



# Çocuk romatolojisinde genetiğin yeri

## Role of genetics in pediatric rheumatology

Eda Tahir Turanlı<sup>1</sup>, Elif Everest<sup>2</sup>, Ayşe Balamir<sup>2</sup>, Aslı Kireçtepe Aydın<sup>2</sup>, Özgür Kasapçopur<sup>3</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji-Genetik ve Biyoteknoloji Programı MOBGAM, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Cite this article as:** Tahir Tunalı E, Everest E, Balamir A, Kireçtepe Aydın A, Kasapçopur Ö. Role of genetics in pediatric rheumatology. *Turk Pediatri Ars* 2017; 52: 113-21.

### Öz

Çocuk romatolojisinde; otoenflamatuar tek gen hastalıkları, karmaşık-tip model ile kalıtılan çok etkenli otoenflamatuar hastalıklar ve otoenflamatuar bulguları olmasına rağmen klinik tanısı net konulamayan ya da daha önce tanımlanmamış hastalıklar yer almaktadır. Birçoğu sistemik olan bu hastalıkların hızlı ve kesin tanıların konulması ve tanıya bağlı olarak doğru tedavilerin seçilmesi önem taşımaktadır. Tanı, genellikle klinik gözlem ve akut faz yanıtlarının incelenmesi ile konabilmektedir, fakat özellikle nadir tek gen hastalıkları için genetik analiz sonuçları kesin tanıyı destekleyici ya da tedaviye yön verici olabilmektedir. Çok etkenli otoenflamatuar hastalıkların ise yatkınlık genleri ve etiyopatogenezlerinde rol oynayan etmenler henüz tümüyle bilinmemektedir. Çok etkenli ve kliniği net olmayan otoenflamatuar hastalık gruplarında hastalık geni arama çalışmalarında hastalıklardan sorumlu genler ve yeni hastalıklar tanımlanarak tanı ve tedavi yollarının açılması mümkündür. Bu derlemede, bahsedilen üç tipteki otoenflamatuar hastalık grubu ve genetik çalışmaların bu hastalıkların tanısındaki önemi anlatılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk romatolojisi, genetik, tanı

### Abstract

Pediatric rheumatology includes autoinflammatory monogenic diseases, autoinflammatory multifactorial diseases with complex inheritance, and diseases with uncertain clinical diagnosis or undefined conditions, even though they show signs of autoinflammation. Most of these diseases are systemic; it is important to diagnose patients promptly and definitively and to select proper treatment options based on the diagnoses. Clinical observation and acute-phase responses are usually sufficient for diagnosis; however, genetic analyses can provide supportive data for definite diagnosis and treatment, especially for rare monogenic diseases. As for multifactorial autoinflammatory diseases, susceptibility genes, and factors involved in the etiopathogenesis have not been fully identified. It is possible to identify disease genes and novel diseases, and lead to new treatment options by gene mapping studies and high-throughput screening strategies for multifactorial diseases and conditions with uncertain clinical characteristics. In this review, we discuss the three groups of autoinflammatory diseases and role of genetics in their diagnosis.

**Keywords:** Diagnosis, genetics, pediatric rheumatology

### Giriş

Çocuk Romatoloji Poliklinikleri'nde, çoğu sistemik olan farklı tipte hastalıkların hızlı tanısı ve tanıya bağlı doğru tedavileri büyük önem taşımaktadır. Tanı, temelde klinik gözlem ve akut faz yanıtlarının incelenmesi ile konulmasına karşın bazı bu grup hastalıklarda genetik tanı, destekleyici ve tedaviye yön verici olabilmektedir. Bu konu özellikle çocukluk çağında ortaya çıkan enflamasyon temelli hastalıkların bir kısmını oluşturan nadir tek gen hastalıkları (kalıtsal otoenflamatuar hastalıklar) açısından büyük önem taşımaktadır. Aşağıda da ayrıntı-

lı olarak açıklandığı gibi bazı nadir tek gen hastalıkları, Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) gibi, gerek bulunduğumuz coğrafya gerekse de artan akraba evlilikleri sebebiyle ülkemizde daha sık görülmektedir. Bu kalıtsal hastalıkların yanı sıra çok etkenli özellikte, genetik ve çevresel unsurların etkileşimleri ile ortaya çıkan, karmaşık tip model ile kalıtılan, sistemik juvenil idiyopatik artrit gibi otoenflamatuar hastalıklar da vardır. Bu hastalıkların bir kısmında yatkınlık genleri ve bu genlerin hastalıklarla ilişkili kusurları tanımlanmış olmasına karşın, etiyopatogenezde rol oynayan etmenler hala tam olarak bilinmemektedir. Son olarak; otoenflamatuar

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Eda Tahir Turanlı E-posta / E-mail: edatahir@gmail.com

**Geliş Tarihi / Received:** 07.11.2016 **Kabul Tarihi / Accepted:** 15.11.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com) web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com)

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.4953

bulguları olan, ancak klinik tanısı net konulamayan ya da bugüne kadar tanımlanmış hastalıklara fenotip olarak tam uymayan, ailesel geçiş gösteren hastalar da vardır. Bu gruptaki hastalıklar için ailesel geçiş yapısına, hasta ve hasta olmayan akrabaların varlığı ve sayısına bağlı olarak, bugüne kadar tanımlanmamış hastalıklar ve ilişkili genetik mutasyonlar belirlenerek, erken tanı ve gelecekte etkili tedavi seçenekleri mümkün hale gelebilmektedir. Bu derlemede ülkemizde göreceli olarak sıkça rastlanan çocukluk çağı romatizmal hastalıklarda genetik çalışmaların yeri ve önemi üç alt başlık altında toplanmıştır:

- 1) Tek gen kalıtsal otoenflamatuar (KOH) hastalıklarının genetik temeli ve genetik tanının önemi
- 2) Sık görülen karmaşık geçişli hastalıklarda bilinen yakınlık genleri
- 3) Kliniği net olmayan ailesel olgularda yeni genlerin ve hastalıkların tanımlanması

### 1. Tek gen kalıtsal otoenflamatuar hastalıkların genetik temeli ve genetik tanının önemi

Tek gen mutasyonlarının bulunması, tekrar eden ateş ve iltihap ile süregelen bir grup kalıtsal otoenflamatuar hastalığın tanımlanmasına aracı olmuştur. Bu hastalıklar doğal immün sistemin düzensizliği sonucu oluşan, aşırı inflamazom aktivasyonu, tekrarlayan ateş atakları, isilik, ürtikeryal döküntü, serozit, lenfadenopati ve artrit gibi klinik bulgularla birlikte olan hastalıklardır. Bu hastalıklar, otoantikör yapımının ve otoreaktif T hücrelerinin varlığı olmadan enflamatuar atakların oluşumu nedeniyle otoimmün hastalıklardan ayrılmaktadır. Hastalıkların ilk çıkışı genellikle çocukluk çağında olmasına karşın, erişkin dönemde görülen olgular nadir de olsa bulunmaktadır (1). Kalıtsal otoenflamatuar hastalıklar, klinik özelliklerine ya da patogeneze göre farklı gruplarda sınıflandırılmışlardır (2). Bu kapsamda tanımlanan hastalıklar; Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), tümör nekroz faktör (TNF) reseptörü ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), mevalonat kinaz eksikliği/hiperimmünoglobulin D sendromu (MKD-HIDS), NLRP12 ile ilişkili sendrom (NLRP12AD), Blau sendromu, piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum ve akne sendromu (PAPAs), erken başlangıçlı sarkoidoz (EOS), Majeed sendromu (MS), interlökin-1 reseptör antagonisti eksikliği (DIRA), Kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS), IL-36 reseptör antagonist eksikliği (DITRA), CARD14-aracılı püstüler psoriasis (CAMPS) ve kronik atipik nötrofilik dermatoz, lipodistrofi ve yüksek ateşidir (CANDLE). Bu hastalıklarla ilişkilendirilmiş genler, mutasyonları ve kalıtım modelleri Şekil 1'de verilmiş, toplumumuzda göreceli olarak sıkça görülenlerin ayrıca genetik özellikleri ve tanısı aşağıda daha ayrıntılı

olarak açıklanmıştır. Genellikle bu hastalıkların çoğu için genetik tanı laboratuvarlarında en güvenilir mutasyon saptama yöntemi, hastadan elde edilen DNA örneklerinde hastalıkla ilişkili gendeki kodlayan bölgelerin (Tablo 1'de verilen ekzonların) Sanger dizilemesi için polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltıldıktan sonra otomatik kapiler DNA dizileme cihazında (ABI gibi) okutulup, elde edilen DNA dizilerinin (Elektroferogram) sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmasıdır. Bu hastalıkların bazıları için ülkemizde strip-assay olarak adlandırılan PZR ve ters-hibridizasyon temelli testler de rutinde kullanılıyor olmasına rağmen, bu testlerin hatalı sonuç verme olasılığı vardır (3). Bunun yanı sıra AAA hastalığı için genelde kullanılan strip testi sadece 12 mutasyonu görebilmekte ve nadir de olsa ekzon 2-3-5 ve 10'daki diğer mutasyonları kaçırabilmektedir. Bir diğer yöntem ise yeni nesil dizileme (YND) temelli yöntemlerdir. Bu yöntemle aday gen bölgelerinin tümü, kodlayan ve kodlamayan kısımlar dahil, hastanın bir ya da daha fazla geninin dizileri elde edilmektedir. Bu yöntemin en önemli avantajı bu olmasına rağmen, çıkan sonuçların biyoinformatik ve sonrasında genetik danışmanlık boyutunda değerlendirmeleri ileri uzmanlık gerektirmektedir. Ortalama bir gende (15 kb uzunluğunda) bu tip bir analiz sonucunda hiç biyoinformatik temelli filtreleme yapmadan yaklaşık 300 ile 500 arasında varyant görülür. Daha sonra varyantların kodlayan ya da kodlamayan bölgelerde olmaları, aminoasit değiştirip değiştirmediği, toplumda görülme sıklıkları gibi ölçümlerine bağlı olarak, filtreleme sonrasında varyant sayısı 30-50'den 5-10'a kadar düşebilmektedir. Tablo 2'de bu tip hastalıklar için kullanılan genetik tanı yöntemlerinin iyi ve kötü yanları karşılaştırılması verilmiştir (4-6). Klinik hekime sunulacak genetik tanı raporunda bütün bu bilgilerin yer alması ve mutasyon/varyantın fenotip ile olası ilişkisinin detaylıca açıklanması önem taşımaktadır.

#### 1.1. Ailesel Akdeniz Ateşi

Toplumumuzda en sık görülen tek genli otoenflamatuar hastalık olan Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), çoğunlukla ateş ile birlikte görülen periton, sinovyum, plevra ve nadiren perikard enflamasyonları ile birlikte dir. Türk toplumunda AAA'nın görülme sıklığı 1/1 000 olmakla birlikte bu oran iç bölgelerde 1/395'e kadar yükselmektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi ile ilişkilendirilmiş *MEFV* geni, 16p13.3 bölgesinde bulunup, 10 ekzondan oluşmaktadır (7). Özellikle nötrofil, eozinofil, monosit, dendritik hücrelerde ifade edilen *MEFV* geni, 781 amino asitlik pürin/marenostirin proteinini kodlamaktadır. *MEFV* gen mutasyonları, sitokin sentezinde ve NF-κB aktivasyonunda artışa ve apoptoz inhibisyonuna sebep olmakta ve enflamatuar mekanizmadaki bu değişiklikler AAA patogeneze yol açmaktadır (8). Ailesel Akdeniz Ateşi, otozomal çekinik

Tablo 1. Tek gen kalıtsal otoenflamatuvar hastalıklar ile ilişkilendirilmiş genler ve mutasyonları

Hastalık	Gen	Ekzon/Mutasyon							
AAA	MEFV 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	2	R143P, E148Q, R151S, E167D, T177I, S179I, P180R, G196W, S242R, E225D, T267I, A268V, P283L, A289V, E299G	3	T309M, R354W, P369S, R408Q				
		5	V496L, H478Y, F479L, I506V, G514E	10	P646L, L649P, D661N, G678E, M680I/L, T681I, Y688X, M692del, M694L/V/I/del, K695R/S, V704I, L709R, R717S, V726A, F743L, A744S, S749C, R761H, I772V				
TRAPS	TNFRSF1A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11	2	D12E, Y20H/D, H22Y, C29F/Y, C30R/S/Y/F, C33G/Y	3	T37I, Y38C, L39F, D42del, C43R/Y/S, P46L, T50M, C52R/F/Y, C55R/S/Y, F60L/S/V, T61I, N65I, L67P, H69fs, C70R/S/G/Y, C73R/W, S74C				
		4	S86P, C88R/Y, R92Q, V95M, C96Y, C98Y, delY103-R104, R104Q, H105P, F112I	6	I170N, V173D				
CAPS	NLRP3 1 2 3 4 5 6 7 8 9	3	C148Y, R168Q, I172T, V198M, C259W, R260W, V262G, L264V, G301D, D303N, E304K, L305P, Q306L, G307V, F309S, E311K, H312P, P315L, G326E, T348M, A352V, L353P, E354D, A374D, M406I, T436A, F443L, N447K, I480F, R488K, E525K, Y563N, G569R, L571F, F573S, T587I, E627G, L632F, M659K, M662T, E688K, E690K, Q703K, S710C						
NLRP12AD	NLRP12 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	3	D142N, T260M, R284X, D294E, H304Y, P319R, R352C, F402L						
HIDS	MVK 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11	2	delEx2, L6fs, H20N/Q	3	delEx3, L29fs, L39P	4	E93fs, Y114fs, I119M	5	DelEx5, V132I, S135L, G140fs, A141fs, A147T, A148T, Y149X, L168fs, G171R
		6	W188X, Q190fs, V203fs/A, N205D, T209A	7	G211A/E, R215Q	8	T237S, L246P, V250I	9	L265R, I268T, S272F, R277C/H, P288L, V293M
		10	G309S, T322S, G326R, S329N/R, G336S	11	D366F/S, C367S, G376V, V377I, S378P, H380R, D386N, R388X				
PAPAs	PSTPIPI 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15	3	R52Q	10	A230T	11	E250Q, E250K, D266N		
DIRA	IL1RN 1 2 3 4	2	N52KfsX25, Q54X	3	p.Asp72_ile76del, E77X, C91F	4	Q119X		
MS	LPIN2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20	4	T180fs	7	A331S, P348L, K387E	9	p.Ser439, Trpfs*15		
		10	L504F	14	E601K, P626S	17	S734L		
EOS BS	NOD2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	4	R334Q/W, E383K, D382E, L469F, W490L, C495Y, H496L, M513T, R587C, T605P, N670K						
DITRA	IL36RN 1 2 3 4 5	2	R10X	3	L27P, H32R, K35R	4	N47S, R48W, P76L	5	E94X, R102W, R102Q, S113L, T123R, T123M, G141Mfs*29
CANDLE	PSMB8 1 2 3 4 5 6	1	Q49K	2	T74S, T75M	3	M117V, C135X	5	G201V
CAMPS	CARD14 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21	2	R69Q	3	G117S	4	E138del, E138A, L156P, D176H, S200N	18	R826W

AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi; BS: Behçet sendromu; CAMPS: CARD14-aracılı püstüler psoriasis; CANDLE: kronik atipik nötrofilik dermatoz, lipodistrofi ve yüksek ateş; CAPS: Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom; DIRA: interlökin-1 reseptör antagonist eksikliği; DITRA: IL-36 reseptör antagonist eksikliği; EOS: Erken başlangıçlı sarkoidoz; HIDS: hiperimmünoglobulin D sendromu; MS: Majeed sendromu; MVK: Mevalonate kinaz; NLRP12AD: NLRP12 ile ilişkili sendrom; NOD2: Nucleotide oligomerization domain 2; PAPAs: Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum ve akne sendromu; TRAPS: tümör nekroz faktör reseptörü ilişkili periyodik sendrom

**Tablo 2. Kalıtsal otoenflamatuvar hastalıkların genetik tanısı kapsamında yaygın kullanılan yöntemler**

Test	Yöntemin prensibi	Kapsamı	Avantajları	Dezavantajları	Kaynak
Strip-assay	Sadece önceden tanımlanmış varyantlar için PZR ve ters hibridizasyon	Ortalama 10 ile 30 arasında bilinen varyantların taranması	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ucuz</li> <li>• Çabuk (bir-iki gün içinde)</li> <li>• Çok fazla uzmanlık gerektirmemesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hatalı sonuç verebilme ihtimalinin yüksek olması</li> <li>• Az sayıda varyant taranabilmesi</li> </ul>	4
Sanger dizileme	İstenen bölgeler için ekzon-intron (ortalama 500 bç) zincir sonlandırma temelli dizileme PZR'si, ve otomatik kapiler DNA cihazında okunma	Seçilmiş bölgedeki tüm varyantların saptanabilmesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ortalama iki haftada sonuç çıkabilmesi</li> <li>• Otomatik DNA analizinin gelişmiş laboratuvarlarda hali hazırda bulunması</li> <li>• Kapsamın geniş olması</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sonuçların okunmasında ve yorumlanmasında uzmanlık gerekmesi</li> <li>• Hatalı okumaların olabileceği ve tekrarların olması</li> <li>• Büyük gen bölgeleri ve birden fazla gen için pahalı olması</li> </ul>	5
Yeni nesil dizileme	Genelde sentez aracılığıyla dizileme prensibinde; pirodizileme, ters sonlandırıcı ya da doğal nükleotidler kullanılması	Tüm gen ve genlerin analizinin yapılması	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kullanılan sisteme bağlı olarak iki ile on gün arasında sonuçların elde edilmesi</li> <li>• Tüm varyantların aynı anda görüntülenmesi</li> <li>• Testi yapan kişinin hatalı sonuç verme ihtimalinin az olması</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pahalı olması</li> <li>• Özel cihaz gerektirmesi</li> <li>• Biyoinformatik ve genetik uzmanlığı gerektirmesi</li> </ul>	6

PZR: polimeraz zincir reaksiyonu

kalıtım gösteren bir hastalık olmasına karşın, baskın ya da birleşik heterozigot geçiş gösteren ya da mutasyon taşımayan olgular da bildirilmiştir. *MEFV* geni üzerinde, AAA ile ilişkilendirilmiş 171 varyasyon saptanmıştır. Güncel mutasyon ve varyasyonlar tüm KOH'lar için *In-Fevers* veritabanında yer almaktadır (9). Özellikle 2., 3. ve 10. ekzonlarda yer alan mutasyonlardan M694V, M680I, V726A, M694I ve E148Q; hastalıkla ilişkilendirilen varyasyonların %70'ini oluşturmaktadır. *MEFV* mutasyonları için taşıyıcılık oranının Türk toplumunda olduğu bazı toplumlarda yüksek olması, AAA için yenidoğan taramasının gerekliliğine işaret etmektedir. Türk toplumu gibi akraba evliliği oranının yüksek olduğu toplumlarda bu gereklilik daha da ön plana çıkmaktadır. Bununla birlikte; AAA tanısında genetik test uygulaması, hastalığın en şiddetli komplikasyonu olan amiloid-A (AA) amiloidozun yol açtığı hasarın önlenmesi açısından önem taşımaktadır. M694V için homozigot olan hastalarda şiddetli hastalık fenotipi geliştirme riskinin daha yüksek olduğu önceki çalışmalarla gösterilmiştir (10). M694V için homozigotluğun; Ermenilerde, İsraililerde ve Araplarda amiloidoz için yüksek risk etmeni olduğu görülmüştür (11). Üç bin beş yüz beş Türk AAA hastasının alındığı bir meta-analizde ise amiloidoz geliştiren 400 hastadan 189'unun M694V homozigot olduğu gösterilmiştir (12). Amiloid-A amiloidozun böbrek hasarına ve tedavi edilmediğinde uzun vadede çoklu organ yetersizliğine yol açtığı göz önünde bulundurulduğunda, M694V homo-

zigot bireylerin saptanıp belirtisiz ya da orta derecede belirtili olsalar dahi tedaviye başlatılmaları ya da yakından izlenmeleri hastalığın gidişi açısından büyük önem taşımaktadır.

### 1.2. Tümör nekroz faktör reseptör ilişkili periyodik sendrom

Tümör nekroz faktör reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), ilk olarak 1982 yılında otozomal baskın geçişli, ailesel periyodik ateş (FPF) olarak tanımlanmıştır (13). Özellikle İrlanda-İskoç kökenli Avrupalılarda yaygın olarak ortaya çıkan TRAPS, Aşkenazi ve Seferad Yahudileri, İsrail ve Ermeni Araplarında da görülmektedir (1). Hastalık çoğunlukla çocukluk döneminde (ortalama üç yaş) klinik bulgular vermeye başlamasına karşın, tanı daha ileri çocukluk çağı ya da erişkin dönemde konabilmektedir. Tümör nekroz faktör reseptör ilişkili periyodik sendrom geni, 10 ekzondan oluşan *TNFRSF1A* olup, 55-kDa'luk bir transmembran glikoprotein olan tümör nekroz faktör reseptör-1 TNFR1'i kodlar. Özellikle 2., 3., 4. ve 6. ekzonlarda görülen 146 tanımlanmış varyasyonun 105 tanesi hastalıkla ilişkilendirilmiştir (9). Yüksek penetrans gösteren mutasyonlar, TNFR1 proteininin üç boyutlu yapısının bozulmasına ve hücre yüzeyine çıkıp TNF'ye bağlanmasına engel olmaktadır. Hücre içinde kalan protein, enflamasyonu uyarak TRAPS tablosunun oluşmasına neden olmaktadır (14). Bu mutasyonları taşıyan bireylerde hastalığın daha erken başladığı ve klinik olarak daha ağır seyrettiği

görülmektedir. Diğer yandan R92Q ve P46L gibi mutasyonlar, hastalığın daha geç dönemde ortaya çıkmasına ve hafif klinik tabloya sebep olmaktadır (15). Grubumuz tarafından gerçekleştirilen çalışmada, TRAPS şüphesi altında olan 50 bireyin *TNFRSF1A* genindeki 2., 3. ve 4. ekzonlar dizilenmiş; iki bireyde heterozigot c.236C>T (rs104895219, ekzon 3, patojenik mutasyon, p.Thr79Met-T50M), bir bireyde ise heterozigot c.123T>G (rs104895271, ekzon 2, patojenik olmayan, p.Asp41Gul-D12D) varyasyonları tanımlanmıştır (16).

### 1.3. Blau sendromu

Blau Sendromu, granüloamatöz tekrarlayan üveit, dermatit ve simetrik artritis ile karakterize edilen öncelikli olarak beyaz ırkta görülen nadir, otozomal baskın, otoenflamatuar bir hastalıktır. *CARD15/NOD2* genindeki üç yanlış anlam mutasyonunun (R334Q, R334W ve L469F) Blau sendromuna sebep olduğunun gösterilmesinin ardından, farklı etnik kökene sahip birçok çalışma grubu genotiplenerek farklı *CARD15/NOD2* mutasyonları tanımlanmıştır (17). *CARD15/NOD2* geni, 1040 amino asitlik ve çoklu alana sahip nucleotide oligomerization domain 2 (NOD2) proteinini kodlamaktadır. Nucleotide oligomerization domain 2, miyelomonositik, dendritik ve Paneth hücrelerinde ifade edilmekte ve doğal bağışıklık sisteminde önemli rol oynamaktadır. Blau mutasyonlarının çoğunu, 334. pozisyondaki arjinin amino asitinin değişmesine sebep olan mutasyonlar (R334W ya da R334Q) oluşturmaktadır (18, 19). Klinik olarak Blau hastalarının diğer yangısal kronik tekrarlayan artritlerden ayırıcı tanısının karmaşık olduğu olgularda moleküler genetik analiz yapılması tanının netleşmesi için gereklidir. Grubumuz tarafından yapılan analizlerde 27 Blau sendromu şüphesi olan bireyin *NOD2* geninin 4. ekzonu taranmış, hastalarda patojenik mutasyon saptanmamıştır (16).

### 1.4. Kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar

Kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS); genellikle otozomal baskın olarak kalıtılan, nadir, otoenflamatuar bir hastalık grubudur. Hastalığın şiddetine göre CAPS'nin üç klinik alt formu bulunmaktadır: Ailesel soğuk otoenflamatuar sendrom (FCAS), Muckle-Wells sendromu (MWS) ve kronik infantil nörolojik kütanöz artiküler sendromu/neonatal başlangıçlı multisistemik inflammatuar hastalık (CINCA/NOMID). Çoğu CAPS olgusundan, kromozom 1q44 bölgesinde bulunan, *NLRP3* genindeki baskın yanlış anlam mutasyonları sorumludur (20). Yanlış anlam mutasyonlarının *NLRP3* aktivasyonuna sebep olması, böylece monositlerde ve makrofajlarda IL-1 üretiminin artması sonucu görülen enflamasyonun CAPS'nin patogenezindeki temel mekanizma olduğu düşünülmektedir. *NLRP3* mutasyon-

larının yol açtığı farklı aktivasyon seviyelerinin, klinik olarak farklı şiddette seyreden üç fenotipin ortaya çıkmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Öte yandan *NLRP3* mutasyonu taşımayan hastaların da benzer klinik tablo göstermesi, modifiye edici başka genlerin ya da çevresel etmenlerin de hastalık fenotipini etkileyebileceğini desteklemektedir (21). Gerçekleştirdiğimiz çalışmada CAPS şüphesiyle gelen 55 hastanın *NLRP3* geninin 3 ekzonun dizilenmesinde hastaların üçü patojenik olmak üzere 13 varyasyon bulunması, bu görüşü destekleyici niteliktedir (16).

### 1.5 Hiperimmünglobulin D sendromu

Hiperimmünglobulin D sendromu (HIDS), süt çocukluğu döneminde 3-7 günlük ateş atakları ile başlayan ve her 4-6 haftada bir tekrar eden, çoğunlukla beyaz ırkta görülen otozomal çekinik, otoenflamatuar bir hastalıktır. Hiperimmünglobulin D sendromu geni, 12. kromozomda bulunan mevalonate kinase (*MVK*) genine haritalanmıştır (22). Genin kodladığı *MVK* enzimi, sterol biyosentez yolağında rol almaktadır. Gendeki mutasyonların *MVK* protein seviyesinin azalmasına yol açtığı bilinmekle birlikte, patogeneze tam olarak aydınlatılamamıştır. Hiperimmünglobulin D sendromunun diğer otoenflamatuar hastalıklardan ayırıcı tanısı; hastanın klinik tablosu, tıbbi ve aile geçmişi, sonrasında ise genetik analiz ile yapılmaktadır. Fakat, AAA için negatif teste ve HIDS'de görülen temel klinik özelliklerden en az birine sahip hastaların yalnızca %2'sinde *MVK* mutasyonları saptanmıştır (23). Bu nedenle, tanıda *MVK* mutasyon tespiti için genetik analizi yapılacak hastaların dikkatle seçilmesi önem taşımaktadır. Grubumuz tarafından yapılan analizlerde ise 27 HIDS şüphesi olan bireyin *MVK* geninin 2., 3., 4., 6., ve 8-9. ekzonları taranmış, ikisi patojenik bilinen, ikisi yeni varyant olmak üzere dokuz işlevi tam olarak bilinmeyen varyasyon saptanmıştır (16).

### 1.6. Kalıtsal otoenflamatuar hastalıkların genetik tanısında kullanılan yöntemler

Bu hastalıklarda genetik tanı önem taşımasına karşın, grubumuzun çalışmalarında ve diğer yayınlanmış çalışmalarda hastalık genlerinin belirli bölgelerinin ya da tek bilinen mutasyonların incelenmesi çoğu durumda yeterli olmamaktadır. Yapılan bir çalışmada, sistemik otoenflamatuar hastalıklara sahip hastaların %50'sinde Sanger dizileme ile hiçbir mutasyon saptanmadığı, bu hastalıkların çoğunda yer alan 10 gen YND yöntemiyle tarandığında ise neredeyse beklenen tüm varyantlar ile birlikte yeni varyantların da saptanabildiği bildirilmiştir (24). Sanger dizilemenin yetersiz kalabildiği bir başka durum, bazı olgularda somatik mozaizmin saptanamamasıdır. Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom şüphesi ile gelen ve Sanger dizileme ile *NLRP3* mutasyonu taşımadığı göste-

riken sekiz hastanın altısında büyük çaplı paralel dizileme ile somatik mozaizm olduğu ve bu bireylerin bilinen/yeni patojenik mutasyonlar taşıdığı saptanmıştır. Kalan iki hasta için ise YND yapılmış, birinde NOD2 mutasyonu görülerek bu hasta için CAPS yerine Blau sendromu tanısı konmuştur (25). Daha da önemlisi, çoğu zaman hastalar klinikten birden fazla şüpheli tanı ile genetik laboratuvarlarına yönlendirilebildiğinde, CAPS ve TRAPS, TRAPS ve HIDS ya da HIDS, TRAPS, CAPS ve AAA gibi, tek şüpheli genlerin standart dizileme ile taranması zaman ve maliyet açısından etkin olmamaktadır. Bu durumlarda özellikle tanımlanmış sık görülen otoenflamatuvar genlerin birlikte YND yöntemleri ile taranması daha yararlı görülmektedir.

## 2. Sık görülen karmaşık geçişli hastalıklarda bilinen yatkınlık genleri

Çocukluk çağı romatizmal hastalıklar arasında juvenil idiyopatik artrit (JIA), sistemik lupus eritematozus (SLE), Crohn hastalığı, Behçet Sendromu (BS) gibi karmaşık geçişli hastalıkları bulunmaktadır. Juvenil idiyopatik artrit, çocukluk çağının süregelen romatizması olarak bilinen, otoimmün ve enflamatuvar özelliklere sahip, klinik heterojenite gösteren, genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimleri ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Genetik epidemiyoloji çalışmaları JIA'nın kalıtılabilirliğini göstermiş olmakla beraber, çoğu olgu sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Juvenil idiyopatik artrit oluşumunda, birçok farklı gende çeşitli varyasyonlar tanımlanmıştır. Çoğunlukla insan lökosit antijen (HLA) bölgesinde tanımlanan, farklı antijenleri üreten alel varyasyonları öne çıkmaktadır. Belirli klinik tablo ve farklı JIA alt tipleri ile ilişkilendirilen farklı HLA alelleri bulunmuştur. Örneğin; DRB1\*08-DQA1\*0401-DQB1\*0402 haplotipinin persistan ve genişlemiş (extended) JIA yatkınlığını arttırdığı, DRB1\*01-DQA1\*0101-DQB1\*0501 haplotipinin ise entezit ilişkili artrit (ERA) ve psoriatik artrit riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (26). Buna karşın, sistemik JIA (sJIA) ile güçlü ilişki gösteren HLA alellerinin tanımlanamamış olması, sJIA'nın antijenlerce yönlendirilmiş olduğuna işaret edebilir. Fakat, yakın zamanda yapılan bir çalışmada DRB1\*11 alelinin ve DRB1\*11-DQA1\*05-DQB1\*03 haplotipinin sJIA ile oldukça güçlü ilişki gösterdiği bulunmuştur (27). İnsan lökosit antijen bölgesi dışında tanımlanan JIA ilişkili varyasyonlardan biri, PTPN22 genindeki C1858T T allel ve T/T genotipidir (28). Bunlara ek olarak MIF, SLC11A6, WISP3, TNF gibi başka genlerdeki varyasyonların da JIA ile ilişkileri gösterilmiştir (29, 30).

Bir diğer karmaşık geçişli hastalık olan sistemik lupus eritematozus (SLE); genellikle deri, kemik, böbrek, akciğer ve merkezi sinir sistemini etkileyen, değişken kliniği olan kronik, sistemik bir otoimmün hastalıktır. İkiz

çalışmalarıyla gösterilen birliktelik oranları ve birinci/ikinci derece akrabalarındaki sıklık sonuçları SLE oluşumunda genetiğin önemli rol oynadığına işaret etmiştir (31, 32). İmmün cevap oluşumunda önemli rol oynadığı bilinen Fc gamma reseptörlerini kodlayan FCGR2A, -2B, -3A ve -3B genlerindeki polimorfizmlerin SLE ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (33). PTPN22 geninin 14. ekzonundaki R620W varyasyonu, birçok otoimmün hastalıkla olduğu gibi SLE riski ile de ilişkilendirilmiştir (34). STAT4 genindeki polimorfizmler de SLE ile ilişkisi gösterilenler arasındadır. Bunlar arasından intronik rs7574865 varyasyonunun daha şiddetli fenotipe yol açtığı düşünülmektedir. İnsan lökosit antijen lokusundaki DRB1\*0301 ve DRB1\*1501 alelleri de SLE riski ile ilişkili olduğu görülenler arasındadır (35). Ek olarak; TNFAIP3 gibi immünolojik yollarda rol alan genlerdeki varyantların da SLE oluşumu riskini arttırabileceği gösterilmiştir (36). Şu ana kadar SLE ile ilişkili 100'den fazla 1,15 ile 2 arasında göreceli risk oranına sahip varyasyon tanımlanmıştır ve çoğu SLE olgusunun bu etmenlerin birikimiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Crohn hastalığı, gastrointestinal kanalını etkileyen enflamatuvar bağırsak hastalığının kronik yineleyen şeklidir. İkiz çalışmaları ve ailesel agregasyon bulguları, Crohn oluşumunda genetiğin rolünü göstermiştir (37). Mikrobiyal tanımda görevli NOD2 genindeki varyasyonlar, Crohn için tanımlanmış en güçlü genetik risk etmenleridir (38). R702W, G908R ve L1007fsinsC, Crohn'da en sık görülen NOD2 mutasyonlarıdır. Hastalık ile güçlü ilişki gösterdiği bulunan bir başka varyasyon, otofagozom oluşumunda rol alan ATG16L1 genindeki T300A polimorfizmidir (39). Yine otofajiyi düzenleyici rolleri olan IRGM ve LRRK2 genlerindeki varyasyonlar da Crohn ile ilişkilendirilmiştir (40). Crohn riskine önemli ölçüde katkıda bulunan lokuslardan biri de HLA bölgesidir. Yapılan bir meta-analizde, sınıf II HLA alellerinden DRB1\*0410 ve DRB1\*0103, sınıf I HLA alellerinden de Cw8 ve B21'in Crohn ile en yüksek ilişki gösteren HLA varyantları olduğu gösterilmiştir (35). Başka HLA alelleri ve genel olarak lenfosit aktivasyonu, sağ-kalımı ve çoğalmasıyla ilişkili PTPN22 ve IL23R gibi genlerdeki varyasyonların da Crohn ile ilişkisi gösterilmiştir (40).

Behçet sendromu (BS), mukozal ülserleşme ve göz, beyin, sinoviyal eklem gibi immün-korunmuş bölgelerde nötrofilik enflamasyon ile karakterize edilen çok sayıda sistemi tutan otoenflamatuvar bir bozukluktur (41). Birçok BS olgusu sporadik olmakla birlikte, juvenil hastalarda daha yüksek oranda olmak üzere farklı toplumlarda değişen sıklıklarda ailesel birliktelik görülmektedir (42, 43). Behçet sendromu riski ile ilişkilendirilmiş en güçlü ge-

netik etken, ailesel olgularda sporadik BS'lere oranla daha sık görülen *HLA-B5/B51* alel taşıyıcılığıdır (44, 45). Dört bin sekiz yüz BS hastası ve 16 289 kontrolün dahil edildiği bir meta-analizde, *HLA-B51/B5* frekansının BS hastalarında %57,2, kontrollerde ise %18,1 olduğu görülmüştür (OR 5,78, %95 CI=5,00-6,67) (45). Bir başka çalışmada ise *HLA-B\*5101* varyantının BS ile güçlü ilişkisinin gösterilmesiyle birlikte, *MICA-A6* alelinin de BS yatknlığını arttırdığı bildirilmiştir (46). *STAT4*, *CCR1*, *KLRC4* ve *ERAP1* genlerinin BS ile ilişkisi ile birlikte, *ERAP1*'in *HLA-B51* ile epistatik etkileşimini gösteren bulgular da mevcuttur (47). Ek olarak; *HLA-A26*, *KIAA1529*, *CPVL*, *LOC100129342*, *UBASH3B*, *UBAC2*, *IL10*, *IL23R-IL12RB2*, *TNF* gibi diğer gen ve lokusların BS riski ile ilişkisi farklı çalışmalarla gösterilmiştir (48-50).

### 3. Kliniği net olmayan ailesel olgularda yeni genlerin ve hastalıkların tanımlanması

Nadir hastalıkların sayısı tam olarak bilinmese de, *Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) veri tabanı muhtemelen 24 000'den fazla genetik hastalık ya da fenotip olduğunu ve bunların arasında moleküler temeli (etiolojisi) açıklanmış hastalık sayısının ise yaklaşık 4 200 olduğunu bildirmektedir (<http://www.omim.org/statistics/entry>). İnsan genomundaki mutasyon oluşum hızı ve bilinen genlerin sayısı göz önüne alındığında, genetik hastalıkların sayısının 28 000'e kadar çıkması beklenmektedir. Öngörülen genetik hastalıklar arasında yaklaşık 7 000 tanesinin çok nadir olduğu bilinmektedir.

Otoenflamatuar bulgularla gelen, ancak tam olarak bilinen hastalıklarla birebir uyuşmayan ve ailesinde birden fazla etkilenmiş birey olan hastalarda hastalık geni arama çalışmalarıyla hastalıkların genleri bulunabilir ve yeni hastalıklar tanımlanabilir. Bu kapsamda değerlendirilecek her ailede öncelikli olarak kalıtım modeli saptanarak (otozomal ya da gonozomal, çekinik ya da baskın gibi), buna uygun genotiplendirme araçları ile bağlantı analizi yöntemleri kullanılarak hastalıktan sorumlu genomik bölgeler araştırılır. Bağlantı analizleri sonucunda ortaya çıkan aday gen bölgelerinde fenotip ile en uygun aday genler araştırılır. Ülkemizde akraba evliliklerinin fazla olmasından dolayı çoğu zaman homozigotluk haritalaması hastalığın otozomal çekinik kalıtıldığı durumlarda en etkili yöntemlerdendir. Bu yaklaşımın temeli, hasta bireylerin hastalıkla ilişkili lokusları homozigot olarak taşıma olasılığının çok yüksek olmasına dayanmaktadır. Aday gen bölgelerini daraltmak için diğer etkin bir yöntem de, genomun sadece protein kodlayan bölümlerinin dizileminin çıkartılması olan "ekzom dizileme" yöntemidir. Bu sayede hastalıktan sorumlu genetik mutasyonların saptanması mümkündür. Aday genlerin ve mutasyonların, daha sonra

Sanger dizileme yöntemi ile doğrulanması ve sağlıklı popülasyonda kalıtılma sıklıklarının araştırılması gerekmektedir. Bu çalışmaların sonucunda hastalıkların tanı ve tedavi yollarının açılması mümkündür.

Sonuç olarak, kalıtsal otoenflamatuar hastalıklar ilk tanımlandıklarından bu yana yeni genlerin ve mutasyonların keşfiyle birçok yeni hastalık belirlenmiştir. Bu hastalıklarda farklı klinik birleşimler hakkında bilgi beraberinde dışlama ölçütleri otoenflamatuar şüpheli hastalık tanısına yönlendirse de, kesin tanı çoğu durumda moleküler genetik analizleri gerektirmektedir. Genetik sonuçların nasıl yorumlanacağı belirli bir düzeyde uzmanlık gerektirdiği gibi hatalara da açıktır. Hastalarda saptanan genetik çeşitlilik tiplerinin (yüksek ya da düşük penetrans mutasyonları, polimorfizmler) hastalık patolojisindeki olası etkilerinin açıklanması gerekmektedir. Yukarıda da açıklandığı gibi çok tipik klinik hastaların belirli bir yüzdesinde pozitif genetik bulgu bulunamamaktadır. Bu sebeple, uzman merkezlerin genetikçiler ile işbirliği içinde çalışmaları önemlidir. Ayrıca KOH grubundaki hastalıklar genellikle nadir hastalıklar sınıfına girmesine rağmen, hastalık sayısının çok fazla olabilmesinden dolayı toplumda etkilenen kişi sayısı bakımından oldukça önemlidirler. Son kısımda açıklanan ailesel geçiş gösteren bu grup hastalıklarda, hastalığa sebep olan genetik değişimlerin saptanması, hem hastalığın mekanizmasının aydınlatılması hem de olası tedavi olanaklarının geliştirilmesine ışık tutabilecektir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - E.T.T., E.E., A.B., A.K.A., Ö.K.; Tasarım - E.T.T., E.E., A.B., A.K.A., Ö.K.; Denetleme - E.T.T., E.E., A.B., A.K.A., Ö.K.; Kaynaklar - E.T.T., Ö.K.; Malzemeler - E.T.T., Ö.K.; Veri Toplanması ya/ya da İşlemesi - E.T.T., E.E., A.B., A.K.A., Ö.K.; Analiz ya/ya da Yorum - E.T.T., Ö.K.; Dizin Taraması - E.T.T., E.E., A.K.A.; Yazıyı Yazan - E.T.T., E.E., A.B., A.K.A., Ö.K.; Eleştirel İnceleme - E.T.T., E.E., A.B., A.K.A., Ö.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - E.T.T., E.E., A.B., A.K.A., Ö.K.; Design - E.T.T., E.E., A.B., A.K.A., Ö.K.; Supervision - E.T.T., E.E., A.B., A.K.A., Ö.K.; Funding - E.T.T., Ö.K.; Materials - E.T.T., Ö.K.; Data Collection and/or Processing - E.T.T., E.E., A.B., A.K.A., Ö.K.; Analysis and/or Interpretation - E.T.T., Ö.K.; Literature Review - E.T.T., E.E., A.K.A.; Writing - E.T.T., E.E., A.B., A.K.A., Ö.K.; Critical Review - E.T.T., E.E., A.B., A.K.A., Ö.K.



**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

1. Caso F, Rigante D, Vitale A, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol* 2013; 2013: 513782. [CrossRef]
2. Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Cantarini L. The hereditary autoinflammatory disorders uncovered. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 892-900. [CrossRef]
3. Bidari A, Ghavidel-Parsa B, Najmabadi H, et al. Common MEFV mutation analysis in 36 Iranian patients with familial Mediterranean fever: clinical and demographic significance. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 566-72. [CrossRef]
4. Delague V, Kriegshäuser G, Oberkanins C, Mégarbané A. Reverse-hybridization vs. DNA sequencing in the molecular diagnosis of familial Mediterranean fever. *Genet Test* 2004; 8: 65-8. [CrossRef]
5. van Dijk EL, Auger H, Jaszczyszyn Y, Thermes C. Ten years of next-generation sequencing technology. *Trends Genet* 2014; 30: 418-26. [CrossRef]
6. Zhang W, Cui H, Wong LJ. Application of next generation sequencing to molecular diagnosis of inherited diseases. *Top Curr Chem* 2014; 336: 19-45. [CrossRef]
7. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell* 1997; 90: 797-807. [CrossRef]
8. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol* 2009; 146: 467-78. [CrossRef]
9. Infervers. The registry of hereditary auto-inflammatory disorders mutations 2014. address: <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/> (Date retrieved: 27.04.2015).
10. Ozturk C, Halcioglu O, Coker I, et al. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 493-501. [CrossRef]
11. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1706-12. [CrossRef]
12. Akpolat T, Özkaya O, Özen S. Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients. *Gene* 2012; 492: 285-9. [CrossRef]
13. Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghil PJ. Familial hibernian fever. *Q J Med* 1982; 51: 469-80.
14. Rebelo SL, Bainbridge SE, Amel-Kashipaz MR, et al. Modeling of tumor necrosis factor receptor superfamily 1A mutants associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome indicates misfolding consistent with abnormal function. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2674-87. [CrossRef]
15. Ravet N, Rouaghe S, Dode C, et al. Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumor necrosis factor superfamily 1A gene. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1158-62. [CrossRef]
16. Kirectepe-Aydin A. Sequencing analysis of hereditary autoinflammatory diseases in Turkish population. 9 th International Congress on Autoimmunity, Nice, March 26-30, 2014.
17. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 19-20. [CrossRef]
18. Snyers B, Dahan K. Blau syndrome associated with a CARD15/NOD2 mutation. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 1089-92. [CrossRef]
19. Wang X, Kuivaniemi H, Bonavita G, et al. CARD15 mutations in familial granulomatosis syndromes: A study of the original Blau syndrome kindred and other families with large-vessel arteritis and cranial neuropathy. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3041-5. [CrossRef]
20. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 301-5. [CrossRef]
21. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): A new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3340-8. [CrossRef]
22. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 178-81. [CrossRef]
23. Federici L, Rittore-Domingo C, Kone-Paut I, et al. A decision tree for genetic diagnosis of hereditary periodic fever in unselected patients. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1427-32. [CrossRef]
24. Rusmini M, Federici S, Caroli F, et al. A Next Generation Sequencing approach to the mutational screening of patients affected with systemic autoinflammatory disorders: diagnosis improvement and interpretation of complex clinical phenotypes. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015; 13: O24. [CrossRef]
25. Gomes SM, Arostegui J, Omonyinmi E, et al. The role of somatic NLRP3 mosaicism and new gene discovery in mutation negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *Pediatr Rheumatol* 2014; 12: P70. [CrossRef]
26. Thomson W, Barrett JH, Donn R, et al. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology* 2002; 41: 1183-9. [CrossRef]
27. Ombrello MJ, Remmers EF, Tachmazidou I, et al. HLA-DRB1\* 11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 15970-5. [CrossRef]



28. Lee YH, Bae SC, Song GG. The association between the functional PTPN22 1858 C/T and MIF- 173 C/G polymorphisms and juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis. *Inflamm Res* 2012; 61: 411-5. [\[CrossRef\]](#)
29. Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 588-94. [\[CrossRef\]](#)
30. Rosen P, Thompson S, Glass D. Non-HLA gene polymorphisms in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 650-6.
31. Block SR, Winfield JB, Lockshin MD, d'Angelo WA, Christian CL. Studies of twins with systemic lupus erythematosus: a review of the literature and presentation of 12 additional sets. *Am J Med* 1975; 59: 533-52. [\[CrossRef\]](#)
32. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1138-47. [\[CrossRef\]](#)
33. Relle M, Weinmann-Menke J, Scorletti E, Cavagna L, Schwarting A. Genetics and novel aspects of therapies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 1005-18. [\[CrossRef\]](#)
34. Orozco G, Sánchez E, González-Gay MA, et al. Association of a functional single-nucleotide polymorphism of PTPN22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 219-24. [\[CrossRef\]](#)
35. Fernando MM, Stevens CR, Walsh EC, et al. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis. *PLoS Genet* 2008; 4: e1000024. [\[CrossRef\]](#)
36. Graham RR, Cotsapas C, Davies L, et al. Genetic variants near TNFAIP3 on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2008; 40: 1059-61. [\[CrossRef\]](#)
37. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 968-76. [\[CrossRef\]](#)
38. Brant SR, Wang MH, Rawsthorne P, et al. A population-based case-control study of CARD15 and other risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 313-23. [\[CrossRef\]](#)
39. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet* 2007; 39: 207-11. [\[CrossRef\]](#)
40. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008; 40: 955-62. [\[CrossRef\]](#)
41. Hatemi G, Yazici Y, Yazici H. Behçet's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39: 245-61. [\[CrossRef\]](#)
42. Koné-Paut I, Geisler I, Wechsler B, et al. Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr* 1999; 135: 89-93. [\[CrossRef\]](#)
43. Zouboulis CC. Epidemiology of adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999; 150: 488-98.
44. Yazici H, Akokan G, Yalcin B, Müftüoğlu A. The high prevalence of HLA-B5 in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1977; 30: 259-61.
45. de Menthon M, LaValley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1287-96. [\[CrossRef\]](#)
46. Yabuki K, Mizuki N, Ota M, et al. Association of MICA gene and HLA-B\* 5101 with Behçet's disease in Greece. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1921-6.
47. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B\*51 and ERAP1. *Nat Genet* 2013; 45: 202-7. [\[CrossRef\]](#)
48. Meguro A, Inoko H, Ota M, et al. Genetics of Behçet's disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 747-54. [\[CrossRef\]](#)
49. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet* 2010; 42: 698-702. [\[CrossRef\]](#)
50. Touma Z, Farra C, Hamdan A, et al. TNF polymorphisms in patients with Behçet disease: a meta-analysis. *Arch Med Res* 2010; 41: 142-6. [\[CrossRef\]](#)