

## سندرم های تب دوره ای

دکتر فرهاد صالح زاده

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

### 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 علائم 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 مدیترانه ای فامیلی FMF می باشد و آخرین آن سندرم PFAPA است. سندرم های دیگر هیپر IgD، FCAS، Muckle-Wells، CINCA و TRAPS هستند.

**واژه های کلیدی:** سندرم های تب دوره ای، تب مدیترانه ای فامیلی، سندرم CINCA، FCAS، TRAPS، سندرم Muckle-Wells

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

### مقدمه

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 علائم 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 [۱ و ۲]. 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 مدیترانه ای فامیلی اولین و سندرم مارشال آخرین آن می باشد.

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 التهابی آنها وجود ندارد. در مراجعه به متون پزشکی، اولین توصیف از بیماری دوره ای توسط هبردن<sup>۱</sup> 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 یهودی وجود داشت، توصیف شد [۶].

<sup>۱</sup> Heberden

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

FCAS<sup>۸</sup> به صورت اتوزوم غالب به ارث می رسد و با بقورات، 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<sup>۹</sup> و سندرم PFAPA<sup>۱۰</sup> 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<sup>۱۱</sup> [۲۱] یا مارنوسترین<sup>۱۲</sup> [۲۲] نامیده می شود. این پروتئین اثر مهاری در فرآیند التهابی مسیر کمپلمان دارد [۲۱].

FMF بیشتر در یهودی های غیر اشکنازی، ارمنه، نژاد ترک و عرب دیده می شود. مهمترین عارضه آن که موجب مرگ و میر می شود آمیلوئیدوز است [۹]. به نظر می رسد بروز آمیلوئیدوز در ملیت 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<sup>۱</sup> 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<sup>۲</sup> نامیده شد و تابلوی بالینی بیماری در گروه کثیری از بیماران شرح داده شد [۸].

حملات حاد تب که ۴۸-۲۴ ساعت طول می کشد و به صورت متناوب و نامنظم بروز می نماید. ویژگی بارز بیماری FMF بوده که با پرتونیت، پلوریت و سینوویت همراه می باشد. گاهی ضایعات جلدی شبیه باد سرخ دیده می شود. آمیلوئیدوزیس و نفروپاتی 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 هایبرنین<sup>۳</sup> در گروه بزرگی از بیماران ایرلندی با حملات تب دوره ای، میالژی، قرمزی و حتی عوارضی نظیر آمیلوئیدوزیس شناخته شد [۱۲] و با مشخص شدن نقش جهش ژنتیکی گیرنده نوع یک ژن TNF<sup>۴</sup> در این سندرم، امروزه تحت عنوان TRAPS<sup>۵</sup> شناخته می شود [۱۳].

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

<sup>1</sup> Reimann

<sup>2</sup> Familial Mediterranean Fever

<sup>3</sup> Familial Hibernian Fever

<sup>4</sup> Tumor Necrosis Factor

<sup>5</sup> TNF Receptor Associated Periodic Syndrome

<sup>6</sup> Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular

<sup>7</sup> Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease

<sup>8</sup> Familial Cold Autoinflammatory Syndrome

<sup>9</sup> Hyper IgD Syndrome

<sup>10</sup> Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis

<sup>11</sup> Pyrin

<sup>12</sup> Marenosttrin

یهودی غیر اشکنازی ۲۷٪ و در ارامنه ۱ تا ۲ درصد گزارش می شود [۲۳].

در تجربیات 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 این عارضه در نژاد ترک [۲۳]، اثرات درمانی و پیشگیری کلشیسین در این بیماری [۱۱،۱۰] شناخت به موقع و درمان زودرس بیماران به خصوص در منطقه ضروری به نظر می رسد، بنابراین توصیه می شود در هر بیمار با تابلوهای بالینی حملات عود کننده تب همراه با پلوریت، سینوویت یا پریتونیت، اریتم شبیه باد سرخ عود کننده، لاپاراتومی مکرر برای شکم حاد بدون پاتوژنز مشخص، بروز آمیلوئیدوزیس در بیمار بدون علت مشخص و یا با سابقه حملات عود کننده درمان نشده و نیز پاسخ درمانی به کلشیسین باید همیشه به فکر FMF به عنوان تشخیص محتمل بود [۹]. البته در تجربیات مؤلف تابلوهای بالینی غیر کلاسیک نظیر تب همراه با پاروتیدیت عود کننده نیز وجود دارند که در نهایت با تشخیص FMF همراه بوده است [۲]. علایم و نشانه‌های بالینی بیماران در اولین تجربه مؤلف در جدول (۱) ارایه شده است [۱].

جدول ۱. علایم بالینی FMF در ۱۳ کودک مبتلا به بیماری

تظاهرات بالینی	فراوانی	
	تعداد	درصد
تب	۱۲	۹۲/۳
درد شکم	۱۱	۸۴/۶
درد سینه	۵	۳۸/۴
درگیری مفصلی	۱۰	۷۶/۹
میالژی	۵	۳۸/۴
کونژنکتیویت	۸	۶۱/۵
تغییر رنگ دندانی	۶	۴۶/۲
پارستزی	۲	۱۵/۴
علایم ادراری	۲	۱۵/۴
تهوع و استفراغ	۱	۷/۷
بثورات	۱	۷/۷

اخیراً موفقیت درمانی بیماری با داروهای بیولوژیک این فلکسی مب<sup>۱</sup> در یک مطالعه گزارش شده است [۲۴] که نوید گام‌های درمانی جدید در درمان FMF در بیمارانی که قادر به تحمل کلشیسین نیستند می باشد.

### سندرم تب فامیلی هایپرین (TRAPS)

در این سندرم بیماران سطح سرمی در گردش TNFR1 پایین تری دارند [۱۳]. مدت زمان هر حمله در این بیماران طولانی و بالای یک هفته است. بیمار از تب همراه با میالژی شدید و مهاجر به همراه علایم گوارشی بارز نظیر درد شکم، اسهال یا یبوست و تهوع و استفراغ شکایت دارد. دردهای مفصلی و راش‌های مهاجر در انتهاها شایع است، گاهی کونژنکتیویت، پلوریت و سردرد در بیمار وجود دارد. بیماری الگوی فامیلی و اتوزوم غالب دارد و طیف علایم از بیماری به بیمار دیگر ممکن است متفاوت باشد. استفاده از داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی و یا پردنیزولون تا حدودی موجب تخفیف علایم می گردد [۲۵].

شرح حال کلاسیک یک بیمار FHF یا TRAPS به این صورت است، بیمار خانم ۵۱ ساله ای است که از شش سالگی حملات دوره ای خود را به یاد می آورد. پدر و برادر زاده وی نیز حملات مشابه داشته اند. هر حمله با تب بالا، ضایعات پوستی اریتماتو، میالژی، آرترالژی به خصوص در دست‌ها و پاها، کونژنکتیویت و گاهی درد شکم همراه است، هر حمله دو تا سه هفته طول می کشد و تقریباً هر سه ماه یک بار اتفاق می افتد. درمان‌های دارویی خیلی موثر نمی باشند.

### سندرم سینکا یا نومید (CINCA or NOMID)

یک بیماری مادرزادی نادر است که با ضایعات پوستی از دوره نوزادی، تب عودکننده، مننژیت آسپتیک مزمن و علایم مفصلی، هپاتواسپلنومگالی و گاهی بزرگی غدد لنفاوی، راش‌های عودکننده مهاجر، راش‌های اریتماتو پاپولر بدون خارش از دوره نوزادی

<sup>1</sup> Infliximab

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

شرح حال کلاسیک یک بیمار FCAS به این صورت است، بیمار آقای ۳۰ ساله است که از دوران کودکی حملات تب داشته است با فاصله زمانی کوتاه پس از در معرض قرار گرفتن با سرما دچار تب و لرز با ماکول های اریتماتو و خارش دار در پوست تماس یافته می شود. با هر حمله او دچار ضعف عمومی، میالژی، 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 هلندی دارند. این سندرم برای اولین بار نیز در دو بیمار هلندی توصیف شد. حملات تب در آن ۷-۳ روز و هر ۸-۴ هفته تکرار می شد. آدنوپاتی گردنی دو طرفه، آفت های دهانی و واژینال گاهگاهی همزمان با درد شکم، اسهال، آرترالژی و آرتریت، 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 مولونات کیناز<sup>۱</sup> و پایین بودن آن بیماری تأیید می گردد [۲۸].

شرح حال کلاسیک بیمار HIDS به این صورت است، بیمار آقای 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، تروما 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 برجسته می باشد. بعدها قیافه غیر طبیعی با برجستگی 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 مفصل مراجعه نموده است. علایم تقریباً از بدو تولد وجود دارد. تب متناوب با تأخیر رشد در بیمار وجود دارد و پاتلای بیمار برجسته و بزرگ است. حملات سردرد و افت شنوایی در بیمار با احتمال مننژیت های مکرر وجود دارد [۱۴].

### سندرم موکل ولز (Muckle Wells Syndrome)

یک بیماری نادر اتوزومی غالب است و با حملات عود کننده تب، راش کهبری که با آرترالژی و آرتریت در اندام ها همراه است مشخص می گردد. علایم معمولاً از دوره کودکی شروع می شود و هر حمله ۴۸-۲۴ ساعت طول می کشد و در دراز مدت بیمار ناشنوایی پیدا می کند. عارضه جدی بیماری آمیلوییدوزیس است.

شرح حال یک بیمار MWS به این صورت است بیمار خانم ۳۴ ساله ای است که به علت راش های کهبری 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 آرترالژی در زانوها و آرنج ها، درد شکم، التهاب مفصلی، میالژی، کهپر و کونژنکتیویت نیز دارد. عمه بیمار علایم 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. علایم پوستی فراگیر به دنبال تماس با سرما از ویژگی های این بیماری است. اغلب ضایعات

<sup>1</sup> Mevalonate Kinase

مکرر تب، بیمار از معیارهای رشد خوبی برخوردار است.

بسیاری از این کودکان با تشخیص فارنژیت استرپتوکوکی تحت عمل تونسیلتکومی قرار می گیرند، ولی کلیه بررسی های آزمایشگاهی در این بیماران طبیعی است و نمی توان این حالت را به میکروارگانیزم خاصی نسبت داد. در این بیماران بررسی های سرولوژیک، ایمنولوژیک و هماتولوژیک کاملاً طبیعی بوده و یافته خاصی نشان نمی دهند. PFAPA در هر جنس، نژاد و منطقه جغرافیایی دیده می شود. سن شروع معمولاً زیر پنج سالگی است و تا دوران بلوغ ممکن است ادامه یابد و در نهایت خود به خود فروکش می کند. PFAPA هیچ عارضه ای به جا نمی گذارد. استفاده از استروئیدها در روز اول تب موجب بهبود و برطرف شدن علائم در بیمار می گردد. 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 دوره ای منظم (با شروع در زیر پنج سالگی) ۲- علائم عمومی بدون نشانه های تنفسی در کنار وجود حداقل یکی از علائم آفت دهانی، فارنژیت یا آدنیت گردنی در حملات تب ۳- کنار گزاردن نوتروپنی دوره ای ۴- بی علامت بودن فرد در فواصل حملات تب ۵- رشد خوب بیمار علیرغم تب مکرر ۶- پاسخ عالی به کورتون در شروع بیماری می باشد [۳۰].

شود. تب در کنار بزرگی غدد لنفاوی، زخم دهانی، ضایعات پوستی، آرترالژی و گاهی آرتریت زانوئید راست در بیمار وجود دارد. IgD سرم بیمار بالا و فعالیت مولونات کیناز پایین می باشد. بیمار در فواصل حملات سلامت کامل دارد و داروهای مختلف تأثیری در علائم بیماری ندارند [۲۷].

### سندرم PFAPA

این سندرم براساس تجربیات ما شاید شایع ترین سندرم تب دوره ای در کودکان است [۲۹] که به صورت انحصاری در طب اطفال دیده می شود و خوش خیم ترین سندرم به حساب می آید [۳۰]. تقریباً تمامی پزشکان اطفال و پزشکان عفونی با کودکانی مواجه می شوند که با شکایت تب عود کننده مراجعه می کنند و از سوی والدین خود همیشه مریض معرفی می شوند. بیماری PFAPA در این کودکان همیشه به عنوان یک تشخیص محتمل مطرح می گردد [۲۹].

دو ویژگی خاص در PFAPA وجود دارد، اولین ویژگی تب ناگهانی دوره ای (معمولاً چهار هفته ای) که ۳-۶ روز طول می کشد و فاقد علائم تنفسی یا سایر علائم اختصاصی است و ویژگی دوم این که بیمار در فواصل حملات کاملاً طبیعی بوده و از اشتها، توان و انرژی کاملاً طبیعی برخوردار است و با وجود حملات

### منابع

- ۱- صالح زاده فرهاد. FMF گزارش سیزده مورد در کودکان با یافته نورولوژیک جدید، هفتمین کنگره بین المللی اطفال، تهران ۱۳۷۴، صفحه ۲۴۹.
- ۲- صالح زاده فرهاد. FMF تب مدیترانه ای فامیلی، چهاردهمین کنگره بین المللی اطفال، تهران ۱۳۸۱، صفحه ۱۲۲ تا ۱۲۳.
- ۳- صالح زاده فرهاد. سندرم های تب دوره ای، شانزدهمین کنگره بین المللی اطفال، تهران ۱۳۸۳، صفحه ۷۴ تا ۷۵.
- 4- Heberden W. Commentaries on History and Care of Disease. London: 1806: 151.
- 5- Osler W. On the visceral manifestations of erythema multiform. Am J Med Sci. 1895; 110: 629.
- 6- 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.
- 7- Reimann HA. Periodic disease. Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. JAMA. 1948; 141: 239-44.
- 8- 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.* 1967Aug; 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.* 1974Oct; 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, Aksentjevich 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.* 2001Oct; 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, Lawto AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous. Stomatitis. *J Pediatr.* 1987Jan; 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.* 1961Apr; 107: 539-50.
- 20- Pras E, Aksentjevich 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.* 1992Jan; 326(23): 1509-13.
- 21- The international FMF consrtium 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.* 1997Sep; 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.* 1982Jan; 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 Rheumatol.* 2004 Jun; 10(3): 134-7.
- 25- Mc Dermott 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.* 1997Sep; 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.* 1999Oct; 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.* 1994May; 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. سندرم 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.* 1999Jul; 135(1): 15-21.