

CASO CLÍNICO

PROTRACTED FEBRILE MYALGIA SYNDROME
COM PÚRPURA DE HENoch-SCHÖNLEIN:
FORMA ATÍPICA DE APRESENTAÇÃO DE
FEBRE MEDITERRÂNICA FAMILIAR

Marta Cabral*, Marta Conde**, Maria João Brito***, Helena Almeida****, José António Melo Gomes*****

Resumo

A Febre Mediterrânica Familiar (FMF) é uma doença hereditária autossómica recessiva caracterizada por episódios de febre recorrente, artrite e poliserosite – peritonite, pleurite e/ou pericardite. A sua principal complicação é a amiloidose AA sistémica.

Menina de 8 anos, origem africana, com febre recorrente desde os 5 anos e três internamentos com febre, dor abdominal e elevação dos reagentes de fase aguda. No primeiro episódio foi sujeita a apendicectomia e no terceiro o quadro clínico acompanhou-se de mialgias, púrpura e proteinúria não nefrótica. A biopsia renal foi compatível com nefrite de Henoch-Schönlein. Durante os episódios de febre e dor abdominal registou-se um nível sérico de amilóide A - 92 mg/L (VR < 6.8) que levantou a suspeita de FMF. Posteriormente o diagnóstico foi confirmado por estudo genético (homozigotia para M694V no gene *MEFV*). Iniciou colchicina e actualmente encontra-se em remissão completa.

A FMF deve ser considerada no diagnóstico diferencial de febre e dor abdominal recorrente na criança, mesmo quando a forma de apresentação é atípica (p.e. *Protracted Febrile Myalgia Syndrome*). O estudo genético permite confirmar o diagnóstico e tem valor em termos de prognóstico.

*Interna do Internato Complementar de Pediatria, Departamento de Pediatria do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca E.P.E., Amadora

**Assistente Hospitalar de Pediatria, Consulta de Reumatologia Pediátrica, Departamento de Pediatria do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca E.P.E., Amadora

***Assistente Graduada de Pediatria, Consulta de Infeciologia Pediátrica, Departamento de Pediatria do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca E.P.E., Amadora

****Chefe de Serviço de Pediatria de Cuidados Intensivos de Pediatria, Departamento de Pediatria do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca E.P.E., Amadora

*****Assistente Graduado de Reumatologia, Unidade de Reumatologia Infantil, do Adolescente e do Adulto Jovem, Instituto Português de Reumatologia, Lisboa

Palavras-chave: Febre Mediterrânica Familiar; *MEFV*; Púrpura de Henoch-Schönlein; Mialgia.

Abstract

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an hereditary autosomal recessive disease characterized by recurrent attacks of fever, arthritis and serositis: peritonitis, pleurisy and/or pericarditis. Its main complication is systemic AA amyloidosis.

The authors present a case of a 8-years-old female child with african ancestry, who was admitted three times since 5 years-old with abdominal pain, fever and high acute phase reactants. At the first admission appendectomy was made and at the third hospital admission the clinical picture was accompanied by myalgia, purpuric lesions and non nephrotic proteinuria. A renal biopsy was performed and was compatible with Henoch-Schönlein nephritis. Serum Amyloid A protein had high levels - 92 mg/L (< 6.8) and a diagnosis of Familial Mediterranean Fever was confirmed by genetic test (homozygote for M694V in *MEFV* gene). She started colchicine and is doing well, without any further complaints.

FMF must be considered in the differential diagnosis of recurrent attacks of fever and abdominal pain in children, even with an atypical presentation (p.e. *Protracted Febrile Myalgia Syndrome*). Genetic study allows the confirmation of the diagnosis and has prognostic implications.

Keywords: Familial Mediterranean Fever; *MEFV*; Henoch-Schönlein Purpura; Myalgia.

Introdução

Os síndromes febris periódicos hereditários constituem um grupo de doenças caracterizadas por

febre recorrente e inflamação sistémica, sem uma causa infecciosa ou autoimune, e que remetem espontaneamente^{1,2}. Destes, a Febre Mediterrânica Familiar (FMF) é o mais prevalente^{1,3}.

Actualmente, com a possibilidade da identificação de mutações do gene *MEFV*, localizadas no braço curto do cromossoma humano 16p, a FMF é reconhecida em todo o mundo⁴⁻⁶.

A FMF caracteriza-se por episódios recorrentes de febre e inflamação sistémica com serosite, com 1 a 4 dias de duração e intervalos irregulares (semanas a anos), com grande variabilidade individual. Os episódios são autolimitados, remetem espontaneamente e, no intervalo dos mesmos, os doentes permanecem assintomáticos. Raramente pode apresentar-se com febre prolongada (semanas de duração) e mialgias – «*Protracted Myalgia Syndrome*», o que pode levantar dificuldades diagnósticas⁷⁻⁹. Durante os episódios agudos os parâmetros laboratoriais de inflamação elevam-se de forma significativa, normalizando ou permanecendo ligeiramente aumentados no intervalo dos episódios, à excepção da proteína amilóide A sérica (AAS), que pode persistir elevada indefinidamente¹. A principal complicação é a amiloidose AA, com depósitos generalizados de amilóide nos tecidos, particularmente no rim, podendo cursar com consequente insuficiência renal crónica e óbito¹⁰.

O diagnóstico de FMF depende do reconhecimento das manifestações clínicas características, sendo actualmente possível a sua confirmação por estudo genético. A proteína codificada pelo *MEFV*, a pirina, é expressa predominantemente nos neutrófilos e monócitos, tendo um papel regulador na activação do factor nuclear B (NF- κ B), produção de IL-1 β e apoptose. Uma mutação na proteína pirina desregula a intensidade da resposta inflamatória, conduzindo à produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β , que desencadeiam as crises inflamatórias e a apoptose celular¹¹.

O prognóstico da FMF depende da prevenção do desenvolvimento de amiloidose sistémica, sobretudo renal. O tratamento diário com colchicina previne a recorrência das «crises», diminuindo a sua frequência, intensidade e duração, e limita simultaneamente a progressão da amiloidose sistémica^{5,3}. A mutação M694V tem sido associada a maior risco de amiloidose e, portanto, a pior prognóstico¹².

O caso descrito é uma apresentação atípica de Febre Mediterrânica Familiar – *Protracted Myalgia*

Syndrome – associado a Púrpura de Henoch-Schönlein, cuja incidência está aumentada nos doentes com FMF¹³.

Caso clínico

Criança de 8 anos, sexo feminino, origem africana (Cabo Verde), pais não consanguíneos e sem história familiar de doenças inflamatórias crónicas. Sem antecedentes pessoais relevantes até aos 5 anos, quando foi internada por febre (máx. 39,5°C) persistente, dor abdominal intensa e elevação dos parâmetros laboratoriais de inflamação (leucocitose com neutrofilia e proteína C-reactiva (PCR) 23,4 mg/dL). Por suspeita de abdómen agudo foi apendicectomizada mas o exame histológico do fragmento apendicular foi normal. Teve alta após três dias sendo reinternada cinco dias depois por recorrência da febre e dor abdominal.

Realizou colonoscopia com biopsia que não revelou alterações e em dois dias houve remissão dos sintomas apenas com tratamento sintomático (analgésicos).

Aos 8 anos é reinternada por febre (máx. 40°C), anorexia, astenia, emagrecimento, dor abdominal difusa intensa e mialgias dos membros inferiores com incapacidade para a marcha, com duas semanas de evolução. Apresentava prostração, palidez da pele e mucosas e taquicardia (frequência cardíaca: 120-150 bpm); abdómen muito doloroso na região periumbilical, com defesa e sinais de irritação peritoneal. Analiticamente apresentava hemoglobina (Hb) 10,1 g/dL, VGM 73,9 fL, leucócitos 18.000/L (75,4% de neutrófilos), plaquetas 576.000/L, PCR 33,1 mg/dL, velocidade de sedimentação (VS) 102 mm/1^ah, fibrinogénio 823mg/dL, D-Dímeros 1.100 g/mL, lactato desidrogenase (LDH) 880 U/L, creatina quinase (CK) 143 U/L. Função renal e aminotransferases hepáticas, amilase e análise sumária de urina eram normais. A radiografia do abdómen simples em pé evidenciou distensão gasosa do cólon descendente, com níveis hidroaéreos e espessamento da parede intestinal nesse segmento. A ecografia abdominal revelou múltiplas adenopatias mesentéricas e periaórticas e espessamento parietal da metade esquerda do cólon transversal e segmento superior do cólon descendente, sem colecções líquidas intra-abdominais. Iniciou ampicilina, gentamicina e metronidazol e analgesia.

Apesar da terapêutica manteve febre, anorexia,

dor abdominal e mialgias intensas dos membros inferiores, a que se associaram, ao 16º dia de internamento, lesões cutâneas purpúricas palpáveis e simétricas nos membros inferiores, artrite da tíbio-társica direita e joelhos, hipertensão arterial, microhematúria e proteinúria não nefrótica, com função renal normal. A endoscopia digestiva alta revelou «mucosa gástrica com lesões vasculíticas eritematosas»; a TC tóraco-abdominal evidenciou fina lâmina de derrame pleural bilateral, espessamento parietal da metade esquerda do cólon e rins com múltiplos defeitos de captação do contraste. A cintigrafia renal com DMSA mostrou rins assimétricos, com contornos irregulares e lesões recentes compatíveis com cicatriz *versus* vasculite; função renal relativamente conservada. O *doppler* dos vasos renais e mesentéricos, *angio-TC* abdominal e cintigrafia abdominal com eritrócitos marcados não revelaram alterações. A avaliação por oftalmologia e cardiologia excluiu inflamação ocular e/ou cardiopatia estrutural ou derrame pericárdico respectivamente.

Excluiu-se processo tromboembólico e etiologia infecciosa (Tabela I). Do estudo imunológico salienta-se: aumento de IgA, anticorpo antinuclear (ANA) (máx.1/320), padrão fino granular, e Anticoagulante lúpico (55.9 segundos (< 38) positivos (Tabela I), que posteriormente negativaram.

Realizou biópsia renal e o exame histológico com imunofluorescência indirecta revelou glomerulonefrite com depósito mesangial de IgA e C3, sem crescentes, compatível com nefrite de Púrpura de Henoch-Schönlein. Iniciou prednisolona oral 2mg/kg/dia e terapêutica antihipertensiva (nifedipina, propanolol e enalapril), com posterior remissão completa da artrite e lesões cutâneas.

Manteve febre intermitente, com intervalos de 3 a 7 dias entre os episódios de duração variável, dor abdominal, mialgias e elevação dos parâmetros laboratoriais de inflamação (leucócitos 23.000/ L com neutrofilia, plaquetas 1305.000/ L e PCR- 32mg/dL) (Figura 1) até ao 41º dia de internamento. Desde então, assistiu-se à remissão dos sintomas, com melhoria gradual do estado geral e normalização das alterações analíticas, incluindo resolução completa da proteinúria (Tabela II). Teve alta ao 45º dia de internamento, com o diagnóstico de Púrpura de Henoch-Schönlein com nefrite. Na Consulta de Reumatologia Pediátrica, por suspeita de FME, foi doseada AAS (92 mg/L (< 6,8)) e realizado estudo genético para FME, que identificou homozigotia para M694V no gene *MEFV* (cro-

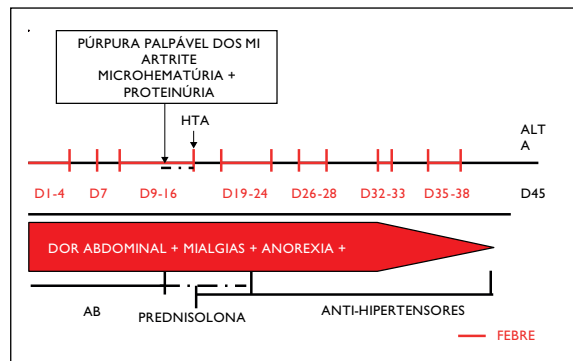


Figura 1. Evolução clínica ao longo do terceiro internamento

mossoma 16p13). Iniciou colchicina 1 mg/dia oral, e em 4 anos de seguimento e manutenção terapêutica permanece assintomática, normotensa e com avaliação laboratorial dentro da normalidade, incluindo níveis de AAS normais.

Discussão

A FME é uma doença rara, autoinflamatória, com início mais frequente na infância tal como verificado no presente caso clínico¹. 90% dos doentes experencia o primeiro episódio febril antes dos 20 anos e aproximadamente 60% antes dos 10 anos de idade tornando-a uma patologia com incidência predominantemente pediátrica¹.

Afecta ambos os sexos embora alguns estudos tenham reportado um predomínio no sexo masculino¹⁴. Apresenta uma incidência aumentada em determinados grupos étnicos mediterrânicos como árabes (norte de África), turcos, descendentes arménios e judeus sefarditas, italianos, gregos e libaneses, não existindo descrições da sua incidência na raça negra, especificamente de origem africana¹⁵.

O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos, exclusão de outras síndromes febris periódicas hereditárias, história familiar, estudo genético e resposta terapêutica à colchicina.

Vários estudos sugerem um estímulo inflamatório no desencadeamento da doença e dos episódios febris, como imunizações, frio, infecções virais ou distúrbios emocionais, resultando numa resposta inflamatória exagerada¹⁰, mas nesta doente não encontramos qualquer pródrómo precedendo os episódios febris.

Tabela I. Exames complementares de diagnóstico realizados no decurso da investigação etiológica

Etiologia trombo-embólica		
Proteína S	90%	(22-62)
Proteína C	79,8%	(45-93)
Factor V Leiden	3.8	(>2.5)
Antitrombina III	91,7%	(90-131)
Homocisteína	8,56 µmol/L	(5-12)
Anticoagulante lúpico	55.9 segundos	(< 38)
Anticorpo anti-cardiolipina IgM / IgG	2,9 / 5,2 U/mL	(<10)
Anticorpo anti- β2glicoproteína I IgM / IgG	0,9 / 3,6 U/mL	(<7)
Etiologia infecciosa		
TASO	194 U/mL	(<200)
Anti-DNase B	<200	(<200)
Rosa Bengala	Negativo	
Serologias		
Vírus da imunodeficiência humana (VIH) I e 2, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, Bartonella sp, Yersinia sp	Negativas	
Intradermo-reacção de Mantoux	Anérgica	
Pesquisa de Mycobacterium tuberculosis no suco gástrico (3x)	Negativa	
Hemoculturas (2), hemocultura para Brucella sp, urinoculturas (2), coproculturas (3)	Negativas	
Etiologia imunológica/autoimunidade		
IgG	2.230 mg/dl	(589-1717)
IgD	29 mg/dl	(<100)
IgA	377 mg/dl	(41-218)
IgM	213 mg/dl	(62-270)
Anticorpo antinuclear (ANA) (3 determinações)	Positivo (1/80–1/160–1/320) padrão fino granular	
Factor reumatóide, reacção waller rose, anticorpos anti-DNA dupla hélice, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, anti-RNP, anti-centrómero, cANCA, pANCA e ASCA	Negativos	
Teste de Coombs directo	Negativo	
C3, C4, CH50	Normais	
Outros		
Proteínas totais	7,1 mg/dl	(6-8)
Albumina	2,9 mg/dl	(3,8-5,6)
Electroforese das proteínas	α1, α2, β1 e β2 globulinas elevadas	
Ferritina	665 ng/ml	(12-60)
Electroforese das hemoglobinas	Normal	
Esfregaço de sangue periférico	Anisopoiquilocitose, com alguns esquizocitos	

A clínica caracteriza-se por febre recorrente e poliserosite – peritonite, pleurite e/ou pericardite, sendo as manifestações acompanhantes mais frequentes a dor abdominal (95%) e artrite (40-75%)^{3,15,16}. A peritonite simula frequentemente um

quadro de abdómen agudo, justificando as laparotomias múltiplas, apendicectomias e avaliações psiquiátricas prévias ao diagnóstico de FME, como aconteceu nesta doente^{15,16}.

Nesta doente o diagnóstico foi tardio. O facto de

Tabela II. Evolução das alterações laboratoriais ao longo do terceiro internamento: persistência da anemia, leucocitose, trombocitose e elevação dos reagentes de fase aguda

Dia de internamento	D1	D2	D3	D4	D7	D10	D15	D20	D26	D30	D38	Unidades
Hemoglobina	10,1	9,7	9,2	8,5	7,9	8,7	8,5	8,5	7,4	8,3	8,3	g/dL
Leucócitos	18	18,4	22,9	19,7	18,3	34,1	21,2	29,2	26,6	14,6	7,6	$\times 10^3/\mu\text{l}$
Plaquetas	576	578	596	614	729	1249	1008	1305	736	629	589	$\times 10^3/\mu\text{l}$
PCR	33,1	32,3	32,9	38,8	22,4	29,5	25,4	32,7	23,3	13,1	4,4	mg/dL
VS	102	-	-	80	-	99	>120	-	107	115	107	mm/l ³ h

a FMF ser uma entidade rara ou subdiagnosticada em Portugal e a apresentação clínica ter sido atípica - "*Protracted febrile myalgia*" com vasculite, podem justificar esse atraso.

A mialgia febril prolongada ("*Protracted febrile myalgia syndrome*") é uma entidade rara associada à FMF, que cursa com dor muscular intensa e incapacitante, preferencialmente bilateral, dos membros inferiores e/ou superiores, lesões purpúricas transitórias e persistência da febre (4 a 6 semanas), ao contrário da remissão espontânea e completa num curto espaço de tempo (1 a 4 dias) que caracteriza a crise habitual da FMF e que é de importância diagnóstica⁷⁻⁹. São necessárias doses elevadas de prednisolona para melhorar a sintomatologia, que se pode prolongar por mais de 6 semanas sem tratamento^{3,8}. A apresentação clínica e evolução desta doente são sobreponíveis às descritas na literatura. Curiosamente e tal como aconteceu também neste caso, os doentes com FMF que cursa com artrite apresentam uma idade de início da doença precoce, maior incidência de mialgia e vasculite³.

A glomerulonefrite por si só é uma manifestação rara na FMF, tornando-se suspeita pela detecção ocasional de hematúria e proteinúria não nefrótica³. Mas nos doentes com FMF algumas vasculites são mais frequentes que na restante população, nomeadamente a púrpura de Henoch-Schönlein (PHS)^{1,3}. O diagnóstico de PHS deve ser considerado nos doentes com FMF que desenvolvem púrpura de distribuição típica simétrica nos membros inferiores e região glútea, associada a artrite, vasculite gastrointestinal e/ou glomerulonefrite, tal como aconteceu no presente caso clínico³.

O aumento dos parâmetros inflamatórios nesta doente, habitualmente não presente na PHS, contribuiu para levantar a suspeita de FMF, que classicamente cursa com elevação marcada dos

reagentes de fase aguda - PCR, VS, leucocitose, neutrofilia e trombocitose, nos episódios febris, que normalizam ou se mantêm ligeiramente elevados nos intervalos dos mesmos¹.

O diagnóstico de poliartrite nodosa (PAN) ou poliangiite microscópica (PAM), que podem também surgir associadas à FMF, seriam de considerar na presença de uma criança com alteração do estado geral, emagrecimento, febre persistente, artrite, mialgias, HTA e elevação dos reagentes de fase aguda. No entanto, os anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA) negativos, os exames de imagem e histológicos permitiram excluir estas entidades. Apesar de a doente reunir 4 possíveis critérios para o diagnóstico de Lúpus eritematoso sistémico juvenil (ANA e anticoagulante lúpico positivos, artrite e compromisso renal), esse diagnóstico não foi assumido pelo quadro de proteinúria transitória associada temporalmente a púrpura palpável dos membros inferiores e biópsia renal compatível com nefropatia com depósito mesangial de IgA, corroborando o diagnóstico de PHS e excluindo nefrite lúpica.

O diagnóstico diferencial inclui diversas patologias considerando que febre e dor abdominal são uma situação frequente em pediatria, no entanto, FMF deve ser sempre suspeitada na criança que apresenta um quadro recorrente, mesmo quando a forma de apresentação é atípica (*Protracted Febrile Myalgia Syndrome*), como neste caso.

Os diferentes fenótipos tornam a FMF uma doença heterogénea e não se correlacionam directamente com as diferentes mutações, o que sugere a possibilidade de outros factores genéticos influenciarem a expressão da doença^{16,17}.

O estudo genético, através da detecção de mutações no gene *MEFV*, é importante para estabelecer o diagnóstico definitivo de FMF¹. No entanto, é importante ter em consideração que em 10 a 20%

dos doentes nenhuma mutação é detectada^{10,17}. Mais de 100 mutações no gene *MEFV* foram identificadas, sendo a M694V umas das mais frequentes^{17,18}. De acordo com a literatura, a homozigotia para a mutação, que foi identificada nesta doente, parece associar-se ao início precoce da doença, envolvimento articular¹ e maior gravidade clínica: intensidade e duração das crises e desenvolvimento de complicações, entre as quais, amiloidose AA sistémica^{1,15-17}. No presente caso, a biopsia renal não revelou alterações histológicas sugestivas de amiloidose renal.

A terapêutica de primeira linha na FMF é a colchicina oral diária, que tem demonstrado eficácia na indução da remissão completa da doença (67%) ou marcada redução na frequência, duração e intensidade dos episódios febris (25%), assim como na redução dos níveis de AAS, como se verificou nesta doente. É igualmente eficaz na prevenção da amiloidose AA e subsequente comprometimento renal^{1,3,16,19}. A resistência à colchicina é rara (5-10%)²⁰. Nestes casos, outras terapêuticas têm-se demonstrado promissoras no controlo da doença e prevenção da amiloidose sistémica, como os agentes biológicos anti-IL-1 (anakinra)²¹, anti-TNF α (etanercept)²¹ e talidomida²¹, mas estudos randomizados e controlados serão necessários para confirmar a sua eficácia e segurança.

Correspondência para

Marta Cabral
Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca E.P.E.
Estrada da Venteira, IC19, 2720-276 Amadora
E-mail: mssr.cabral@gmail.com

Referências

1. Goldsmith D. Periodic Fever Syndromes. *Pediatrics in Review* 2009;30:34-41.
2. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Mégarbané A. La fièvre méditerranéenne familiale (FMF): du diagnostic au traitement. *Cahiers Santé*. 2004; 14:261-266.
3. Onen F. Familial Mediterranean fever – Review. *Rheumatol Int* 2006; 26:489-496.
4. [No authors listed]. 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.
5. Bernot A, Clepet C, Dasilva C. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *The French FMF Consortium*. *Nat Genet* 1997; 17:25-31.
6. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever in Turkey: results of a nationwide multi-center study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:1-11.
7. Senel K, Melikoglu MA, Baykal T, Melikoglu M, Erdal A, Ugur M. Protracted febrile myalgia syndrome in familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol* 2010; 20:410-412.
8. Tufan G, Demir S. Uncommon clinical pattern of FMF: protracted febrile myalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2010; 30:1089-1090.
9. Soyulu A, Kasap B, Türkmen M, Saylam GS, Kavukçu S. Febrile myalgia syndrome in familial Mediterranean fever. *J Clin Rheumatol* 2006; 12:93-96.
10. Hoffman H, Simon A. Recurrent febrile syndromes – what a rheumatologist needs to know. *Nat. Rev. Rheumatol* 2009; 5:249-256.
11. Tuitou I, Notarnicola C, Grandemange S. Identifying mutations in autoinflammatory diseases: towards novel genetic tests and therapies. *Am J Pharmacogenet* 2004; 4:109-118.
12. Dodé C, Hazenberg B, Pêcheux C, et al. Mutational spectrum in the *MEFV* and *TNFRSF1A* genes in patients suffering from AA amyloidosis and recurrent inflammatory attacks. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1212-1217.
13. Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Cakar N, et al. *MEFV* mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2008; 35:2427-2429.
14. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever – a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43:227-253.
15. Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics* 1999; 103:70-75.
16. Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:268-297.
17. Mattit H, Joma M, Al-Cheikh S, El-Khateeb M, Medlej-Hashim M, Salem N. Familial Mediterranean fever in the Syrian population: gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. *Eur J Med Genet* 2006; 49:481-486.
18. Solak M, Yildiz H, Koken R, et al. Analysis of Familial Mediterranean fever gene mutations in 202 patients with familial Mediterranean fever. *Genet Test* 2008; 12:341-344.
19. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314:1001-1005.
20. Belkhir R, Moulounguet-Doleris L, Hachulla E, Prinsseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med* 2007; 146:825-826.
21. 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.