

سندرم های تب دوره ای

دکتر فرهاد صالحزاده

E-mail: f.salehzadeh@arums.ac.ir استادیار گروه اطفال دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

چکیده

واژه تب دوره ای و بیماری هایی که تحت عنوان تب دوره ای شناخته می شوند، در طب کودکان جایگاه ویژه ای به خود اختصاص داده است. ماهیت دوره ای و تب مهم ترین ویژگی این سندرم هاست، هر چند ممکن است علایم و نشانه های دیگری نیز در هر سندرم وجود داشته باشد. از طرفی در بسیاری از این سندرم ها الگوی فامیلی نیز دیده می شود. شناخت درست و دقیق این سندرم ها با توجه به شیوع برخی از آنها در شمال غرب ایران ضروری به نظر می رسد. امروزه حداقل هفت نوع سندرم تب دوره ای در طب کودکان شرح داده شده است. اولین سندرم تب مدیرانه ای فامیلی FMF می باشد و آخرین آن سندرم PFAPA است. سندرم های دیگر هپر IgD، FCAS، Muckle-Wells، CINCA و TRAPS هستند.

واژه های کلیدی: سندرم های تب دوره ای، تب مدیرانه ای فامیلی، سندرم TRAPS، FCAS، Muckle- Wells

دریافت: ۸۴/۲/۱۰ اصلاح نهایی: ۸۴/۵/۳ پذیرش: ۸۴/۸/۸

مقدمه

شاید بیماری های متعددی که الگوی دوره ای همراه با تب دارند نظیر نوتروپنی دوره ای وجود داشته باشند. ولی در اغلب این سندرم ها الگوی فامیلی وجود داشته و علت مشخصی در فرآیند التیابی آنها وجود ندارد. در مراجعه به متون پزشکی، اولین توصیف از بیماری دوره ای توسط هبردن^۱ در سال ۱۸۰۶ صورت گرفته است. هبردن بیماران با دردهای متناوب و منظم در شکم و گاهی در سینه و اندام ها را شرح داده است[۴]. در سال ۱۸۹۵ تابلوی بالینی مشابهی در بیماران توصیف شد که ماهیت دوره ای آن به صورت درد شکم، سینه و گاه درد اندام ها بود[۵]. سال ها بعد یک بیماری با تب متناوب و درد شکم دوره ای که از بدو تولد در یک دختر ۱۶ ساله یپودی وجود داشت، توصیف شد[۶].

واژه تب دوره ای و بیماری هایی که تحت عنوان تب دوره ای شناخته می شوند، امروزه در علوم بالینی پزشکی جایگاه ویژه ای به خود اختصاص داده است، به صورتی که با شنیدن این واژه ذهن هر پزشکی متوجه یک یا چند بیماری خاص می گردد. ماهیت دوره ای و تب مهم ترین ویژگی این سندرم ها به شمار می رود، هرچند ممکن است علایم و نشانه های دیگری نیز در هر سندرم وجود داشته باشد.

شناخت صحیح این سندرم ها با توجه به گزارش های متعدد مبنی بر بالا بودن شیوع آنها در منطقه تا حدودی ضروری به نظر می رسد [۲و۱]. از طرفی طبقه بندی های جدیدی برای این سندرم ها صورت گرفته است [۳] که لزوم آشنایی بیشتر با این بیماری ها را می طلبد. امروزه حداقل هفت بیماری در سندرم های تب دوره ای شرح داده شده است. تب مدیرانه ای فامیلی اولین و سندرم مارشال آخرین آن می باشد.

^۱ Heberden

از دیگر سندرم های تب دوره ای می توان به سندرم Muckle-Wells اشاره نمود که الگوی فامیلی داشته و با کمیر، ناشنوایی و در نهایت آمیلوئیدوز همراه می باشد [۱۵].

^۸FCAS به صورت اتوزوم غالب به ارث می رسد و با بثورات، تب و درد مفصلی به دنبال تماس با سرما بروز می کند [۱۶].

دو سندرم دیگر در تب دوره ای وجود دارد که در دهه اخیر بیشتر توصیف شده و مورد توجه قرار گرفته است. HIDS^۹ و سندرم PFAPA^{۱۰} می باشد. HIDS با تب دوره ای، درد شکم، اسهال، ضایعات پوستی مفصلی و هیپرایمینوگلوبولینمی D در سال ۱۹۸۴ مشخص شد [۱۷].

آخرین سندرم تب دوره ای سندرم مارشال یا PFAPA است که در سال ۱۹۸۷ شرح داده شد [۱۸].

تب مدیترانه ای فامیلی (FMF)

FMF به دو نوع تقسیم می گردد، نوع I با حملات دوره ای تب و پلی سروزیت همراه است و نوع II که با آمیلوئیدوز به عنوان اولین نشانه بالینی بیماری بدون وجود سابقه تب دوره ای و پلی سروزیت مشخص می گردد [۱۹]. ژن مسئول تب مدیترانه ای فامیلی روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۶ شناسایی شده است [۲۰]. پروتئینی که توسط این ژن کد می شود به نام پایرین^{۱۱} [۲۱] یا مارنوسترین^{۱۲} [۲۲] نامیده می شود. این پروتئین اثر مهاری در فرآیند التهابی مسیر کمپلمان دارد [۲۱].

FMF بیشتر در یهودی های غیر اشکنازی، ارامنه، نژاد ترک و عرب دیده می شود. مهمترین عارضه آن که موجب مرگ و میر می شود آمیلوئیدوزیس است [۹]. به نظر می رسد بروز آمیلوئیدوز در میلت های مختلف متفاوت باشد. در نژاد ترک ۶۰٪ در

در همه این گزارش ها واژه بیماری دوره ای به کار برده شده است، ولی ریمن^۱ اولین کسی بود که واژه تب دوره ای را در سال ۱۹۴۸ به کار برد [۷].

به تدریج با افزایش گزارش ها، مشخص شد که در اغلب موارد الگوی فامیلی در بیماری وجود دارد و از طرف دیگر ریشه قومی و ملیتی بیشتر بیماران نواحی مدیترانه ای می باشد، بنابراین بیماری، تب مدیترانه ای فامیلی^۲ نامیده شد و تابلوی بالینی بیماری در گروه کثیری از بیماران شرح داده شد [۸].

حملات حاد تب که ۲۴-۴۸ ساعت طول می کشد و به صورت متناوب و نامنظم بروز می نماید، ویژگی بارز بیماری FMF بوده که با پریتونیت، پلوریت و سینوویت همراه می باشد. گاهی ضایعات جلدی شبیه باد سرخ دیده می شود. آمیلوئیدوزیس و نفروفاتی به عنوان عارضه دیررس موجب مرگ بیماران می شود [۹]. در سال ۱۹۷۴ کلشیسین درمان اصلی در FMF معرفی شد و مشخص شد که حتی از بروز آمیلوئیدوزیس نیز پیشگیری می نماید [۱۱، ۱۰].

با گذشت زمان سندرم های دیگری با ویژگی تب دوره ای توصیف شدند. تب فامیلی هایبرین^۳ در گروه بزرگی از بیماران ایرلندي با حملات تب دوره ای، میالژی، قرمزی و حتی عوارضی نظیر آمیلوئیدوزیس شناخته شد [۱۲] و با مشخص شدن نقش جیش ژنتیکی گیرنده نوع یک ژن TNF^۴ در این سندرم، امروزه تحت عنوان TRAPS^۵ شناخته می شود [۱۳].

سندرم تب دوره ای دیگر نظیر سندرم CINCA^۶ که بیماری التهابی مولتی سیستم با شروع در دوره نوزادی می باشد و به NOMID^۷ نیز معروف است، به تدریج معرفی شدند [۱۴].

¹ Reimann

² Familial Mediterranean Fever

³ Familial Hibernian Fever

⁴ Tumor Necrosis Factor

⁵ TNF Receptor Associated Periodic Syndrome

⁶ Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular

⁷ Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease

⁸ Familial Cold Autoinflammatory Syndrome

⁹ Hyper IgD Syndrome

¹⁰ Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis

¹¹ Pyrin

¹² Marenostrin

اخيراً موقفيت درمانی بيماري با داروهای بيلولويك اين فلكسي مب^۱ در يك مطالعه گزارش شده است [۲۴] که نويد گام هاي درمانی جديد در درمان FMF در بيماراني که قادر به تحمل کلشيسين نيستند مي باشد.

سندرم تب فاميلى هايبرين (TRAPS)

در اين سندرم بيماران سطح سرمي در گرديش TNFR1 پايان تري دارند [۱۳]. مدت زمان هر حمله در اين بيماران طولاني و بالاي يك هفته است. بيمار از تب همراه با ميالزى شديد و مهاجر به همراه عاليم گوارشي بارز نظير درد شكم، اسهال يا يبوست و تهوع و استفراغ شکافت دارد. دردهای مفصلي و راش های مهاجر در انتهایها شایع است، گاهی کونژنکتيفيت، پلوربيت و سردرد در بيمار وجود دارد. بيماري الگوي فاميلى و اتوزوم غالب دارد و طيف عاليم از بيماري به بيمار ديگر ممکن است متفاوت باشد. استفاده از داروهای ضدالتهابي غير استروئيدی و يا پردينيزولون تا حدودی موجب تخفيض عاليم می گردد [۲۵].

شرح حال کلاسيك يك بيمار FHF یا TRAPS به اين صورت است، بيمار خانم ۵۱ ساله اي است که از شش سالگي حملات دوره اي خود را به ياد می آورد. پدر و برادر زاده وی نيز حملات مشابه داشته اند. هر حمله با تب بالا ضایعات پوستي اريتماتو، ميالزى، آرترالزى به خصوص در دست ها و پاها، کونژنکتيفيت و گاهی درد شكم همراه است، هر حمله دو تا سه هفته طول می کشد و تقریباً هر سه ماه يك بار اتفاق می افتد. درمان هاي دارويي خيلي موثر نمي باشند.

سندرم سينكا يا نوميد (CINCA or NOMID)

يك بيماري مادرزادی نادر است که با ضایعات پوستي از دوره نوزادي، تب عودکننده، منژيت آسپتيك مزمن و عاليم مفصلي، هپاتوسپلنومگالي و گاهي بزرگي غدد لنفاوي، راش هاي عودکننده مهاجر، راش هاي اريتماتو پاپولر بدون خارش از دوره نوزادي

يهودي غير اشكنازي ۲۷٪ و در ارامنه ۱ تا ۲ درصد گزارش مي شود [۲۳].

در تجربيات ما تا امروز در دو کودک مبتلا به FMF مرگ در دهه دوم زندگی و با تابلوی سندرم نفروتیک اتفاق افتاده است [۱]. از طرفی با توجه به شیوع بالای اين عارضه در نژاد ترك [۲۳]، اثرات درمانی و پیشگیری کلشيسين در اين بيماري [۱۱، ۱۰] شناخت به موقع و درمان زودرس بيماران به خصوص در منطقه ضروري به نظر مي رسد، بنابراین توصيه می شود در هر بيمار با تابلوهای باليني حملات عود کننده تب همراه با پلوريت، سینوفيت يا پریتونیت، اریتم شبیه باد سرخ عود کننده، لایاراتومی مکرر برای شکم حاد بدون پاتوژن ز مشخص، بروز آمیلوئیدوزیس در بيمار بدون علت مشخص و يا با سابقه حملات عود کننده درمان نشده و نيز پاسخ درمانی به کلشيسين باید همیشه به فکر FMF به عنوان تشخيص محتمل بود [۹]. البته در تجربيات مؤلف تابلوهای باليني غير کلاسيك نظير تب همراه با پاروتیديت عود کننده نيز وجود دارند که در نهايیت با تشخيص FMF همراه بوده است [۲]. عاليم و نشانههای باليني بيماران در اولين تجربه مؤلف در جدول (۱) ارایه شده است [۱].

جدول ۱ عاليم باليني FMF در ۱۳ کودک مبتلا به بيماري

| تظاهرات باليني | فراوانی | تعداد | درصد |
|------------------|---------|-------|------|
| تب | | ۱۲ | ۹۲/۳ |
| درد شكم | | ۱۱ | ۸۴/۶ |
| درد سينه | | ۵ | ۳۸/۴ |
| درگيری مفصلي | | ۱۰ | ۷۶/۹ |
| ميالزى | | ۵ | ۳۸/۴ |
| کونژنکتيفيت | | ۸ | ۶۱/۵ |
| تغییر رنگ دندانی | | ۶ | ۴۶/۲ |
| پارستزی | | ۲ | ۱۵/۴ |
| علایم ادراری | | ۲ | ۱۵/۴ |
| تهوع و استفراغ | | ۱ | ۷/۷ |
| بنورات | | ۱ | ۷/۷ |

^۱ Infliximab

کمیری هستند ولی پلاک های اریتماتو، پتشی و پورپورا هم توصیف شده است. تب دوره ای، کونژنکتیویت، پلی آرترازی و تعریق شدید در هر حمله دیده می شود. مدت هر حمله کمتر از ۲۴ ساعت طول می کشد و در نهایت آمیلوویدوز اتفاق می افتد.

شرح حال کلاسیک یک بیمار FCAS به این صورت است، بیمار آفایی ۳۰ ساله است که از دوران کودکی حملات تب داشته است با فاصله زمانی کوتاه پس از در معرض قرار گرفتن با سرما چار تب و لرز با ماکول های اریتماتو و خارش دار در پوست تماس یافته می شود. با هر حمله او چار ضعف عمومی، میالزی، درد مفصلی و بی حالی می شود. خواهر، پدر و خواهرزاده بیمار مشکل مشابهی دارند. استفاده از کورتون و داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی اثرات درمانی رضایت بخشی ندارند [۱۶].

سندرم Hyper IgD

در HIDS بیماران ملیت هلنندی دارند. این سندرم برای اولین بار نیز در دو بیمار هلنندی توصیف شد. حملات تب در آن ۳-۷ روز و هر ۴-۸ هفته تکرار می شد. آدنوپاتی گردنی دو طرفه، آفت های دهانی و واژینال گاهگاهی همزمان با درد شکم، اسهال، آرترازی و آرتربیت، بثورات پوستی و سردرد تابلو بالینی این بیماران می باشد. افزایش IgD پلی کلونال (بیشتر از ۱۰۰ واحد در میلی لیتر) به عنوان یک شاخص در این بیماری می باشد، که در طول حملات و فواصل بالا است [۲۷]. البته IgD در سایر بیماری های التهابی نظیر FMF و یا TRAPS نیز ممکن است بالا باشد، امروزه با سنجش فعالیت مولومنات کیناز^۱ و پایین بودن آن بیماری تأیید می گردد [۲۸].

شرح حال کلاسیک بیمار HIDS به این صورت است، بیمار آفای ۲۵ ساله ای است که حملات دوره ای تب از پنج ماهگی دارد. حملات سه تا شش روز طول می کشد و به فواصل هر ماه تکرار می گردد. واکسیناسیون، تتروما و استرس های روانی موجب بروز حملات می

همراه است. ناشنوایی انتقالی، یووئیت و پاپیلیت اپتیک دیده می شود که باعث آسیب و اختلال بینایی می گردد. اپیفیزها بزرگ و پاتلا بر جسته می باشد. بعدها قیافه غیر طبیعی با بر جاستگی پیشانی و پل بینی فرو رفته ظاهر می گردد.

شرح حال کلاسیک دختر ۱۲ ساله CINCA به این صورت است، بیمار با پاپول های بدون خارش، قرمز و مهاجر با درد و تورم مهاجر مفاصل مراجعه نموده است. علیم تقریباً از بدو تولد وجود دارد. تب متناوب با تأخیر رشد در بیمار وجود دارد و پاتلای بیمار بر جسته و بزرگ است. حملات سردرد و افت شنوایی در بیمار با احتمال منزهیت های مکرر وجود دارد [۱۴].

سندرم موکل ولز (Muckle Wells Syndrome)

یک بیماری نادر اتوژومی غالب است و با حملات عود کننده تب، راش کمیری که با آرترازی و آرتربیت در اندام ها همراه است مشخص می گردد. علیم معمولاً از دوره کودکی شروع می شود و هر حمله ۲۴-۴۸ ساعت طول می کشد و در دراز مدت بیمار ناشنوایی پیدا می کند. عارضه جدی بیماری آمیلوویدوزیس است.

شرح حال یک بیمار MWS به این صورت است بیمار خانم ۳۴ ساله ای است که به علت راش های کمیری عود کننده که از دوره شیرخوارگی شروع شده است مراجعه می کند. بیمار کری دو طرفه نیز دارد که از ۱۰ سال پیش تشخیص داده شده است. حملات کوتاه یک تا دو روزه تب با آرترازی در زانوها و آرنج ها، درد شکم، التهاب مفصلی، میالزی، کمیر و کونژنکتیویت نیز دارد. عمه بیمار علیم مشابهی داشته که در نهایت با درگیری کلیوی فوت کرده است هیچ درمانی در بیمار موثر و مفید واقع نگردیده است [۲۶، ۱۵].

سندرم Familial Cold Autoinflammatory

FCAS یک بیماری است که از دوره شیر خوارگی شروع می شود. علیم پوستی فراگیر به دنبال تماس با سرما از ویژگی های این بیماری است. اغلب ضایعات

^۱ Mevalonate Kinase

مکرر تب، بیمار از معیارهای رشد خوبی برخوردار است.

بسیاری از این کودکان با تشخیص فارنژیت استرپتوکوکی تحت عمل تونسیلتکومی قرار می‌گیرند، ولی کلیه بررسی‌های آزمایشگاهی در این بیماران طبیعی است و نمی‌توان این حالت را به میکروارگانیسم خاصی نسبت داد. در این بیماران بررسی‌های سرولوژیک، ایمنولوژیک و هماتولوژیک کاملاً طبیعی بوده و یافته خاصی نشان نمی‌دهند. PFAPA در هر جنس، نژاد و منطقه جغرافیایی دیده می‌شود. سن شروع معمولاً زیر پنج سالگی است و تا دوران بلوغ ممکن است ادامه یابد و در نهایت خود به خود فروکش می‌کند. PFAPA هیچ عارضه‌ای به جا نمی‌گذارد. استفاده از استروییدها در روز اول تب موجب بهبود و برطرف شدن علیم در بیمار می‌گردد، بنابراین در علت یابی بیماری شاید یک فرآیند التهابی تشدید یافته به دلایل ناشناخته مطرح باشد. امروزه شش معیار در تشخیص PFAPA مطرح شده است که شامل ۱- تب دوره‌ای منظم (با شروع در زیر پنج سالگی) ۲- علیم عمومی بدون نشانه‌های تنفسی در کنار وجود حداقل یکی از علیم آفت دهانی، فارنژیت یا آدنیت گردنی در حملات تب ۳- کنار گزاردن نوتروپنی دوره‌ای ۴- بی علامت بودن فرد در فواصل حملات تب ۵- رشد خوب بیمار علیرغم تب مکرر ۶- پاسخ عالی به کورتون در شروع بیماری می‌باشد.^[۳۰]

شود. تب در کنار بزرگی غدد لنفاوی، زخم دهانی، ضایعات پوستی، آرتراژی و گاهی آرتربیت زانوی راست در بیمار وجود دارد. IgD سرم بیمار بالا و فعالیت موالونات کیناز پایین می‌باشد. بیمار در فواصل حملات سلامت کامل دارد و داروهای مختلف تأثیری در علیم بیماری ندارند.^[۲۷]

سندرم PFAPA

این سندرم براساس تجربیات ما شاید شایع ترین سندرم تب دوره‌ای در کودکان است.^[۲۹] که به صورت انحصاری در طب اطفال دیده می‌شود و خوش خیم ترین سندرم به حساب می‌آید.^[۳۰] تقریباً تمامی پزشکان اطفال و پزشکان عفونی با کودکانی مواجه می‌شوند که با شکایت تب عود کننده مراجعه می‌کنند و از سوی والدین خود همیشه مریض معرفی می‌شوند. بیماری PFAPA در این کودکان همیشه به عنوان یک تشخیص محتمل مطرح می‌گردد.^[۲۹]

دو ویژگی خاص در PFAPA وجود دارد، اولین ویژگی تب ناگهانی دوره‌ای (ممولاً چهار هفته‌ای) که ۶-۳ روز طول می‌کشد و فاقد علیم تنفسی یا سایر علیم اختصاصی است و ویژگی دوم این که بیمار در فواصل حملات کاملاً طبیعی بوده و از اشتیا، توان و انرژی کاملاً طبیعی برخوردار است و با وجود حملات

منابع

- صالح زاده فرهاد. FMF گزارش سیزده مورد در کودکان با یافته نورولوژیک جدید، هفتمنی کنگره بین المللی اطفال، تهران ۱۳۷۴، صفحه ۲۴۹.
- صالح زاده فرهاد. FMF تب مدیترانه‌ای فامیلی، چهاردهمین کنگره بین المللی اطفال، تهران ۱۳۸۱، صفحه ۱۲۲ تا ۱۲۳.
- صالح زاده فرهاد. سندرم‌های تب دوره‌ای، شانزدهمین کنگره بین المللی اطفال، تهران ۱۳۸۳، صفحه ۷۴ تا ۷۵.
- Heberden W. Commentaries on History and Care of Disease. London: 1806: 151.
- Osler W. On the visceral manifestations of erythema multiform. Am J Med Sci. 1895; 110: 629.
- Janeway TC, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. Trans Ass Am Phys. 1908; 23: 504-18.
- Reimann HA. Periodic disease. Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. JAMA. 1948; 141: 239-44.
- Heller H, Sohar E. Familial Mediterranean Fever. AMA Arch Intern Med. 1958Jul; 102(1): 50-71.

- 9- 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 Aug; 43(2): 227-53.
- 10- Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine Therapy for Familial Mediterranean Fever. A double-blind trial. *N Engl J Med.* 1974 Oct; 291(18): 934-7.
- 11- Zemer D, Pras M, Sohar E, Moda B, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med.* 1986; 314: 1001-5.
- 12- Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghill PJ. Familial Hibernian Fever. *Q J Med.* 1982; 204(51): 469-80.
- 13- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999 Apr; 97(1): 133-44.
- 14- Prieur AM, Griscelli C, Lambert F, Truckenbrodt H, Gugenheim MA, Lover DJ, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol.* 1987; 66: 57-68.
- 15- Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med.* 1962 Apr; 31: 235-48.
- 16- Hoffman HM, Wanderer AA. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Oct; 108(4): 615-20.
- 17- Van de Meer JW, Vossen JM, Radl J, Van Nieuwkoop JA, Meyer CJ, Lobatto S, et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet.* 1984; 1(8386): 1087-90.
- 18- Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987 Jan; 110(1): 43-6.
- 19- Heller H, Missmahl HP, Sohar E, Gafni J. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever: an independent genetically determined characteristic. *Arch Intern Med.* 1961 Apr; 107: 539-50.
- 20- Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow JE JR, Prosen L. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Eng J Med.* 1992 Jan; 326(23): 1509-13.
- 21- The international FMF consortium ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause Familial Mediterranean Fever. *Cell.* 1997; 90: 797-807.
- 22- A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. The French FMF consortium. *Nat Genet.* 1997 Sep; 17(1): 25-31.
- 23- Pras M, Bronshpigel N, Zemer D, Gafni J. Variable incidence of amyloidosis in Familial Mediterranean Fever among different ethnic groups. *Johns Hopkins Med J.* 1982 Jan; 150(1): 22-6.
- 24- Metyas S, Arckfeld DG, Forrester DM. Infliximab Treatment of Familial Mediterranean Fever and its effect on secondary AA Amyloidosis. *J Clin Reheumatol.* 2004 Jun; 10(3): 134-7.
- 25- McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14 years follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc.* 1997 Sep; 72(9): 806-17.
- 26- Cuisset L, Drenth JP, Berthelot JM, Mayrier A, Vaudour G, Watts RA, et al. Genetic linkage of the Muckle-Wells Syndrome to chromosome 1 q 44. *Am J Hum Genet.* 1999 Oct; 65(4): 1054-9.
- 27- Drenth JP, Hoagsma CJ, Van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine.* 1994 May; 73(3): 133-44.
- 28- Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, Van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet.* 1999 Jan; 22(2): 175-7.
- ۲۹- صالح زاده فرهاد. سندروم تب دوره ای جدید PFAPA در اطفال، سیزدهمین کنگره بین المللی اطفال، تهران، ۱۳۸۰.
- صفحه ۱۹۱ تا ۱۹۲
- 30- Thomas KT, Feder HM, Lawston AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatric.* 1999 Jul; 135(1): 15-21.