر M694I مشاهده شد. دو نفر هم فاقد جهش ژنتیکی شناخته شده بودند (نمودار 1).

بطن چپ جهت اندازه‌گیری، عملکرد سیستولیک بطن چپ در نمای طولی پاراسترنال چپ اندازه‌گیری شد. عملکرد سیستولیک بطن چپ $\leq 54\%$ و عملکرد سیستولیک بطن چپ $\leq 28\%$ غیر طبیعی تلقی شد. مقادیر نرمال 54 تا 75% برای عملکرد سیستولیک بطن چپ و مقادیر بین 28 تا 38 درصد برای عملکرد سیستولیک بطن چپ در نظر گرفته شده است. از تکنیک داپلر بافتی جهت بررسی حرکت طولی میوکارد در هر دو فاز سیستول و دیاستول بطن استفاده شد. بررسی توسط پالس داپلر نیز در محاسبه ولوسیتی جریان خون دیاستولیک در کنار داپلر بافتی استفاده شد. در نمای چهار حفره‌ای آپیکال با استفاده از پالس داپلر در سطح دریچه میترال، ولوسیتی موج E (نشانگر موج پر شدگی در ابتدای دیاستول) در نوک دریچه میترال ثبت شد و A (نشانگر موج وسط دیاستول ناشی از انقباض دهلیز) ثبت شد. میزان نرمال نسبت E/A بین 1 تا 3 در نظر گرفته شد. در بررسی داپلر بافتی ولوسیتی میو فیبریل در حرکت طولی در زمان سیستول و دیاستول در نمای چهار حفره‌ای آپیکال اندازه‌گیری شد. با قرار دادن حجم نمونه در قسمت سپتال دریچه میترال، ولوسیتی امواج E (حداکثر ولوسیتی در ابتدای دیاستول) و A (حداکثر ولوسیتی در پایان دیاستول) و S (حداکثر ولوسیتی در زمان سیستول) اندازه‌گیری شد. جهت تخمین فشار پرشدگی بطن چپ نسبت E/ A محاسبه شد. E/ A بیشتر از 14 به عنوان معیار اکو کاردیوگرافیک غیرتهاجمی و حساس برای تشخیص موارد افزایش فشار پرشدگی بطن چپ در نظر گرفته شد. $E \leq 8 \text{ cm/s}$ به عنوان نشانه‌ای از اختلال عملکرد دیاستول بطن چپ در نظر گرفته شد. شاخص عملکرد میوکارد با حساسیت بالا جهت تشخیص هر نوع اختلال سیستول و دیاستول بطن چپ دارای ارزش می‌باشد. جهت اندازه‌گیری شاخص عملکرد میوکارد توسط داپلر بافتی، در نمای چهار حفره‌ای حجم نمونه در قسمت سپتال رینگ میترال قرار گرفته و از امواج ثبت شده در طی سیکل قلبی استفاده شد. از تقسیم کردن مجموع زمان انقباض ایزوولمیک و زمان شل شدگی ایزوولمیک به زمان



نمودار 1- فراوانی جهش‌های ژنی در کودکان شرکت کننده در مطالعه مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای

جدول 1- مشخصات دموگرافیک بالینی و آزمایشگاهی بیماران مورد مطالعه

متغیر	کمترین	بیشترین	میانگین $\pm$ انحراف معیار
وزن (کیلوگرم)	13	85	43 $\pm$ 12/06
قد (سانتی متر)	100	180	139/43 $\pm$ 26/54
% LVEF	57/11	74/11	66/89 $\pm$ 5/9
% LVSF	27/12	39/05	36/74 $\pm$ 5/007
TDI-MPI	0/14	0/41	0/31 $\pm$ 0/09
$e'_{or} E_a$ (Cm/s)	11/84	30/21	-16 $\pm$ 7/73
$A'_{or} A_a$ (Cm/s)	6/24	20/6	9/92 $\pm$ 4/42
Sa (Cm/s)	7/52	18/35	12/26 $\pm$ 3/1
E/e' (Cm/s)	2/99	8/86	4/53 $\pm$ 1/17
E/A (Cm/s)	1/16	3/43	0/16 $\pm$ 0/005

بحث

مطالعه ما بر توزیع فراوانی درگیری دریچه‌ای قلب در کودکان زیر 16 سال مبتلا به تب مدیترانه‌ای خانوادگی بر اساس ژنوتیپ آنها متمرکز بود. در گروه 40 کودک ما، نارسایی خفیف تریکوسپید در 2 بیمار (5%) و نارسایی خفیف ریوی در 3 بیمار (7/5%) مشاهده شد. تجزیه و تحلیل ما یک رابطه معنادار و قوی بین درگیری دریچه قلب و ژنوتیپ E148Q را نشان داد.

شیوع مشاهده شده درگیری دریچه‌ای قلب در مطالعه ما با یافته‌های تحقیقات قبلی مطابقت دارد، اگرچه تمرکز خاص بر روی جمعیت‌های کودکان و تجزیه و تحلیل ژنوتیپ خاص بینش‌های جدیدی را ارائه می‌دهد.¹¹ به عنوان مثال، Yiğit و همکارانش (2002)¹⁵ و AbdelAziz و همکارانش (1996)¹² تظاهرات قلبی مختلف را در بیماران تب مدیترانه‌ای خانوادگی، عمدتاً در گروه‌های بزرگسال، ثبت کرده‌اند. این مطالعات افزایش خطر عوارض قلبی عروقی در تب مدیترانه‌ای خانوادگی به دلیل التهاب مزمن را برجسته می‌کند. با این حال، مطالعه ما با تمرکز بر جمعیت جوان‌تر و شناسایی یک همبستگی قوی بین ژنوتیپ E148Q و بیماری دریچه‌ای قلب به طور منحصر به فردی کمک می‌کند.

در مقایسه، Romano و همکارانش (2004)¹⁷ بروز بالاتری از نارسایی آئورت را در بیماران تب مدیترانه‌ای خانوادگی شناسایی کرد، اگرچه این مطالعه به طور خاص موارد کودکان یا همبستگی‌های خاص ژنوتیپ را بررسی نکرد. به طور مشابه، Arslan و اوغلو و همکارانش (2009)¹³ افزایش شیوع افتادگی دریچه میترال را گزارش کرد، اما دوباره تأکید بر بیماران بزرگسال بود. بنابراین، یافته‌های ما، درک درگیری قلبی مرتبط با تب مدیترانه‌ای خانوادگی را در حوزه کودکان گسترش می‌دهد و بر اهمیت عوامل ژنتیکی در این تظاهرات تأکید می‌کند.

پاتوفیزیولوژی درگیری دریچه‌ای قلب در تب مدیترانه‌ای خانوادگی پیچیده و چندوجهی است که عمدتاً ناشی از التهاب مزمن است. جهش‌های ژن تب مدیترانه مرتبط با تب مدیترانه‌ای خانوادگی، از جمله E148Q، منجر به تولید بی‌نظم پیرین، پروتئینی که نقش مهمی در پاسخ ایمنی ذاتی دارد، می‌شود.

82/5 درصد (33 نفر) از بیماران تب مدیترانه‌ای خانوادگی در بررسی اکو کاردیو گرافی شاخص عملکرد میوکارد نرمال داشتند (که بازه نرمال آن $0/03 \pm 0/35$ می‌باشد). در 7 نفر معادل 17/5% از بیماران مورد مطالعه $0/38 >$ شاخص عملکرد میوکارد گزارش گردید. میانگین نرمال کسر جهشی بطن چپ، بین 54% تا 75% می‌باشد، یافته‌های ما در این مطالعه با میانگین $5/9 \pm 66/86\%$ می‌باشد. کسر جهشی بطن چپ نرمال بین 28% تا 38% می‌باشد، میانگین عملکرد سیستولیک بطن چپ مطالعه حاضر $5/007 \pm 36/74\%$ می‌باشد. در تمام بیماران مورد مطالعه، یافته‌های پالس داپلر در سطح دریچه میترال طبیعی است. در تمامی شرکت کنندگان ولوسیتی موج E, A در محدوده نرمال می‌باشد. گزارشات داپلر بافتی حاکی از ولوسیتی نرمال در ابتدای دیاستول و پایان دیاستولی می‌باشد. در تمامی بیماران آنولوس تریکوسپید بیشتر از 17 گزارش گردید که نرمال می‌باشد (جدول 1).

در 2 مورد (5%) از بیماران نارسایی دریچه تری کوسپید مشاهده شد در 3 مورد (7/5%) مورد از بیماران نارسایی ریوی خفیف مشاهده شد. تحلیل داده‌های موجود نشان داد که درگیری‌های دریچه قلبی ارتباط معنی‌داری با ژنوتیپ E148Q دارند ($P=0/002$).

جدول 2- توزیع بیماری‌های دریچه‌ای قلب بر اساس نوع ژنوتیپ

نوع ژنوتیپ	MTR	MPI
M694V (18 نفر)	1 (0%)	0 (0%)
M680I (11 نفر)	0 (0%)	0 (0%)
v726A (3 نفر)	0 (0%)	0 (0%)
E148Q (5 نفر)	1 (0%)	4 (0%)
M694I (3 نفر)	0 (0%)	0 (0%)
فاقد جهش ژنتیکی شناخته شده (2 نفر)	0 (0%)	0 (0%)

مدیریتی خود را بر این اساس تنظیم کنند. این رویکرد شخصی می‌تواند نتایج بیمار را بهبود بخشد و کیفیت زندگی کودکان مبتلا به تب مدیترانه‌ای خانوادگی را افزایش دهد.²⁰

مطالعات ژنتیکی قبلی عمدتاً بر روی جهش M694V به دلیل ارتباط قوی آن با فنوتیپ‌های شدید تب مدیترانه‌ای خانوادگی و آمیلوئیدوز متمرکز شده‌اند. با این حال، مطالعه ما نقش مهم جهش E148Q را در بیماری دریچه‌ای قلب برجسته می‌کند. این تفاوت با یافته‌های قبلی نشان می‌دهد که جهش‌های مختلف تب مدیترانه ممکن است مکانیسم‌های بیماری‌زایی مجزایی داشته باشند، که تحقیقات بیشتر برای روشن کردن این تفاوت‌ها را تضمین می‌کند.¹¹⁻⁶

مطالعه ما به صورت تک مرکزی انجام شد و به دلیل محدودیت زمانی از حجم نمونه کم رنج می‌برد؛ هدف تحقیقات آینده باید تکرار یافته‌های ما در گروه‌های بزرگ‌تر و چند مرکزی باشد تا پیوندهای ژنوتیپ خاص مشاهده شده را تأیید کند و مکانیسم‌های اساسی را بیشتر بررسی کند. مطالعات طولی می‌تواند بینش‌هایی را در مورد پیشرفت بیماری دریچه‌ای قلب در بیماران تب مدیترانه‌ای خانوادگی و تأثیر طولانی مدت جهش‌های مختلف تب مدیترانه ارائه دهد. علاوه بر این، بررسی مزایای بالقوه درمان‌های ضد التهابی هدفمند، مانند مهارکننده‌های اینترلوکین 1، در پیشگیری یا کاهش درگیری قلبی در تب مدیترانه‌ای خانوادگی می‌تواند بسیار ارزشمند باشد.

نتیجه‌گیری

مطالعه ما رابطه معناداری بین ژنوتیپ E148Q و درگیری دریچه‌ای قلب در کودکان زیر 16 سال مبتلا به تب مدیترانه‌ای خانوادگی را برجسته می‌کند. این یافته‌ها بر اهمیت عوامل ژنتیکی در تظاهرات قلبی عروقی تب مدیترانه‌ای خانوادگی و نیاز به مدیریت بالینی ژنوتیپ خاص تأکید می‌کند. با بهبود درک خود از زمینه‌های ژنتیکی بیماری دریچه‌ای قلب در تب مدیترانه‌ای خانوادگی، می‌توانیم مراقبت از بیمار و نتایج را در این جمعیت آسیب‌پذیر افزایش دهیم.

جهش‌های پیرین منجر به فعال شدن بیش از حد التهاب می‌شود، یک کمپلکس چند پروتئینی که مسئول فعال کردن سیتوکین‌های پیش التهابی مانند اینترلوکین 1-بتا است.³⁻¹

تولید بیش از حد مزمن اینترلوکین 1-بتا و سایر سایتوکین‌های پیش التهابی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا و اینترلوکین 6 منجر به التهاب سیستمیک می‌شود که می‌تواند به سیستم قلبی عروقی گسترش یابد.¹⁷ این حالت التهابی پایدار باعث اختلال عملکرد اندوتلیال، افزایش نفوذپذیری عروق و ایجاد تغییرات فیبروتیک در بافت‌های قلبی می‌شود. همانطور که در مطالعه ما مشاهده شد، این تغییرات می‌تواند به صورت بیماری دریچه‌ای قلب، از جمله نارسایی تریکوسپید و نارسایی ریوی، ظاهر شود.¹⁸

یافته مهم مطالعه ما رابطه قوی بین ژنوتیپ E148Q و درگیری دریچه قلب است. جهش E148Q، اگرچه معمولاً به اندازه جهش M694V با فنوتیپ‌های شدید تب مدیترانه‌ای خانوادگی مرتبط نیست، به نظر می‌رسد تأثیر قابل توجهی بر درگیری قلبی داشته باشد. این می‌تواند به دلیل روش‌های خاصی باشد که جهش‌های مختلف پیرین بر فعالیت التهابی و تولید سیتوکین تأثیر می‌گذارد. جهش E148Q ممکن است منجر به یک محیط پیش التهابی شود که به ویژه بر دریچه‌های قلب تأثیر می‌گذارد و به ضایعات دریچه‌ای مشاهده شده کمک می‌کند.¹⁹

شناسایی خطرات قلبی ژنوتیپ خاص در بیماران تب مدیترانه‌ای خانوادگی کودکان پیامدهای بالینی مهمی دارد. برای کودکان با ژنوتیپ E148Q، یافته‌های ما نیاز به نظارت دقیق‌تر قلبی عروقی و استراتژی‌های مداخله اولیه را نشان می‌دهد. ارزیابی‌های منظم اکوکاردیوگرافی می‌تواند به تشخیص ناهنجاری‌های دریچه‌ای در مراحل اولیه کمک کند و امکان مدیریت به موقع را برای جلوگیری از پیشرفت به سمت عوارض قلبی شدیدتر فراهم کند.

علاوه بر این، این یافته‌ها بر اهمیت آزمایش ژنتیکی در بیماران تب مدیترانه‌ای خانوادگی تأکید می‌کند. با شناسایی جهش‌های خاص تب مدیترانه، پزشکان می‌توانند خطرات احتمالی قلبی عروقی را بهتر پیش‌بینی کنند و رویکردهای

References:

1. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clinical Rheumatology*. 2017; 36(8): 1707-13.
2. Pamukcu HE, Doğan M, Özişler C, Sunman H, Pamukcu M, Asarcikli LD. Effects of familial Mediterranean fever on cardiac functions in adults: A cross-sectional study based on speckle tracking echocardiography. *Archives of Rheumatology*. 2019; 34(2): 204.
3. Özben C, Senem Ozgur, Utku Arman. Assessment of left ventricular functions with tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography in patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of Rheumatology*. 2014; 32(5): 859-62.
4. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 8th ed. Elsevier; 2020. p. 529-530.
5. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever-a review. *Genetics in Medicine*. 2011; 13(6): 487-98.
6. Kilic A, Varkal MA, Durmus MS, Yildiz I, Yıldırım ZNY, Turunc G, et al. Relationship between clinical findings and genetic mutations in patients with familial Mediterranean fever. *Pediatric Rheumatology*. 2015; 13(1): 1-9.
7. Alsarah A, Alsara O, Laird-Fick HS. Cardiac manifestations of Familial Mediterranean fever. *Avicenna Journal of Medicine*. 2017; 7(4): 158.
8. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28: 183-93.
9. Moss AJ, Adams FH. *Heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult*. 9th ed. Williams & Wilkins; 2016. p. 339-370.
10. Demirkaya E, Saglam C, Turker T, Koné-Paut I, Woo P, Doglio M, et al. Performance of different diagnostic criteria for familial Mediterranean fever in children with periodic fevers: results from a multicenter international registry. *The Journal of Rheumatology*. 2016; 43(1): 154-60.
11. Muraru D, Onciul S, Peluso D, Soriani N, Cucchini U, Aruta P, et al. Sex- and method-specific reference values for right ventricular strain by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016; 9.
12. AbdelAziz D, Nasr I, Soliman A, Sabry M, Sabri N, Hasan H, et al. Genetic mutations and left ventricular dysfunction in children with familial Mediterranean fever. *The Egyptian Rheumatologist*. 2024; 46(3): 152-6.
13. Arslan SY, Gurses D, Yuksel S. Evaluation of cardiac functions in children with familial Mediterranean fever. *Cardiology in the Young*. 2024; 34(1): 1-10.
14. Vampertzi O, Bournia VK, Riza A, Karatza M, Kanakoudi-Tsakalidou F, Sidiropoulos P, et al. Familial Mediterranean fever and atherosclerosis in childhood and adolescence. *Rheumatology International*. 2020; 40(1): 1-8.
15. Yiğit YD, Sığırcı A, Asil M, Ipek Ş, Çetin Z, Demir E, et al. Cardiac functions and pericardial thickness changes in familial Mediterranean fever patients. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*. 2024; 51(1): 11.
16. Motawea KR, Abdel-Hamid MF, Hamdy L, Shaheen MM, Abdel Rahman TM, El-Gharbawy NG. Association of familial Mediterranean fever and epicardial adipose tissue: a systematic review and meta-analysis. *Health Science Reports*. 2022; 5(4).
17. Romano M, Frangoulis E, Kanariou M, Karanika S, Haidich AB, Kelesidis I, et al. Cardiovascular disease risk assessment in patients with familial Mediterranean fever related renal amyloidosis. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 18374.
18. Güngörer V, Sert A, Arslan Ş. Evaluation of cardiac arrhythmia susceptibility in pediatric familial Mediterranean fever patients. *Journal of Contemporary Medicine*. 2023; 13(1): 100-6.
19. Candemir M, Kavrulun K, Yakar H, Dincer ME, Atakan B, Demir B, et al. Assessment of cardiac autonomic parameters in patients with uncomplicated familial Mediterranean fever. *Assessment*. 2022; 64(1): 32-39.
20. Ghobrial EE, Awad ME, Osman AH, Sarhan HA, Okasha MM, Ebraheem YM. Assessment of epicardial adipose tissue thickness in children with familial Mediterranean fever. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2020; 66(2): 121-8.