



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo original

# Investigação de polimorfismos no gene MEFV (G138G e A165A) em pacientes adultos com febre mediterrânea familiar



Mustafa Ferhat Öksüz<sup>a,\*</sup>, Mutlu Karkucak<sup>b</sup>, Orhan Görükmez<sup>c</sup>, Gökhan Ocakoğlu<sup>d</sup>, Abdulmecit Yıldız<sup>e</sup>, Mehmet Ture<sup>f</sup>, Tahsin Yakut<sup>f</sup> e Kamil Dilek<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Uludag University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Bursa, Turquia

<sup>b</sup> Sakarya University, Education and Research Hospital, Department of Medical Genetics, Sakarya, Turquia

<sup>c</sup> Sevket Yılmaz Education and Research Hospital, Department of Medical Genetics, Bursa, Turquia

<sup>d</sup> Uludag University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Bursa, Turquia

<sup>e</sup> Uludag University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Bursa, Turquia

<sup>f</sup> Uludag University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Bursa, Turquia

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

### Histórico do artigo:

Recebido em 13 de junho de 2015

Aceito em 25 de setembro de 2015

On-line em 21 de fevereiro de 2016

### Palavras-chave:

Febre mediterrânea familiar

Gene MEFV

Polimorfismo

## R E S U M O

**Objetivo:** Identificaram-se mutações no gene da febre mediterrânea (MEFV) relatadas como responsáveis pela febre mediterrânea familiar (FMF). Este estudo teve como objetivo determinar a frequência de mutações no MEFV na região sul do mar de Mármara e investigar o impacto dos polimorfismos genéticos G138G (rs224224, c.414A>G) e A165A (rs224223, c.495C>A) nos achados clínicos da doença.

**Métodos:** Foram incluídos neste estudo 116 pacientes com diagnóstico de FMF e 95 indivíduos no grupo controle. Usou-se o método de análise da sequência de DNA para identificar as 10 mutações mais prevalentes localizadas nos éxons 2 e 10 do gene MEFV.

**Resultados:** Como resultado da análise da mutação MEFV, a mutação mais comum foi a mutação alélica M694V, com uma taxa de frequência de 41,8%. Quando os grupos de pacientes e controles foram comparados em termos de frequência de ambos os alelos polimórficos (alelo polimórfico G, observado no G138G e o alelo polimórfico A, observado no A165A), a variação observada foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Verificou-se que os tipos de mutação no MEFV não tinham relação com os achados clínicos nem com a amiloidose ( $p > 0,05$ ).

**Conclusões:** Que se tem conhecimento, este estudo é o primeiro feito na região sul do mar de Mármara que relata a frequência de mutações no MEFV. Os achados indicam que os polimorfismos G138G e A165A podem ter um impacto sobre o progresso da doença. Acredita-se que são necessários mais estudos que abranjam um maior número de casos e investiguem os polimorfismos do gene MEFV.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondência.

E-mail: [dr.mustafaferhatoksuz@gmail.com](mailto:dr.mustafaferhatoksuz@gmail.com) (M.F. Öksüz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.09.006>

0482-5004/© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Investigation of MEFV gene polymorphisms (G138G and A165A) in adult patients with familial Mediterranean fever

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Familial Mediterranean fever  
MEFV gene  
Polymorphism

**Aim:** Various mutations have been identified in the Mediterranean Fever (MEFV) gene which is reported to be responsible from Familial Mediterranean Fever (FMF). In our study, we aimed to determine the frequency of the MEFV mutations in our region and to investigate the impact of G138G (rs224224, c.414A>G) and A165A (rs224223, c.495C>A) gene polymorphisms on the clinical findings of the disease.

**Methods:** One hundred and sixteen patients diagnosed with FMF and 95 control subjects were included in this study. We used the DNA sequence analysis method to identify the most prevailing 10 mutations located in exon 2 and 10 of MEFV gene.

**Results:** As a result of the MEFV mutation analysis, the most common mutation was the M694V mutation allele with a frequency rate of 41.8%. When the patients group and control group were compared in terms of frequency of both polymorphic alleles (G polymorphic allele, observed in G138G and the A polymorphic allele, observed in A165A), the variation was observed to be statistically significant ( $p < 0.001$ ). It was found that the MEFV mutation types have no relation with clinical findings and amyloidosis ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** To our knowledge, our study is the first study in the Southern Marmara region that reports the frequency of MEFV mutations. Our findings imply that the polymorphisms of G138G and A165A may have an impact on progress of the disease. We think that more studies, having higher number of cases and investigating the polymorphisms of MEFV gene, are needed.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A febre mediterrânea familiar (FMF) é uma doença inflamatória hereditária autossômica recessiva que afeta as pessoas da região do Mediterrâneo, incluindo turcos, armênios, judeus não Ashkenazi e árabes. Caracteriza-se por episódios recorrentes de peritonite, febre, erupções cutâneas, artrite e outras inflamações serosas.<sup>1-3</sup> Embora as crises sejam autolimitadas, em alguns pacientes a FMF causa a amiloidose tipo AA, que leva à insuficiência renal. A amiloidose comumente causa danos em outros órgãos, além de insuficiência renal. O prognóstico é determinado pela complicação de amiloidose AA. Os episódios inflamatórios e a amiloidose renal podem ser prevenidos pelo tratamento com colchicina.<sup>2,4-6</sup>

A FMF é causada por mutações no gene MEFV. Esse gene está localizado no braço curto do cromossomo 16 e é composto por 10 éxons. A proteína codificada por esse gene é denominada pirina/marenostina; está presente quase exclusivamente nos neutrófilos e em seus precursores. Essa proteína está envolvida na regulação da inflamação, apoptose e/ou secreção de citocina.<sup>4,7,8</sup> As quatro mutações mais comuns, M694V, V726A, M680I e M694I, são encontradas no éxon 10 do gene. Outra mutação, a E148Q, é encontrada no éxon 2. Essas cinco mutações são encontradas em mais de dois terços dos casos.<sup>2,9</sup> Diversos estudos demonstraram que a mutação M964V está associada à doença grave, caracterizada por início precoce, frequência elevada de crises, necessidade de altas doses de colchicina e alta frequência de amiloidose em pacientes não tratados. A E148Q é encontrada em populações em que a FMF é rara. A mutação E148Q também é comum, mas seu papel na doença é controverso.

A maior parte dos especialistas em FMF se refere a ela como uma mutação que causa doença leve.<sup>2,11-13</sup> Muitos polimorfismos, como o D102D (rs224225, c.306T>C), G138G (rs224224, c.414A>G), A165A (rs224223, c.495C>A) e R202Q (rs224222, c.605G>A), são encontrados no éxon 2 do gene MEFV. Os polimorfismos D102D, G138G e A165A são sinônimos variantes. Em um estudo, Başarslan et al.<sup>14</sup> informaram que as frequências alélicas dos polimorfismos G138G e A165A são maiores em pacientes com FMF. Em outro estudo, Akar et al.<sup>15</sup> citaram que os portadores do alelo 138Gly tinham maior propensão ao desenvolvimento de amiloidose e acrescentaram que não houve diferença estatisticamente significativa em termos do polimorfismo G138G entre pacientes e indivíduos saudáveis.<sup>14,15</sup>

O presente estudo teve como objetivo determinar a frequência de mutação no MEFV na região sul do mar de Mármara e investigar o impacto dos polimorfismos genéticos G138G e A165A sobre os achados clínicos da doença.

## Material e métodos

### Amostra

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de pacientes com FMF acompanhados pelo Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade de Uludağ, em Bursa, Turquia.

O grupo de pacientes foi montado com adultos nos quais a análise da mutação genética MEFV foi estudada por causa do diagnóstico presuntivo de FMF. O grupo de pacientes consistia em 116 indivíduos em quem o diagnóstico de FMF foi

verificado clinicamente (com base nos critérios de Tel Hashomer) e foi identificada mutação no gene MEFV. O grupo controle foi composto por 95 indivíduos em quem a FMF foi excluída clinicamente e não foi identificada mutação no gene MEFV. Coletaram-se dados demográficos do grupo de pacientes e grupo controle. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Uludag.

#### Isolamento do DNA e análise do gene MEFV (éxons 2 e 10)

Coletaram-se amostras de sangue do grupo de pacientes e grupo controle, que foram colocadas em tubos com EDTA. O DNA genômico foi extraído do sangue total com o kit de isolamento de DNA diferente de acordo com as instruções do fabricante (Dr. Zeydanlı Life Sciences, Ltda., Turquia; RTA RTA Laboratuvarları Biyolojik Ürünler İlaç ve Makine San. Tic. A.S., Gebze, Kocaeli, Turquia).

Os fragmentos de DNA com dois éxons do gene MEFV (éxons 2 e 10) foram amplificados por reação em cadeia da polimerase (PCR), com primers específicos. As amostras de PCR foram analisadas por sequenciamento direto dos éxons 2 e 10 do gene MEFV no analisador de DNA ABI-3130 (Applied Biosystems, EUA). Após sequenciamento, os dados foram analisados por meio do software de análise do sequenciamento de DNA v. 5.2 à procura de mutações (E148Q, M694V, M680I, V726A, K695R, M694I, R761M, A744S) e polimorfismos do éxon 2 (G138G e A165A) mais frequentes.

#### Análise estatística

As idades foram representadas como valores medianos (mínimo-máximo) e foram comparadas entre os grupos com o teste U de Mann-Whitney. Na comparação das variáveis categóricas, foram usados os testes de qui-quadrado de Pearson, qui-quadrado de Yates e exato de Fisher. Todas as análises estatísticas foram feitas com o programa SPSS 13.0 (Chicago, IL). A significância estatística foi fixada em  $p < 0,05$ .

## Resultados

O estudo foi composto por 116 adultos com FMF (61 do sexo feminino, 55 do masculino) e 95 indivíduos do grupo controle (51 do sexo feminino, 44 do masculino). Não houve diferença estatisticamente significativa no sexo ou idade entre os grupos ( $p = 0,9$  e  $p = 0,4$ , respectivamente). As características demográficas e clínicas dos pacientes com FMF são mostradas na [tabela 1](#). Além disso, 10 pacientes (8,6%) tinham doença renal crônica e 15 (12,7%) tinham proteinúria.

A frequência das cinco mutações no MEFV mais comuns neste estudo é apresentada na [tabela 2](#).

A distribuição dos genótipos do gene MEFV (homozigoto, heterozigoto e heterozigoto composto) é mostrada na [tabela 3](#). A distribuição dos genótipos (G138G e A165A) foi significativamente diferente entre os grupos de pacientes com FMF e controles ( $p < 0,001$ , [tabela 4](#)). Para o polimorfismo genético G138G, a frequência do alelo G foi de 68% no grupo de pacientes com FMF e 46% no grupo controle ([fig. 1](#)). Para o polimorfismo genético A165A, a frequência do alelo A foi de 67% no grupo de pacientes com FMF e 45% no grupo controle ([fig. 2](#)). As

**Tabela 1 – Características clínicas do grupo de pacientes com FMF e grupo controle**

	FMF n = 116 (%)	Controlem = 95 (%)	p
Gênero feminino/masculino)	61 (52,6)/55 (47,4)	51 (53,7)/44 (46,3)	0,9
Idade (anos) <sup>a</sup>	30 (18-79)	30 (18-71)	0,4
Dor abdominal	114 (98,3)	-	-
Febre	127 (74,1)	-	-
Artrite/artralgia	46 (33,6)	-	-
Exantema do tipo erisipela	14 (12,1)	-	-
Dor torácica	14 (12,1)	-	-
Amiloidose	7 (6)	-	-

<sup>a</sup> Mediana (mínimo-máximo).

**Tabela 2 – Frequências alélicas das mutações mais frequentemente encontradas**

Mutação	Frequência alélica <sup>a</sup>
M694V	41,8% (97/232)
M680I (L/C)	14,6% (34/232)
V726A	6% (14/232)
K695R	3,4% (8/232)
E148Q	2,1% (5/232)

<sup>a</sup> Total de alelos = 232.

**Tabela 3 – Distribuição das mutações no MEFV**

Mutações no MEFV	Número de pacientes	%
M694V/N	38	32,7
M694V/M694V	20	17,2
M680I (L/C)/N	11	9,4
M694V/M680I (L/C)	10	8,6
V726A/N	7	6
K695R/N	6	5,4
M680I (L/C)/M680I (L/C)	5	4,3
M694V/V726A	5	4,3
E148Q/N	4	3,4
M694V/M694I	2	1,7
M680I (L/C)/V726A	2	1,7
M694V/E148Q	1	0,9
M694V/R761M	1	0,9
M680I (L/C)/R761M	1	0,9
K695R/K695R	1	0,9
A744S/N	1	0,9
R761M/N	1	0,9
Total	116	100

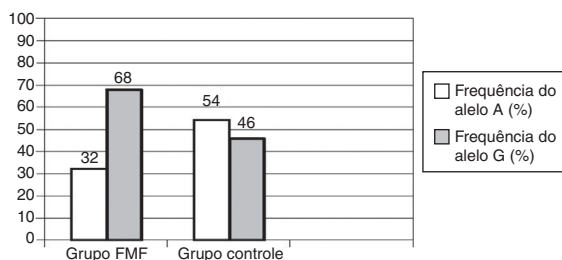
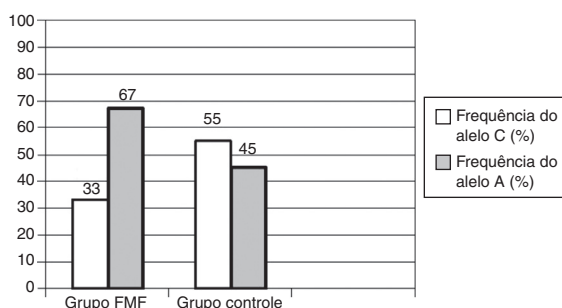
N, normal.

frequências alélicas de ambos os polimorfismos foram estatisticamente diferentes entre os grupos ( $p < 0,001$ ).

Não houve relação estatisticamente significativa entre quaisquer mutações ou polimorfismos (G138G e A165A) e achados clínicos como febre, dor abdominal, artrite/artralgia, exantema do tipo erisipela, doença renal crônica, proteinúria ou amiloidose ( $p > 0,05$  para todos).

**Tabela 4 – Distribuição do genótipo MEFV entre os grupos FMF e controle**

	FMF n = 116	Controle n = 95	p
Polimorfismo genético G138G (rs224224, c.414A > L)			<0,001
Genótipo A/A	12 (10,30)	30 (65,70)	
Genótipo A/L	50 (43,10)	43 (31,30)	
Genótipo G/G	54 (46,60)	22 (3)	
Polimorfismo genético A165A (rs224223, c.495C > A)			<0,001
Genótipo C/C	12 (10,30)	30 (31,60)	
Genótipo C/A	53 (45,70)	44 (46,30)	
Genótipo A/A	51 (44)	21 (22,10)	

**Figura 1 – Distribuição das frequências alélicas do polimorfismo genético G138G (rs224224, c.414A > G) do gene MEFV no grupo de pacientes com FMF e grupo controle. As barras brancas representam a frequência do alelo A e as barras cinzas representam a frequência do alelo G em ambos os grupos.****Figura 2 – Distribuição das frequências alélicas do polimorfismo genético A138A (rs224223, c.495C > A) do gene MEFV no grupo de pacientes com FMF e grupo controle. As barras brancas representam a frequência do alelo C, e as barras cinzas representam a frequência do alelo A em ambos os grupos.**

## Discussão

No presente estudo, avaliaram-se as frequências das mutações genéticas no MEFV, a frequência alélica dos polimorfismos G138G e A165A e as manifestações clínicas da doença em 116 pacientes adultos com FMF que vivem em Bursa, na região do sul do mar de Mármara, na Turquia. Encontrou-se uma frequência significativamente maior do alelo G no polimorfismo G138G e do alelo A no polimorfismo A165A. No entanto, não foi possível encontrar uma associação significativa entre esses polimorfismos e as características clínicas desses pacientes.

A prevalência estimada da doença na Turquia é de 0,1%. No entanto, como muitos pacientes não são diagnosticados, acredita-se que possa ser maior. Ainda não há um exame laboratorial específico para o diagnóstico de FMF. Na atualidade, o diagnóstico é feito com base nas características clínicas do paciente, como achados clínicos, etnia, história familiar, resposta à colchicina etc.<sup>10,16</sup>

No Turkish FMF Study Group, os achados clínicos em pacientes com mais de 18 anos incluem dor abdominal (93,7%), febre (92,5%), artrite (27,1%) e exantema do tipo erisipela (10,4%). Em outro estudo, feito por Kaşifoğlu et al., os achados clínicos foram dor abdominal (94,6%), febre (91,9%), artrite (39,8%) e exantema do tipo erisipela (23,7%).<sup>17,18</sup> Observam-se sinais/sintomas clínicos – além da febre – em incidências semelhantes nos estudos. Por causa do uso regular de colchicina e do uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroides com o aparecimento da dor abdominal, a frequência de febre encontrada pode ser mais baixa do que a real.

Apesar da falta de informação em relação à frequência total de mutação nos estudos feitos em nosso país, as frequências de mutação nessas diferentes regiões foram descritas pelos estudos feitos nessas regiões. O Turkish FMF Study Group avaliou muitos pacientes e pessoas saudáveis em 2005. De acordo com esse estudo, foi feita análise genética em 1.090 pacientes; as mutações mais comuns foram detectadas nas seguintes frequências: M694V 51,4%, M680I 14,4% e V726A 8,6%.<sup>17</sup> Com base no estudo feito pelo Turkish FMF Study Group, considera-se que o diagnóstico genético da FMF pode ser feito pela determinação dessas três mutações na maior parte dos pacientes (cerca de 74%).

Em estudos feitos em várias regiões da Turquia, foram descritos resultados semelhantes às frequências encontradas pelo Turkish FMF Study Group. Guneşaç et al.<sup>19</sup> relataram que as mutações mais comuns em 90 pacientes nas proximidades da região de Çukurova foram a M694V (51,66%), a M680I (17,22%), a V726A (10,55%) e a M694I (1,66%). Em um estudo conduzido por Akar et al.<sup>20</sup> na região da Anatólia central, as frequências da mutação M694V, M680I, V726A e M694I foram determinadas como de 43,5%, 12%, 11,1% e 2,8%, respectivamente. Em outro estudo feito em Erzurum, Ertekin et al.<sup>21</sup> determinaram que a mutação M694V (51,3%) era o tipo mais comum de mutação. Esse tipo era seguido pelas mutações M680 (7,3%), V726A (4,9%), E148Q (4,9%) e R761H (2,4%), respectivamente. De acordo com um estudo feito por Yılmaz et al.<sup>22</sup> nas proximidades de Ankara, as mutações e frequências encontradas nos pacientes foram: M694V 51,55%, M680I 9,22%, V726A 8,8%, E148Q 3,55% e M694I 0,44%. Em



estudos recentes, a frequência das mutações M694 V, M680I e V726A foram determinadas como de 33,7%, 15,5% e 5%, respectivamente, por Yigit et al.<sup>23</sup> na região do mar Negro; as frequências das mutações M694 V, E148Q, V726A e M680I foram determinadas como de 47,6%, 16,75%, 12,95%, 11,94%, respectivamente, por Akin et al.<sup>2</sup> na região do Egeu. Em outro estudo recente feito em Ancara, Dogan et al.<sup>3</sup> relataram as mutações e frequências como de M694 V 42,05%, E148Q 19,27% e M680I 16,27%. No presente estudo, as frequências de mutação foram semelhantes às encontradas pelo Turkish FMF Study Group.

A FMF é um diagnóstico clínico, que pode ser apoiado, mas não excluído, pelo teste genético. Os autores recomendaram o uso de testes genéticos somente em casos atípicos, quando há dúvidas em relação ao diagnóstico clínico.<sup>24</sup> Acredita-se que conhecer o tipo de mutação é útil para confirmar o diagnóstico e determinar o tratamento das complicações que podem ocorrer com base nos tipos de mutação. Os pacientes com FMF que carregam dois dos alelos que comumente apresentam mutação (homozigotos ou heterozigotos compostos), especialmente para a mutação M694 V ou mutações na posição 680-694 no éxon 10, devem ser considerados em risco de ter uma doença mais grave.<sup>24</sup> Os pacientes homozigotos para a mutação M694 V estão em risco de doença de início precoce e desenvolvimento de amiloidose como complicação.<sup>18</sup> Também se sabe que a amiloidose impõe um risco de insuficiência renal. Relata-se que a introdução de colchicina reduz significativamente as complicações em pacientes diagnosticados clinicamente em uma fase precoce.<sup>25,26</sup>

Em um relatório do Turkish FMF Study Group, as queixas articulares foram significativamente mais frequentes nos pacientes homozigotos para M694 V/M694 V, enquanto não houve diferença estatisticamente significativa na análise de correlação entre as mutações e achados clínicos como febre, dor abdominal e amiloidose.<sup>17</sup>

No presente estudo, não foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre os tipos de mutação e as frequências de doença renal crônica, amiloidose, proteinúria e sintomas como febre, dor abdominal, artralgia, artrite e exantema do tipo erisipela. Que se tem conhecimento, o presente estudo é importante por ser o primeiro a descrever a frequência de mutações no MEFV na região do sul do mar de Mármara.

A falha em definir exatamente a relação genótipo-fenótipo das mutações clássicas conhecidas tem atraído a atenção para polimorfismos nos quais a importância clínica não é bem conhecida. Na literatura, a relação entre os polimorfismos G138G (rs224224), A165A (rs224223), R202Q (rs224222) no éxon 2 do gene MEFV e a doença e suas complicações é descrita em uma pequena quantidade de artigos.<sup>14,15,27</sup>

Em um estudo feito no país, Ozturk et al. relataram que portar o polimorfismo R202Q não tem quaisquer efeitos sobre a FMF, mas também afirmaram que as mutações no éxon 10 deste gene afetam os sintomas da doença.<sup>27</sup>

Em um estudo feito por Akar et al.<sup>15</sup> foram incluídos 124 pacientes com FMF e 81 controles saudáveis. Foi investigado o polimorfismo Ala138Gly. Entre os grupos de pacientes e controles, não houve diferença estatisticamente significativa em termos de polimorfismo e Ala138Gly. No entanto, quando 47 pacientes com amiloidose foram comparados com outros pacientes nos quais a amiloidose não foi detectada, foi

observada diferença estatisticamente significativa em termos do polimorfismo Ala138Gly; relatou-se ainda que o alelo polimórfico do 138Gly em pacientes com FMF esteve associado à amiloidose. No estudo conduzido por Başarslan et al.,<sup>14</sup> as frequências dos alelos polimórficos do G138G (rs224224) e A165A (rs224223) nos pacientes eram mais elevadas do que no grupo controle.

No presente estudo, houve diferença significativa em termos dos polimorfismos G138G e A165A quando comparados pacientes e indivíduos saudáveis. Além disso, no presente estudo, ao contrário de outros estudos, foi investigada a relação entre os polimorfismos G138G e A165A e características clínicas, como febre, dor abdominal, artrite/artralgia, exantema do tipo erisipela, doença renal crônica, proteinúria e amiloidose. No entanto, não houve associação estatisticamente significativa. O pequeno tamanho da amostra estudada e sua idade (todos os indivíduos eram maiores de 18 anos) podem ter afetado os resultados.

No presente estudo, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes e o grupo controle em relação aos polimorfismos G138G e A165A. Esses achados precisam ser avaliados em estudos posteriores, com maior número de casos e dados de seguimento para determinar a relação entre o fenótipo e as implicações ao desenvolvimento de complicações da doença de modo claro.

Entre as limitações do presente estudo estão o desenho transversal, o tamanho relativamente pequeno da amostra e a pequena quantidade de pacientes com amiloidose (sete), além da exclusão de pacientes com menos de 18 anos. Acredita-se que são necessários outros estudos com amostras maiores e metodologia longitudinal para elucidar o papel exato das mutações e dos polimorfismos no contexto clínico e prognóstico de pacientes com FMF.

Em conclusão, que se tem conhecimento, este é o primeiro relato da região sul do mar de Mármara a determinar as frequências de mutações no MEFV. Observou-se que as frequências de mutações no MEFV em nossa região são similares às encontradas na literatura. Além disso, foram observados alelos polimórficos do G138G e A165A em maior frequência em pacientes com FMF em comparação aos controles. No entanto, não se observou qualquer associação entre essas mutações ou polimorfismos nesses pacientes.

---

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

---

## REFERÊNCIAS

1. Ece A, Çakmak E, Uluca Ü, Kelekçi S, Yolbaş İ, Güneş A, 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.
2. Akin H, Onay H, Turker E, Cogulu O, Ozkinay F. MEFV mutations in patients with Familial Mediterranean Fever from the Aegean region of Turkey. *Mol Biol Rep.* 2010;37(1):93-8.
3. Doğan HO, Koca Y, Erden G, Karaaslan Y, Bozat H. Evaluating MEFV mutation frequency in Turkish familial Mediterranean

- fever suspected patients and gender correlation: a retrospective study. *Mol Biol Rep.* 2012;39(5):6193-6.
4. Dundar M, Emirogullari EF, Kiraz A, Taheri S, Baskol M. Common Familial Mediterranean Fever gene mutations in a Turkish cohort. *Mol Biol Rep.* 2011;38(8):5065-9.
  5. Saatçi U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr.* 1997;156(8):619-23.
  6. Caglayan AO, Demiryilmaz F, Ozyazgan I, Gumus H. MEFV gene compound heterozygous mutations in familial Mediterranean fever phenotype: a retrospective clinical and molecular study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(8):2520-3.
  7. Gulec Ceylan G, Tekedereli I. MEFV gene mutations in a sample of Turkish population: a retrospective study. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2011;31:1317-23.
  8. Ozalkaya E, Mir S, Sozeri B, Berdeli A, Mutlubas F, Cura A. Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies and genotype-phenotype correlations in the Aegean region of Turkey. *Rheumatol Int.* 2011;31(6):779-84.
  9. Etem EO1, Devenci SD, Erol D, Yuçe H, Elyas H. Familial Mediterranean fever: a retrospective clinical and molecular study in the East of Anatolia region of Turkey. *Open Rheumatol J.* 2010;29(4):1-6.
  10. Ceylan GG, Ceylan C, Ozturk E. Frequency of alterations in the MEFV gene and clinical signs in familial Mediterranean fever in Central Anatolia. Turkey. *Genet Mol Res.* 2012;11(2):1185-94, 7.
  11. Duşunsel R, Dursun I, Gündüz Z, Poyrazoğlu MH, Gürgöze MK, Dundar M. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int.* 2008;50(2):208-12.
  12. Jarjour RA. Familial Mediterranean fever in Syrian patients: MEFV gene mutations and genotype-phenotype correlation. *Mol Biol Rep.* 2010;37(1):1-5.
  13. Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Besbas N, 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.
  14. Basarslan F, Yengil E, Gogebakan B. Evaluation of the patients with the diagnosis of familial Mediterranean fever in clinical and genetic aspects. *Symrna Medical Journal.* 2013;2:1-6.
  15. Akar E, Yalcinkaya F, Akar N. Is the Ala138Gly alteration of MEFV gene important for amyloidosis? *Hum Mutat.* 2001;17(1):71.
  16. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(7):473-83.
  17. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al., Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(1):1-11.
  18. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):741-5.
  19. Gunesacar R, Kasap H, Erken E, Ozer HT. Comparison of amplification refractory mutation system and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism techniques used for the investigation of MEFV gene exon 10 point mutations in familial Mediterranean fever patients living in Çukurova region (Turkey). *Genet Test.* 2005;9(3):220-5.
  20. Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tümer N, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Hum Mutat.* 2000;15(1):118-9.
  21. Ertekin V, Selimoğlu MA, Pirim I. Familial Mediterranean fever in a childhood population in Eastern Turkey. *Pediatr Int.* 2005;47(6):640-4.
  22. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(7):553-5.
  23. Yigit S, Bagci H, Ozkaya O, Ozdamar K, Cengiz K, Akpolat T. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever in the Black Sea region of Turkey: Samsun experience. *J Rheumatol.* 2008;35(1):106-13.
  24. Giancane G, Ter Haar NM, Wulfraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):635-41.
  25. Akpolat T, Özkaya O, Özen S. Homozygous M694 V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients. *Gene.* 2012;492(1):285-9.
  26. Yalçinkaya F, Tekin M, Tümer N, Ozkaya N. Protracted arthritis of familial Mediterranean fever (an unusual complication). *Br J Rheumatol.* 1997;36(11):1228-30.
  27. Öztürk A, Özçakar B, Ekim M, Akar. Is MEFV Gene Arg 202 Gln (605 G > A) A Disease-Causing Mutation? *Turk J Med Sci.* 2008;38:205-8.