

Ailesel Akdeniz Ateşi

*Yunus Ugan, **Fatih Ermiş, *Mehmet Şahin.

*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji BD, Isparta.

**Isparta Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Isparta.

Özet

Ailesel Akdeniz Ateşi tekrarlayan ateş ve serozit ataklarıyla karakterize otozomal resesif geçişli otoinflamatuar bir hastalıktır. Hastalığa 16. kromozomun kısa kolunda yer alan ve MEFV olarak isimlendirilen genin neden olduğu bilinmektedir. Bugüne kadar 150'den fazla gen mutasyonu tanımlanmış olmasına rağmen hastalığın tanısı halen klinik olarak konulmaktadır. Hastalığın en önemli ve prognozu belirleyen komplikasyonu amiloidozdur. Hem amiloidoz gelişimini engelleyen hem de atak şiddeti ve sıklığını azaltan tek tedavi ajanı kolşisinidir. Bu derlemede, bu tarihi hastalıkla ilgili en son bilgileri gözden geçirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, Ateş, Kolşisin, Amiloidoz

Abstract

Familial Mediterranean Fever

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessively inherited autoinflammatory disease which is characterized with relapsing fever and serositis attacks. It is known that the disease is caused by a mutation in the MEFV gene located on the short arm of chromosome 16. Despite, there are more than 150 identified gene mutations up to date, diagnosis of FMF is still clinically made on the basis of the history of typical attacks. The most important and prognostic complication of the disease is amyloidosis. is the only treatment agent which prevents both the development of amyloidosis and reduces the severity and frequency of FMF attacks. Here, we aimed to review the latest knowledge about this ancient disease.

Key Words: Familial Mediterranean Fever, Fever, Colchicine, Amyloidosis

Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) sıklıkla ateşin eşlik ettiği, periton, plevra, sinovyum ve nadir de olsa perikardın tutulduğu serozit ataklarıyla karakterize otoinflamatuar bir hastalıktır. Hastalığa ait semptomlar genellikle yaşamın ilk 2 dekadında ortaya çıkmakta ve yaşam boyu devam etmektedir. Atakların kendi kendini sınırlayıcı olması ve belirsiz aralıklarla gelmesi en önemli karakteristiğidir. AAA önlem alınmadığı takdirde sekonder amiloidoza neden olduğundan mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır.

Epidemiyoloji

AAA Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde ve özellikle Sefardik Yahudiler, Araplar, Ermeniler ve Türklerde daha sık görülmektedir. Ancak dünyadaki yaygın göçler nedeniyle çeşitli ülkelerde sporadik vakalar da bildirilmiştir. Tanı koydurucu özgün testlerinin

olmaması ve klinik olarak da akla gelmemesinden dolayı bir çok kişide tanı ya konulamamış ya da geç konulmuştur. Bu da hastalığın gerçek insidansının bilinmemesine yol açmaktadır. AAA görülme sıklığı ülkemizde 1998' de yapılan bir çalışmada 1/1000 olarak saptanmıştır (1).

Etiyopatogenez

AAA otozomal resesif geçen genetik bir hastalıktır. Hastalığın tarihsel sürecinde en önemli gelişmelerden bir tanesi 1997 yılında hastalığa yol açan MEFV geninin klonlanmasıdır (1,2). MEFV geninin 16. kromozomun kısa kolunda yer aldığı ve 781 aminoasitlik pyrin/marenostrin adı verilen ve 5 alt parçası olan, mikrotübüllerle birlikte olgun nötrofil ve monositlerden salınan sitoplazmik bir proteini kodladığı bilinmektedir (3,4). Bu protein lökositler üzerinde otoregulator bir rol oynamaktadır. Bu suretle immün yanıtı inhibe ederek inflamasyonu baskıladığı düşünülmektedir. Pyrin monositlerin sitoplazmasında da gösterilmiştir ve tübülünlerle etkileşir ve mikrotübüllerde lokalize olur. Bu da

Yazışma Adresi: Uzm.Dr. Yunus Ugan
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji BD,
Isparta.
Tel : 0246 211 9219
Email : dryunusugan@hotmail.com

Müracaat tarihi: 16.06.2011
Kabul tarihi: 06.10.2011

hastalıkta etkili tedavi seçeneği olan kolşisinin mekanizması için açıklayıcı olabilir (5-6). Pýrin, interlökin (IL)-1 β aktivasyonunu düzenler ve nükleer faktör κ B (NF κ B) aktivasyonunu ve apoptozu inhibe eder. Proinflamatuvar sitokin IL-1 β , AAA hastalığının patogeneğinde merkezi konumdadır. Bu sitokin inaktif bir prekursor tarafından eksprese edilir, kaspaz-1 tarafından bölünerek aktif IL-1 β ya dönüşür. Kaspaz-1'in kendisi önce inflammasome olarak adlandırılan bir protein kompleksi ile etkileşime girerek aktive edilmeye gereksinim duyar. Bugüne kadar çok sayıda inflammasomlar tarif edilmiştir. Kaspaz-1 ve IL-1 β 'in aktivasyonuna katılan esas inflammasome kompleksleri cryopyrin veya NALP3 inflammasomudur (7,8). Pýrinin IL-1 β aktivasyonunda 2 hipotez önerilmiştir. Sekestrasyon hipotezine göre FMF mutasyonları pýrinin inhibisyon reaksiyonları ile etkileşmektedir ve IL-1 β aktivasyonunun regulasyonunun düzenlenmesinde azalma ile sonuçlanmaktadır (9). İkinci hipotez ise Yu ve arkadaşları (10) tarafından önerilmiş olup halihazırda tüm bileşenleri ile belirlenememiş olsa da pýrin'nin IL-1 β aktivasyonu için kendi spesifik inflammasomunu oluşturduğu şeklindedir. FMF mutasyonları varsayılan pýrin inflammasomlarının sensitivelerini arttıracaktır. IL-1 β 'nin regulasyonundaki rolü dışında NF κ B veya apoptozis üzerinde de pýrin'in inhibisyonundan stimülasyona kadar değişen etkisi olduğuna dair çelişkili bulgular vardır (7). Normal pýrin proteini kaspaz-1 aktivasyonu ve sonuçta IL-1 beta üretimini düzenlemek için direkt olarak FMF mutasyonlarının yerleştiği yer olan C terminal B30.2 domaini ile etkileşir (5). Bu birikim FMF li hastalardaki mutasyonları oluşturur ve daha az IL-1 beta aktivasyonuna yol açar bu da IL-1 cevapsızlığı ve inflamatuvar ataklarda artış ile sonuçlanır.

Bugüne kadar 150'den fazla MEFV gen mutasyonu bildirilmiştir. Bunlardan 40'mının AAA bulguları ile kesin ilişkisi gösterilmiştir. Tipik hastalık ile ilişkili mutasyonların %80'i ekzon 10 üzerinde yer almaktadır. En sık görülen mutasyonlar ekzon 10 üzerinde yer alan M694V, V726A, M680I, M694I ve ekzon 2 üzerinde yer alan E148Q dur. Bunların arasında M694V homozigot mutasyonunun amiloidoz geliştirme riskinin en fazla olduğu tespit edilmiştir (11,12).

Klinik Bulgular

AAA de klinik semptomlar hastaların yaklaşık %90'ında ilk 2 dekatta ortaya çıkmaktadır (13).

Hastalık ataklar halinde seyretmekte ve ataklar arası süre her seferinde değişkenlik göstermektedir. Ataklar genellikle 12 saatten uzun ve 72 saatten kısa sürmektedir. Ağır fiziksel ve emosyonel stress, soğuk, menstrasyon, gebelik ve enfeksiyonlar atağın başlamasına neden olabilir. Hastalığın en önemli klinik bulguları belirgin ateş ve serozite bağlı ortaya çıkan karın ağrısı, göğüs ağrısı ve eklem ağrısıdır. Ateş hastalığın en sık görülen klinik bulgusudur. Genellikle serozit bulgularına eşlik ettiği gibi başlı başına tek semptom da olabilir. Ateş atağın başlangıcında yükselerek atak süresince hep yüksek kalır ve 38°C üstünde seyreder (14).

Karın ağrısı en sık serozit bulgusu olup peritonun inflamasyonu sonucunda ortaya çıkar. Genellikle saatler içinde başlar ve tüm kadranlara yayılım gösterir. Akut karını taklit edencesine distansiyon, defans, rebound ve barsak seslerinde azalma görülebilir. Radyolojik olarak hava-sıvı seviyeleri tespit edilebilir. Karın ağrısı genellikle kendi kendini sınırlar tarzda olup 3 güne kadar uzayabilir. Ataklar akut karını taklit ettğinden dolayı bir çok vakada apendektomi gibi cerrahi girişimler yapılmıştır. Birçok otör bu hastalarda akut apandisit atlamamak ve ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak için apendektomiyi önermektedir.

AAA de göğüs ağrısı plevrit ya da perikardite bağlı oluşur. Perikardit vakaların %1'inde görülüp plevrite göre çok daha nadirdir (15). Plevrite bağlı ağrı genellikle tek taraflı olup yan ağrısı şeklindedir. Atak sırasında çekilen grafide plevral efüzyon saptanabilir. Diğer serozit ataklarında olduğu gibi genellikle sekel bırakmadan iyileşir.

Artrit sık karşılaşılan bir bulgudur. Genellikle atakla birlikte görülmesine rağmen bazen hastalığın ilk bulgusu olabilir. Tipik tutulum alt extremitte eklemlerine yerleşen, gezici olmayan ve sekel bırakmayan monoartrit şeklindedir. Çok nadirde olsa kalça ekleminde hasara yol açan kronik artrit veya sakroiliit yapabilir (16).

Hastaların yaklaşık %20-25'de cilt bulgularına rastlanır. En sık olarak ayak sırtında, malleol üzerine yerleşen şiş, ağrılı ve kızarık karakterde erizipel benzeri eritem gözlenir. AAA hastalarına %7 oranında Henoch-Shönlein purpurası ve %1 oranında da poliarteritis nodosa eşlik etmektedir (17). Buna bağlı olarak peteşi ve purpura gibi döküntüler görülebilir. Ayrıca Behçet hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, psöriasis ve glomerülofritlerin AAA'ne eşlik ettiği bildirilmiştir. Hastalığa eşlik eden bir diğer vaskülit tablosu uzamış febril myalji sendromudur.

Hastalık yüksek ateş, şiddetli kas ağrısı, artmış eritrosit sedimantasyon hızı, hipergamaglobulinemi, normal kas enzimleri ve elektromyografide nonspesifik inflamatuvar miyopatik değişikliklerle karakterizedir (18).

Erkek hastalarda tekrarlayan orşite bağlı skrotal ödem ve hassasiyet saptanabilir (14).

Laboratuvar

Hastalığın tanısını koyduran özgün bir test bulunmamaktadır. En önemli laboratuvar bulgusu ataklar arasında normal seyredip atak sırasında yükselen sedimantasyon, C reaktif protein, serum amiloid A, fibrinojen ve lökosit sayısıdır. Ancak bu parametreler her atakta yükselmeyebilir. Ayrıca atak esnasında geçici olarak ortaya çıkan hematüri ve proteinüri görülebilir (19). AAA'ne ait karın ağrısı atağını diğer akut batın tablolarından ayırmada çeşitli markırlar kullanılmıştır. Bulardan birtanesi prokalsitonin olup akut apandisitli hastalarda AAA atağı geçiren hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (20).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

AAA'nin tanısı halen klinik olarak konulmaktadır. Hastalık için çeşitli tanı kriterleri geliştirilmekle beraber en yaygın olarak Tel-Hashomer kriterleri (21) kullanılmaktadır (Tablo 1). Buna göre kesin tanı için 2 major kriter veya 1 major kriterle beraber 2 minör kriter, olası tanı için 1 major kriterle beraber 1 minör kriterin olması gerekir.

Tablo 1- Tel-Hashomer kriterleri

Majör kriterler

1. Peritonit, plörit veya sinovitin eşlik ettiği ateşli epizodlar
2. Yatıklaştırıcı bir hastalık olmaksızın, AA tipi amiloidoz
3. Devamlı kolşisin tedavisine anlamlı yanıt

Minör kriterler

1. Tekrarlayan ateşli ataklar
2. Erizipel benzeri eritem
3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

Yakın zamanda Özçakar ve arkadaşları tarafından çocukluk çağı AAA tanısında yeni tanı kriterleri yayınlanmış ve sensitivitesi %93 olarak bildirilmiştir (Tablo-2). Bu kriterlere göre 2 veya daha fazla kriterin olması AAA tanısını desteklemektedir (22).

Tablo 2- Çocukluk çağı AAA tanı kriterleri

1. Ateş (3 kez veya daha fazla, 6-72 saat süresince, axiller >38°C)
2. Karın ağrısı (3 kez veya daha fazla, 6-72 saat süresince)
3. Göğüs ağrısı (3 kez veya daha fazla, 6-72 saat süresince)
4. Artrit (3 kez veya daha fazla, 6-72 saat süresince)
5. Ailede AAA öyküsünün olması

Genetik testler %75 oranda pozitif prediktif etkiye sahip olsa da tanı koymada şart değildir (23). Hastaların %5-10 kadarında bilinen mutasyonlardan hiçbirisi saptanmamaktadır. Bu yüzden mutasyonun olmaması hastalığın olmadığı anlamına gelmemektedir. Mutasyonlar prognozun belirlenmesinde önemli olabilmektedir. AAA'nin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken pek çok hastalık yer alır. Karın ağrısıyla beraber olan yüksek ateş ve buna eşlik eden defans ve rebound bulguları akut apandisit başta olmak üzere diğer akut batın yapan nedenleri akla getirmelidir. Özellikle çocuklarda sadece eklem tutulumuyla giden AAA olguları gözden kaçmakta ve bunlar genellikle akut romatizmal ateş, juvenil idiyopatik artrit gibi hastalıklar düşünülerek tedavi edilmektedir. Ayrıca AAA gibi klinik bulgular verebilen diğer ailesel periyodik ateş sendromları ayırıcı tanıda düşünülmalıdır (Tablo 3).

Tablo 3: AAA ayırıcı tanısı

Sistemik Lupus Eritematozus
Palindromik Romatizma
Juvenil İdiyopatik Artrit
Akut Romatizmal Ateş
Poliarteritis Nodosa
Hönoch- Schönlein Purpurası
Viral Enfeksiyonlar
Porfirialar
Akut batın yapan hastalıklar

Ailesel periyodik ateş sendromları

Tümör Nekroz Faktör reseptör ile ilişkili Periyodik Sendromu (TRAPS)
Hiperimmunoglobulin D Sendromu (HIDS)
Muckle-Wells Sendromu (MWS)
Ailesel Soğuk Ürtikeri (FCU)
Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz ve Eklem Sendromu (CINCA)
Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenopati (PFAPA)

PFAPA sendromu periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopatiyle karakterize bir hastalıktır. AAA'den farklı olarak genetik mutasyon yoktur, karın ağrısı pek görülmez ve kortikosteroidlere yanıt iyidir (24). TRAPS sendromu TNFr1A genindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır. Otozomal dominant bir kalıtım göstermesi, ateşin haftalarca sürebilmesi ve kolşisine cevap vermemesi nedeniyle AAA'den ayrılmaktadır (25). HİDS mevalonat kinazın eksik olduğu otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Kanda IgD seviyesi yüksektir, amiloidoz pek eşlik etmez ve kolşisine yanıt alınamamaktadır (25). MWS ve FCU ise ürtikeryal döküntülerin ön planda olduğu periyodik ateş sendromlarıdır.

Tedavi

Hem atak şiddetini, hem de atak sıklığını azaltan ve amiloidoz gelişimini engelleyen kolşisin 1970'li yıllardan beri bilinen tek tedavi ajanıdır. Yeterli dozda ve sürekli kullanıldığında atak sıklığında belirgin azalmaya yol açmaktadır. Sadece atak sırasında kullanıldığında atak üzerine ve amiloidoz gelişimine herhangi bir etkisi olmamaktadır. Esas etkisi sürekli kullanımda ortaya çıkmaktadır (26). Kolşisin mitozu metafaz evresinde durdurarak hücre bölünmesini engellemek suretiyle etki göstermektedir. Bilinen önemli yan etkisi ishaldir ve genellikle yüksek dozlarda ortaya çıkmaktadır. Bunun dışında myopati, lökopeni, KC enzim yüksekliği, bulantı, kusma, Vit B12 emilimini azaltmasına bağlı megaloblastik anemi ve erkeklerde nadiren azospermi yapabilir. Tedavi izleminde tam kan sayımı, karaciğer ve kas enzimleri düzenli aralıklarla takip edilmeli ve yan etki açısından semptomlar sorgulanmalıdır.

AAA hastalarında kolşisin dozu 1-2 mg/gün olarak önerilmektedir. Dozun daha da artırılması yan etki insidansını artırmaktadır. Gebelerde ve emzirme döneminde güvenle kullanılmakta ancak bazı ötorler tarafından gebeliğin 14-16. haftalarında amniosentez yapılması önerilmektedir.

Renal amiloidoz gelişen hastalarda kolşisinin 2 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir. Amiloidoz nedeniyle renal transplantasyon yapılan hastalarda kolşisin tedavisine en az 1,5 mg/gün dozunda devam edilmelidir.

Ataklar esnasında analjezik ve antiinflamatuvar olarak non steroidler verilebilir. Dirençli artrit olgularında ise lokal steroid injeksiyonu yapılabilir. Kolşisine dirençli vakalarda çeşitli tedavi alternatifleri denenmiştir. AAA'de atak sırasında aşırı miktarda yükselen IL-1 düzeylerini baskılamak amacıyla kullanılan IL-1 antagonisti anakinra atak sırasında denenmiş ve atak semptomlarını baskıladığı saptanmıştır (27). Kolşisine dirençli vakalarda interferon tedavisi verilebilmektedir. Tunca ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada atağın başlangıcında tek doz verilen interferon-alfanın 21 atağın 18'ni durdurduğu gözlenmiştir (28). Atak başlangıcında erken dönemde verilen interferon-alfa tedavisinin hem atak semptomlarını baskıladığı hemde atak süresini kısalttığı saptanmıştır (29). Ayrıca talidomid ve tümör nekroz faktör- alfa inhibitörlerinin de kolşisine dirençli vakalarda etkili olduğu bildirilmiştir (30). Erken ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmış ve atağın ilk 24 saatinde 40 mg tek doz metil-prednizolon ile

kontrol grubuna plasebo olarak salin infüzyonu yapmışlardır. Metil-prednizolon grubunda abdominal ağrıda kontrol grubuna göre belirgin azalma saptamışlardır (31). Bu tedavilerin daha çok atak üzerine etkili oldukları ve amiloidoz gelişimini engellemedikleri bilinmektedir. Yeterli dozda kolşisin tedavisi almasına rağmen proteinürisi ve atakları devam eden hastalarda beraberinde kullanılan azatiopirin tedavisinin hem atak sayısını azalttığı hem de proteinüride belirgin bir gerilemeye neden olduğu saptanmıştır (32).

Prognoz

Hastalığın prognozunu belirleyen en önemli özellik amiloidozun varlığıdır. Amiloidoz gelişme sıklığı toplumlar ve ırklar arasında farklılık göstermekte olup ülkemizde yapılan bir çalışmada %12,9 olarak saptanmıştır (2). Ancak erken teşhis ve erken başlanan kolşisin tedavisiyle bu oran %1'ler seviyesine inmektedir.

Kaynaklar

- 1- Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445-9.
- 2- Turkish FMF study group. Familial Mediterranean fever in Turkey: results of a nationwide study. *Medicine* 2005; 84: 1-11.
- 3- Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, et al. The familial mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001; 98: 851-9.
- 4- Tidow N, Chen X, Muller C, et al. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood* 2000; 95: 1451- 5.
- 5- Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever— A review. *Genet Med* 2011; 13: 487– 98.
- 6- Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genet Med.* 2011 Mar;13(3):263-9).
- 7- Simon Avan der Meer JW: Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 292: 86-98.
- 8- Drenth JP: van der Meer JW: The inflammasome—a linebacker of innate defense. *N Engl J Med* 2006; 355: 730-2.
- 9- Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al: The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta

- production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 9982-7.
- 10- Yu JW, Wu J, Zhang Z, et al: Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization. *Cell Death Differ* 2006; 13: 236-49.
 - 11- Shoat M, Magal N, Shoat T et al. Phenotype/genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 287-92.
 - 12- Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C et al. MEFV-Gene analysis in armenian patients with familial Mediterranean fever:diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Genet* 1999; 65: 88-97.
 - 13- Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998; 351: 659-64.
 - 14- Drenth JPH, Van Der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2003; 345: 1748-57.
 - 15- Ozen S. New interest in an old disease: Familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheum* 1999; 17: 745-9.
 - 16- Kastner DL. The genetic of inflammation. *Hosp Prac* 1998; 33: 131-46.
 - 17- Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcopur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, Mat C, Yazici H. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1997; 24: 323-7.
 - 18- Langevitz P, Zemer D, Livneh A, et al. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994; 21: 1708-09.
 - 19- Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 79-81.
 - 20- Kisacik B, Kalyoncu U, Erol MF, Karadag O, Yildiz M, Akdogan A, Kaptanoglu B, et al. Accurate diagnosis of acute abdomen in FMF and acute appendicitis patients: how can we use procalcitonin? *Clin Rheumatol* 2007; 26: 2059-62.
 - 21- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879 –1885.
 - 22- Ozçakar ZB, Yalçınkaya F, Cakar N, Acar B, Bilgiç AE, Uncu N, Kara N, et al. Application of the new pediatric criteria and Tel Hashomer criteria in heterozygous patients with clinical features of FMF. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(8):1055-7.
 - 23- Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, La Regina M, Gasbarrini G, Manna R. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 227-33.
 - 24- Sampaio I, Marques JG. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis: report of 21 cases. *Acta Med Port*. 2011; 24: 37-42.
 - 25- Herlin T, Sørensen N, Veirum J. Hereditary periodical fever syndromes. *Ugeskr Laeger* 2011; 173: 968-73.
 - 26- Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1972; 287: 1302
 - 27- Mitroulis I, Papadopoulos VP, Konstantinidis T, Ritis K. Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient. *Neth J Med*. 2008; 66: 489-91.
 - 28- Tunca M, Tankurt E, Akbaylar H, et al. The efficacy of interferon alpha on colchicine - resistant familial Mediterranean fever attacks: A pilot study. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1005-8.
 - 29- Tweezer-Zaks N, Rabinovich E, Lidar M, Livneh A. Interferon-alpha as a treatment modality for colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2008; 35: 1362-5.
 - 30- Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24: 99-103.
 - 31- Erken E, Özer HT, Bozkurt B, et al. Early suppression of familial Mediterranean fever attacks by single medium dose methyl-prednisolone infusion. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 370-2.
 - 32- Sayarlioglu H, Erkoc R, Sayarlioglu M, ve ark. Successful treatment of nephrotic syndrome due to FMF amyloidosis with azathioprine: report of three Turkish cases. *Rheumatol Int* 2006; 27: 197-9.