

האם יש קשר בין נשאות למוטציה בגן ה-MEFV לבין מחלת השיגדון?

תקציר:

הקדמה: שיגדון היא מחלה דלקתית המתווכת על ידי הציטוקין IL-1. מוטציה בגן ה-MEFV (הגן הפגום בקדחת ים תיכונית) עשויה לגרום לעלייה ברמות IL-1, ונשאות למוטציה זו נמצאת במיתאם עם מחלות דלקתיות שונות. הספרות חלוקה לגבי קשר אפשרי בין נשאות של מוטציה בגן ה-MEFV לבין ההתבטאות של מחלת השיגדון. **מטרות:** נבדק במחקר זה האם יש קשר בין נשאות למוטציה בגן ה-MEFV לבין הביטוי של מחלת השיגדון. **שיטות:** למחקר גויסו 73 מטופלים, מתוכם 53 לוקים בשיגדון ו-20 מטופלים הלוקים בהיפראוריצמיה. נבדקה נשאות למוטציה בגן ה-MEFV בכל המטופלים, ונבדקו הבדלים בביטוי מחלת השיגדון בין נושאי מוטציה בגין ה-MEFV לכאלה שאינם נושאים. **תוצאות:** לא נמצא הבדל בין שכיחות נשאות מוטציה בגן ה-MEFV בין חולי שיגדון למטופלים הלוקים בהיפראוריצמיה, ובנוסף לא נמצא הבדל בהתבטאות המחלה בין נושאי מוטציה בגן ה-MEFV לכאלה שאינם נושאים מוטציה. **סיכום:** נדרשים מחקרים נוספים בקנה מידה נרחב על מנת לקבוע האם קיים קשר בין נשאות למוטציה בגן ה-MEFV לבין ביטוי מחלת השיגדון.

עמית דרוין¹
איתן גיאת¹
אבי ליבנה¹
רון קדם²
מרב לידר¹

¹היחידה לרימטולוגיה, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן
²ענף אקדמיה בחיל הרפואה

מילות מפתח: שיגדון; MEFV; קדחת ים תיכונית; IL-1 BETA; היפראוריצמיה.
KEY WORDS: MEFV; Gout; Hyperuricemia; FMM; IL-1 beta

הקדמה

שיגדון (gout) הוא מחלה דלקתית הנגרמת בעקבות שקיעה של גבישי אורט חד-נתרני (מונוסודיום אורט) ברקמות מפרקיות ופריארטיקולריות [1]. היפראוריצמיה (רמות חומצה אורית בסרום מעל 7 מ"ג לדצ"ל) היא גורם הסיכון המשמעותי ביותר לשיגדון, מאחר שברכיכוז זה, גבישי מונוסודיום אורט מתחילים לשקוע ברקמות [1]. יחד עם זאת, פרט להיפראוריצמיה, קיימים גורמי סיכון נוספים לשיגדון מלבד אתניות ויתר לחץ דם (ללא תלות ברמות החומצה האורית), ולא כל מטופל עם היפראוריצמיה מפתח שיגדון [2]. מעבר לכך, ב-25%–40% מהמטופלים עם רמות חומצת שתן מוגברות נבטיב יש עדות לשקיעת גבישי אורט חד-נתרני ברקמות, אך אין להם אירועי דלקת המתאימים לשיגדון [3]. לפיכך נשאלת השאלה: מהם הגורמים הנוספים המעלים את הסיכון ללקות בשיגדון בחולים הלוקים בהיפראוריצמיה.

גן ה-MEFV (Mediterranean FeVer) הממוקם על הזרוע הקצרה של כרומוזום 16 ומקודד לחלבון ה-pyrrin הוא הגן הפגום במחלת הקדחת הים תיכונית (FMF) [4]. מקובלת הסברה, כי מוטציות בגן ה-MEFV גורמות לפנוטיפ דלקתי באנשים הנשאים, דבר המתבטא במיתאם בין נשאות למוטציה בגן ה-MEFV לבין מחלות דלקתיות כגון בכצ'ט, PFAPPA, דלקת מפרקים מיקשחת ומחלות מעי דלקתיות [6,5] או בהשפעה על חומרת המחלה הדלקתית, בדומה ל"post pericardiotomy syndrome" [7].

פגם בגן ה-MEFV גורם להפעלה עצמונית של אינפלמזום הפירין. הפגם מביא לעלייה ברמות הציטוקין IL-1, אשר

ממלא תפקיד מרכזי בפתוגנזה של התקפי ה-MFM [4]. לאותו הציטוקין תפקיד מרכזי גם בפתוגנזה של התקפי שיגדון, שבהם הפעלה של אינפלמזום ה-NLRP3 מביאה לעלייה ב-IL-1beta, שהפרשתו מביאה לגיוס התהליך הדלקתי [1]. לפיכך, עולה השאלה לנוכח הנתונים לעיל, האם נשאות למוטציה בגן ה-MEFV עשויה להעלות את הסיכון לשיגדון בקרב חולים עם היפראוריצמיה או להחמיר את ביטוי המחלה. במחקר אחד שפורסם בספרות לא נמצא הבדל בנשאות מוטציות בגן ה-MEFV בהשוואה בין חולי שיגדון לאוכלוסייה הכללית [8]. לעומת זאת, במחקר אחר הודגם כי חולי שיגדון הנושאים מוטציה בגן ה-MEFV יש מחלה קשה יותר, עם מרחק קצר יותר בין שני ההתקפים הראשונים והיארעות גבוהה יותר של טופוסים ומספר התקפים רב יותר לשנה [9].

מטרות

במחקר זה ביקשנו לבדוק האם באוכלוסייה בישראל, שבה שיעור הנשאות למוטציות בגן ה-MEFV גבוה יחסית, נמצאה ההשפעה של הנשאות על התבטאות מחלת השיגדון, ונבדק אם קיים הבדל בשיעור הנשאות למוטציות בגן ה-MEFV בהשוואה בין חולי שיגדון למטופלים הלוקים בהיפראוריצמיה בלבד.

שיטות מחקר

למחקר גויסו 73 מטופלים הלוקים בהיפראוריצמיה או בשיגדון. נאספו בזמן הגיוס נתונים לגבי גיל, מין, מוצא, מחלות

ה-MEFV היה 10% (2 מתוך 20 מטופלים) – מטופל אחד נשא למוטציה M694V ומטופל אחד נשא של מוטציה V726A. לא נמצא הבדל משמעותי סטטיסטית בשיעור הנשאות למוטציה בגן ה-MEFV בין חולי השיגדון למטופלים עם היפראוריצמיה ללא שיגדון. בנוסף, לא נמצא הבדל משמעותי סטטיסטית במדדים לפעילות מחלת השיגדון בין נשאי מוטציה בגן ה-MEFV לבין מטופלים שאינם נושאים את המוטציה (טבלה 2).

מסקנות ודיון

במחקר זה, לא מצאנו קשר בין נשאות למוטציה בגן ה-MEFV לבין התבטאות מחלת השיגדון, ובנוסף לא מצאנו הבדל בשיעור הנשאות למוטציה זו בהשוואה בין מטופלים הלוקים בהיפראוריצמיה בלבד לבין מטופלים הלוקים בשיגדון. תוצאות אלה אומנם אינן תואמות את הממצאים של Balkarli וחב' [9], שמצאו כי נשאות למוטציה בגן ה-MEFV קשורה בפנוטיפ חמור יותר של מחלת השיגדון. יחד עם זאת, במחקרם נמצא הבדל משמעותי סטטיסטית בין נשאי מוטציה ל-MEFV למטופלים שאינם נושאים רק בספירת הטסיות, קיום טופים והמרחק בין ההתקפים. בדומה לממצאים במחקרנו, Balkarli וחב' [9] לא מצאו הבדל ברמות חומצת השתן בין הקבוצות או בקיום אבני הכליה. בדומה לממצאים במחקרנו, בעבודתם של Sari וחב' [8], שפורסמה בכתב עת לרימטולוגיה בברזיל, לא נמצא הבדל בביטוי מחלת השיגדון בהשוואה בין נשאי מוטציה בגן ה-MEFV למטופלים ללא מוטציה זו.

למרות ההיגיון הביולוגי העומד מאחורי ההנחה, כי נשאות למוטציה בגן ה-MEFV עשויה להשפיע על התבטאות מחלת השיגדון, כפי שפורט בהקדמה למאמר זה, לא הראינו קשר שכזה במחקרנו. התפתחות מחלת השיגדון במטופלים הלוקים בהיפראוריצמיה תלויה במשתנים מרובים, שלא כולם ידועים, ותנאים מרובים עשויים להעלות את הסיכון לפתח שיגדון (דוגמת יתר לחץ דם ומוצא אתני) או להפחית את הסיכון (תיאורטית, טמפרטורה גבוהה מעלה את המסיסות של חומצת שתן בפלסמה [10] ולפיכך מפחיתה היווצרות גבישי חומצת שתן ברקמות, ולכן עשויה להפחית את היקף התקפי השיגדון). ככל הנראה, על מנת לבחון סופית האם קיים קשר בין נשאות למוטציה בגן ה-MEFV לביטוי מחלת השיגדון, יש לערוך מחקרים בקנה מידה גדול בהרבה כדי שיתאפשר להגיע למובהקות סטטיסטית.

מחברת מכתבת: מרב לידר

טלפון: 03-5308060

פקס: 03-5308074

דוא"ל: merav.lidar@sheba.health.gov.il

ביבליוגרפיה

1. Punzi L, Scanu A, Ramonda R & Oliviero F, Gout as autoinflammatory disease: new mechanisms for more appropriated treatment targets. *Autoimmun Rev.* 2012;12:66-71.
2. Sun M, Vazquez AI, Reynolds RJ & al, Untangling the complex relationships between

טבלה 1:

השוואה בין קבוצת חולי השיגדון למטופלים עם היפראוריצמיה ללא שיגדון

ערכ P	היפראוריצמיה (סה"כ מטופלים = 20)	שיגדון (סה"כ מטופלים = 53)	גיל
0.0322	16.5±69.5 (25-90)	15.9±60.2 (26-94)	
0.16	6	7	מין נקבה
0.0659	0	8	אבני כליה
0.284	12	24	יתר לחץ דם
0.1013	10	15	סוכרת
0.0605	8	9	דיסליפידמיה
0.5646	7	14	מחלת לב איסכמית
0.4461	4	6	אי ספיקת כליות כרונית
0.0748	9	11	שימוש במשתנים
1.0	1	5	שימוש בתיאזידים
*0.0048	8	5	שימוש במשתני לולאה
0.569	0	4	שימוש באלדקטון
*0.037	1	14	שימוש בקולכיצין
*0.0001	0	23	שימוש באלוריל
1.0	2	6	נשאות למוטציה בגן ה-MEFV

טבלה 2:

השוואה בין מדדים לחומרת השיגדון בין חולי שיגדון עם וללא מוטציה בגן MEFV

ערכ P	מטופלים ללא מוטציה בגן MEFV (סה"כ=47)	מטופלים עם מוטציה בגן MEFV (סה"כ=6)	מדדים
0.29	0.31±9.07	0.87±8.1	ערך חומצת שתן
0.32	0.1±1.46	0.28±1.16	מספר מפרקים מעורבים בדלקות מפרקים
1	7	1	אנמנזה של אבני כליה
1	6	0	המשך התקפי שיגדון תחת טיפול
0.32	11	3	טיפול בקולכיצין

רקע, טיפול תרופתי קבוע, רמה של חומצת שתן תחת הטיפול הנוכחי, מפרקים המעורבים במחלת השיגדון, פעילות מחלת השיגדון, קיום טופים וקיום אבני כליה. לכל המטופלים נלקחה דגימת דם לביצוע בדיקה גנטית למוטציות בגן ה-MEFV. **ניתוח סטטיסטי:** הניתוחים הסטטיסטיים בוצעו באמצעות תוכנת JMP. מדדים רציפים הושוו בעזרת ANOVA. מדדים פרמטריים הושוו בעזרת FISHER'S EXACT. מובהקות סטטיסטית הוגדרה כ- $p < 0.05$.

תוצאות

גויסו למחקר 73 מטופלים: 53 מטופלים הלוקים בשיגדון (72.6%) ו-20 מטופלים הלוקים בהיפראוריצמיה, אך ללא שיגדון (27.4%). בטבלה 1 מושוים נתוני הבסיס בין המטופלים עם שיגדון למטופלים עם היפראוריצמיה בלבד. בקרב חולי השיגדון, שיעור הנשאות למוטציות בגן ה-MEFV היה 11% (6 מתוך 53 מטופלים), מטופל אחד היה נשא למוטציה M694V, שלושה מטופלים היו נושאים ל-V726A ושני מטופלים היו נושאים של המוטציה E148Q. בקרב המטופלים עם היפראוריצמיה ללא שיגדון, שיעור הנשאות למוטציות בגן

incident gout risk, serum urate, and its comorbidities. *Arthritis Res Ther.* 2018 ;20:90.

3. Dalbeth N, Choi HK & Terkeltaub R, Review: Gout: A Roadmap to Approaches for Improving Global Outcomes. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:22-34.

4. de Torre-Minguela C, Mesa Del Castillo P & Pelegrin P, The NLRP3 and Pyrin Inflammasomes: Implications in the Pathophysiology of Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:43.

5. Rabinovich E, Shinar Y, Leiba M & al, Common FMF alleles may predispose to development of Behcet's disease with increased risk for venous thrombosis. *Scand J Rheumatol.* 2007 ;36:48-52.

6. Koné-Paut I, Hentgen V, Guillaume-Czitrom S & al, The clinical spectrum of 94 patients carrying a single mutated MEFV allele. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:840-842.

7. Dechtman ID, Grossman C, Shinar Y & al, Carriage of Mediterranean Fever (MEFV) Mutations in Patients with Postpericardiotomy Syndrome (PPS). *Isr Med Assoc J.* 2017 Sep;19(9):562-565.

8. Sari I, Simsek I, Tunca Y & al, Is there a relationship between gouty arthritis and Mediterranean fever gene mutations? *Rev Bras Reumatol.* 2015; 55:325-329.

9. Balkarli A, Tepeli E, Balkarli H & al, A variant allele of the Mediterranean-fever gene increases the severity of gout. *Int J Rheum Dis.* 2018;21:338-346.

10. Bardin T, Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). *Joint Bone Spine.* 2015;82:141-143.

כרוניקה

זיהום משפיע על השתלת מונוציטים בקרום המוח



במקביל לתהליך זה, פלשו לקרומי המוח מונוציטים דלקתיים שנשתלו שם ונשארו במקום למשך חודשים לאחר סילוק הנגיפים מהגוף. השתלת המונוציטים הללו הובילה לשינויים, התלויים באינטרפרון גאמא, באוכלוסיית המונוציטים הקרומיים, כולל איבוד חיישנים חיידיקיים ואימונורגולטוריים. ממצאים אלה מעידים על כך שמונוציטים היקפיים עשויים להישתל בקרומי המוח לאחר גירוי דלקתי - מצב הפוגע ביכולת החיסונית של רקמה זו לטווח ארוך. איתן ישראלי

למאקרופגים ברקמות יש רקע עוברי והם יכולים למלא את המסה הדרושה ברקמות על ידי מונוציטים הנמצאים בדם. מעט ידוע על התכונות של המונוציטים המסתננים לרקמה לאחר גירוי דלקתי. קרומי מערכת העצבים המרכזית מיושבים על ידי רשת של מאקרופגים הפועלים כשומרי סף חיסוניים. רואה וחב' (Nature Immunol 2019;20:407) מצאו, כי לאחר זיהום בנגיף LCM, מונוציטים בקרומי המוח קלטו אנטיגנים של הנגיף והגיבו עם תאי T שהסתננו לרקמה, דבר שהוביל לדלדול אוכלוסיית המאקרופגים.

כרוניקה

צריכת משקאות ממותקים מלאכותית וסיכון לאירוע מוח (Stroke)



כלשהו (HR) היה 1.23, הסיכון לאירוע מוח חסימתי - 1.31, למחלת עורקי הלב - 1.29, ולתמותה מכל סיבה שהיא - 1.16. בנשים ללא רקע לסוכרת, מחלות לב וכלי דם, יחס הסיכון ללקות באירוע מוח חסימתי של צורכות המשקאות הממותקים מלאכותית היה גבוה יותר - 2.44, וכן נמצא יחס סיכון דומה בנשים בעלות מדד מסת גוף מעל 30, כלומר השמנת יתר. החוקרים מדגישים כי ממצא זה דורש אימות, אך הוא מצביע על קשר סיכון ברור בין צריכת משקאות ממותקים מלאכותית לבין פגיעה בבריאות האדם. איתן ישראלי

מוסאבר רחמני וחב' (Stroke 2019;50:555) בדקו קשר בין צריכת משקאות ממותקים מלאכותית לבין סיכון לאירוע מוח, למחלות לב ולתמותה מכל סיבה שהיא. החוקרים עקבו אחר מעל 81,000 נשים בגילים 50-79 שנים החל משנת 1993, למשך זמן ממוצע של 12 שנים. רוב הנכללות במחקר לא צרכו משקאות ממותקים באופן סדיר, אך 5.1% צרכו אותם בשיעור של לפחות פעמיים ביום. ההשוואה בין הקבוצה הצורכת לבין הנשים שצרכו פחות ממשקה ממותק אחד לשבוע, הצביעה על עלייה בסיכון בכל המאפיינים, פרט לאירוע מוח עם שטף דם במוח. הסיכון המוגבר לאירוע מוח

דרושים קורסים השכרות

אחרי עמוד 616

לוח דרושים