

**ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ
ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ****Οικογενής μεσογειακός πυρετός
σε κορίτσι ηλικίας 2 ετών**

**Σ. Καρκέλης
Ε. Λυκοπούλου
Δ. Λαζοπούλου**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο οικογενής μεσογειακός πυρετός (Familial Mediterranean Fever - FMF) είναι κληρονομικό νόσημα, που χαρακτηρίζεται, κυρίως, από μικρής διάρκειας επαναλαμβανόμενα εμπύρετα επεισόδια.

Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς 2 ετών στην οποία διεγνώσθη οικογενής μεσογειακός πυρετός. Η ασθενής προσεκομίσθη λόγω υποτροπιάζοντων εμπυρέτων με συνοδό κοιλιακό άλγος.

Το περιστατικό παρουσιάζει ενδιαφέρον διότι ο οικογενής μεσογειακός πυρετός αποτελεί γενετικό νόσημα με αρκετά μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στο μεσογειακό χώρο από ό,τι εθεωρείτο παλαιότερα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η διάγνωση της νόσου μπορεί να διαλάβει για αρκετό διάστημα από την αρχική εκδήλωση των συμπτωμάτων. Η αιτιοπαθογένεια της νόσου και η αντιμετώπισή της συζητούνται στο κείμενο. (**Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2008, 55(2):157-161**)

Λέξεις ευρετηριασμού: υποτροπιάζοντα εμπύρετα, οικογενής μεσογειακός πυρετός, ρύθμιση φλεγμονής, γονίδιο MEFV, κολχικίνη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο οικογενής μεσογειακός πυρετός είναι γενετικό νόσημα που οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο MEFV. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί την πρωτεΐνη πυρίνη-μαρενοστρίνη, η οποία δρα στα λευκά αιμοσφαίρια ως ενδοπυρηνικός ρυθμιστής της φλεγμονής.

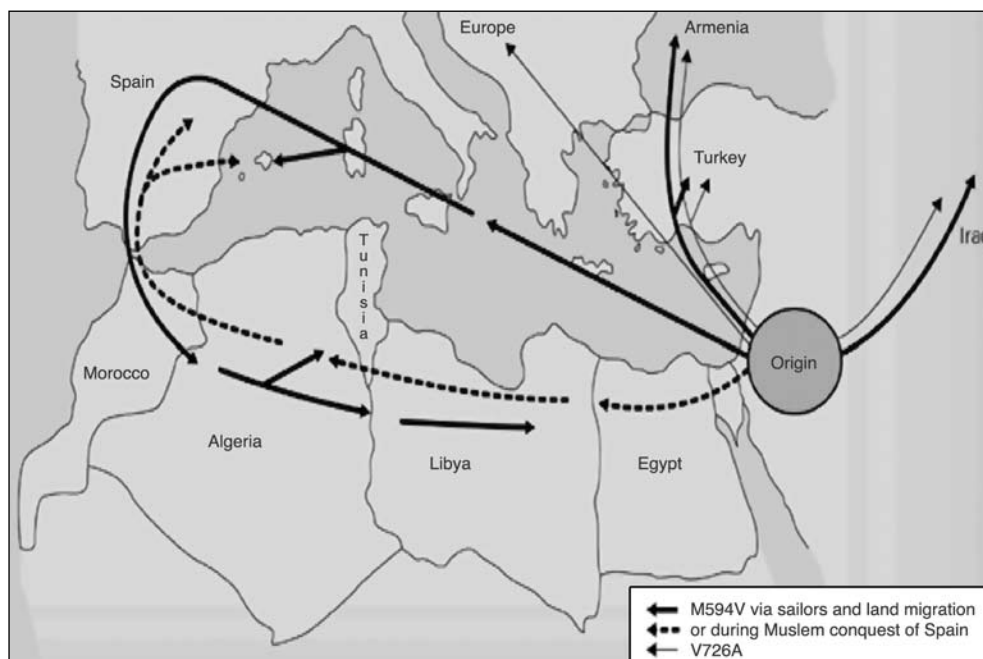
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Κορίτσι ηλικίας 2 ετών εισήχθη στην κλινική μας προς διερεύνηση επαναλαμβανόμενων εμπυρέτων επεισοδίων. Η παρούσα νόσος αρχίζει έξι μήνες πριν την εισαγωγή του, με την εμφάνιση πυρετού περίπου κάθε 3-4 ημέρες. Η διάρκεια του εμπυρέτου ήταν περίπου 24 ώρες, με ταχεία άνοδο του πυρετού έως 40°C και βαθμιαία πτώση. Στα περισσότερα επεισόδια συνυπήρχε κοιλιακό άλγος, συνήθως ήπιο κωλικοειδές με μικρή διάρκεια. Κατά τη διάρκεια

Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου
Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία
Σοφία»

Παρουσιάστηκε στο αμφιθέατρο του
κολλεγίου Αθηνών στο πλαίσιο της 40^{ης}
Θεραπευτικής Ενημέρωσης 2007

Υποβλήθηκε: 28/01/08



ΣΧΗΜΑ 1.

των εμπυρέτων η γενική κατάσταση του παιδιού ήταν άριστη, ενώ από την παιδιατρική εξέταση δεν ανευρίσκeto εστία λοίμωξης.

Πρόκειται για το μοναδικό παιδί φαινοτυπικά υγιών γονέων (ο πατέρας ηλικίας 39 ετών και η μητέρα ηλικίας 36 ετών) που γεννήθηκε με φυσιολογικό τοκετό μετά από τελειόμηνη κύηση, με βάρος γέννησης 2.650 γρ. Η περιγεννητική περίοδος ήταν φυσιολογική και η ψυχοκινητική εξέλιξη σύμφωνη με την ηλικία του. Το κληρονομικό ιστορικό αναφέρεται ελεύθερο. Από το ατομικό ιστορικό αναφέρονται δύο νοσηλίες: σε ηλικία 40 ημερών λόγω κενώσεων με πρόσμιξη αίματος, που αποδόθηκε σε ραγάδα δακτυλίου και σε ηλικία 15 μηνών, λόγω επεισοδίου απλών πυρετικών σπασμών.

Από την αντικειμενική εξέταση δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα. Η μητέρα αναφέρει στασιμότητα βάρους κατά το τελευταίο εξάμηνο.

Τα σωματομετρικά μεγέθη του παιδιού στην εισαγωγή του ήταν: Β.Σ. 12 κιλά (50-75η Ε.Θ.), Μ.Σ. 87cm (50-75η Ε.Θ.), Π.Κ. 49 cm (75η Ε.Θ.).

Με βάση το ιστορικό και την κλινική εικόνα η διαφορική διάγνωση έγινε μεταξύ των εξής νοσημάτων:

1. συστηματικού ερυθματώδη λύκου
2. συνδρόμου TRAPS
3. συνδρόμου Muckle-Wells
4. συνδρόμου υπερ-IgD-σφαιριναιμίας
5. οικογενή μεσογειακού πυρετού

Γρήγορα αποκλείστηκαν οι τέσσερις πρώτες περιπτώσεις:

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος αποκλείστηκε λόγω του ιστορικού και της απουσίας συμβατών εργαστηριακών ευρημάτων.

Το σύνδρομο TRAPS (Tumor necrosis factor receptor (TNFR1) associated periodic syndrome) ή ευρύτερα γνωστό ως Hibernian fever χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα εμπύρετα που διαρκούν μία ή περισσότερες εβδομάδες, ορογονίτιδα, μυαλγίες, εξάνθημα. Το σύνδρομο Muckle-Wells χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα εμπύρετα, κνίδωση, αρθρίτιδα και βαρηκοΐα. Και τα δύο αυτά σύνδρομα κληρονομούνται με τον επικρατούντα αυτοσωματικό τύπο και τα υπεύθυνα γονίδια έχουν εντοπισθεί στα χρωμοσώματα 12 και 1 αντίστοιχα.

Η IgD υπερσφαιριναιμία χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα εμπύρετα που διαρκούν αρκετές ημέρες, λεμφαδενίτιδα, εξάνθημα, συμμετρική αρθρίτιδα και πολύ αυξημένες τιμές IgD ορού.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο εισαγωγής:

- Γεν. αίματος και ο συνήθης βιοχημικός έλεγχος ήταν φυσιολογικά
- TKE: 95 mm/1h ώρα - CRP: 160 mg/l
- Streptest: (-)
- α/α θώρακα: (-)
- γενική ούρων: κφ, κ/α ούρων: (-)
- U/S κοιλίας: κφ
- ιολογικός έλεγχος EBV-CMV: (-)

- ανοσοσφαιρίνες: κφ, αυτοαντισώματα:(-), markers HAV:(-), HBV:(-), HCV:(-), HIV:(-), C3-C4-C5:κφ, screening αιμόστασης με αυξημένο ινωδογόνο, β2-μικροσφαιρίνη αίματος και ούρων:κφ.

Για τη διάγνωση του FMF εστάλη αμυλοειδές Α του ορού (βιοχημικό εργαστήριο Νοσ. Παιδων «Αγία Σοφία», μέτρηση με τη μέθοδο της νεφελομετρίας) και μοριακός έλεγχος για την ανίχνευση μεταλλάξεων στο MEFV (ερευνητικό εργαστήριο μοριακού ελέγχου γενετικών νοσημάτων, Α΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Λαϊκό», με μέθοδο DNA ανάλυσης). Το αμυλοειδές ευρέθη αυξημένο (25 mg/l με Φ.Τ.<6) και ο μοριακός έλεγχος ήταν θετικός για δύο από τις κύριες μεταλλάξεις, τις M694V και V726A (δηλαδή η ασθενής ήταν διπλός ετεροζυγώτης).

Με βάση τα παραπάνω στην ασθενή μας ετέθη η διάγνωση του οικογενούς μεσογειακού πυρετού.

Εξήλθε από την κλινική με οδηγίες να λαμβάνει κολικίνη σε δόση 0,25 mg δύο φορές ημερησίως και να παρακολουθείται κλινικά και εργαστηριακά κάθε μήνα. Η μέχρι τώρα κλινική της ανταπόκριση στη θεραπεία, όπως και η εργαστηριακή της εικόνα είναι άριστη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο οικογενής μεσογειακός πυρετός (FMF) είναι ένα κληρονομικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από μικρής διάρκειας επαναλαμβανόμενα εμπύρετα, που συχνά συνοδεύονται και από ορογονίτιδα. Μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο με άλλοτε άλλη διεισδυτικότητα και ποικίλη ετερογένεια. Είναι περισσότερο συχνό μεταξύ των ατόμων εβραϊκής, αρμενικής, τουρκικής και αραβικής καταγωγής. Το γονίδιο που ευθύνεται για τον FMF (που ονομάστηκε MEFV) ανακαλύφθηκε μόλις το 1997 και βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 16, κωδικοποιεί δε μια πρωτεΐνη 781 αμινοξέων που ονομάστηκε πυρίνη-μαρενοστρίνη. Η πυρίνη είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται στα ώριμα πολυμορφοπύρρηνα, αλλά δεν είναι γνωστή η ακριβής λειτουργία της. Η πρωτεΐνη αυτή μπορεί να λειτουργεί ως αναστολέας ενός χημειοτακτικού παράγοντα του πυρετού (chemotactic fever – C5a) ή ίσως της ιντερλευκίνης 8 (IL - 8). Τα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα πυρίνης έχουν την ικανότητα να αδρανοποιούν τον προαναφερόμενο χημειοτακτικό παράγοντα, όταν αυτός παράγεται σε ανταπόκριση μιας φλεγμονώδους διέγερσης. Οι πάσχοντες, όμως, από FMF δεν έχουν αυτή την ικανότητα με αποτέλεσμα να μη μπορούν να αναστείλουν τη

δραστηριότητα του χημειοτακτικού παράγοντα και την επέλευση των επεισοδίων της φλεγμονής (με συνοδό πυρετό) στο περιτόναιο, στον υπεζωκότα και στις αρθρώσεις, δηλαδή η πυρίνη δρα ως ενδοπυρηνικός ρυθμιστής της φλεγμονής. Πιθανώς αυτά τα φλεγμονώδη επεισόδια να οδηγούν σε περίσσεια παραγωγής αμυλοειδούς Α (SAA) κατά την οξεία φάση με επακόλουθη την εναπόθεση του στους νεφρούς.

Ο οικογενής μεσογειακός πυρετός πρωτοπεριγράφηκε το 1945 είναι, όμως, ένα πολύ παλιό νόσημα και οι υπεύθυνες μεταλλάξεις υπολογίζεται ότι εμφανίστηκαν κατά τα Βιβλικά έτη.

Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 90 μεταλλάξεις του MEFV, συχνότερες, όμως, είναι η V726A, η M694V και η M680I που ανιχνεύονται περίπου στο 85% των πασχόντων από FMF. Ασθενείς που είναι ομόζυγοι για μία ή περισσότερες από αυτές τις μεταλλάξεις έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν βαρύτερες κλινικές εκδηλώσεις και έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση.

Η νόσος εμφανίζεται συνήθως στην παιδική ή στην εφηβική ηλικία (65% των περιπτώσεων σε ηλικία <10 ετών και 90% των περιπτώσεων σε ηλικία <20 ετών). Η τυπική εκδήλωση της νόσου αφορά σε επαναλαμβανόμενα εμπύρετα επεισόδια μικρής διάρκειας, συνήθως ένα μέχρι και τρία 24ωρα, με συνοδό έντονο άλγος λόγω ορογονίτιδας σε μία ή περισσότερες περιοχές, συνήθως όμως στην κοιλιακή χώρα. Έτσι, ο ασθενής που πάσχει από FMF μπορεί να εμφανίσει περιτονίτιδα (σε ποσοστό >95%), πλευρίτιδα, αρθρίτιδα, περικαρδίτιδα. Άλλες σπανιότερες εκδηλώσεις της νόσου είναι ερυσιπελατοειδές εξάνθημα των κάτω άκρων, ορχίτιδα, μυαλγία, οζώδης πολυαρτηρίτιδα και πορφύρα τύπου Henoch-Sch nlein, ωθηκίτιδα και σαλπινγίτιδα στις γυναίκες με πιθανή επακόλουθη υπογονιμότητα ή και στειρότητα.

Τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα στην οξεία φάση της νόσου αφορούν στην άνοδο όλων των δεικτών οξείας φλεγμονής. Έτσι, παρατηρείται λευκοκυττάρωση με επικράτηση των ουδετεροφίλων, αύξηση της ΤΚΕ που μπορεί να είναι τριψήφια, μεγάλη άνοδος της CRP, αυξημένα επίπεδα β2-μικροσφαιρίνης, ινωδογόνου και αμυλοειδούς Α του ορού.

Η διάγνωση της νόσου γίνεται σήμερα με την εφαρμογή μεθόδων γενετικού ελέγχου για την ανίχνευση μεταλλάξεων στο MEFV. Στην περίπτωση ύπαρξης μεταλλάξεων που δεν έχουν ταυτοποιηθεί, η διάγνωση μπορεί να γίνει με βάση κλινικά κριτήρια που διακρίνονται σε μείζονα (επαναλαμβανόμενα εμπύρετα, διαλείπουσα ορογονίτιδα, απουσία άλλου

αιτίου) και ελάσσονα (αμυλοείδωση, θετικό οικογενειακό ιστορικό, μεσογειακή καταγωγή, ύφεση με τη χρήση κολχικίνης). Η κύρια επιπλοκή της νόσου είναι η εμφάνιση αμυλοείδωσης, κυρίως των νεφρών, αλλά και του σπλήνα, του ήπατος και του εντέρου.

Η θεραπεία της νόσου στοχεύει στη συμπτωματική ανακούφιση από τις οξείες προσβολές αφενός και αφετέρου στην προφύλαξη από την εμφάνιση αμυλοείδωσης. Χορηγείται κολχικίνη (που εισήχθη εμπειρικά το 1972 από το Goldfinger) σε δοσολογία 0,25-1 mg δύο φορές την ημέρα. Η δράση της κολχικίνης αφορά στη μείωση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των ουδετεροφίλων, λόγω της σύνδεσής της με την τουμποουλίνη και άλλες ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες.

Η κολχικίνη επιτυγχάνει υψηλές συγκεντρώσεις στα ουδετερόφιλα, λόγω ανεπάρκειας μιας ειδικής αντλίας Ρ-γλυκοπρωτεΐνης στις μεμβράνες αυτών των κυττάρων. Η υψηλή συγκέντρωση της κολχικίνης στα ώριμα ουδετερόφιλα (στα οποία εκφράζεται αποκλειστικά η πυρίνη-μαρενοστρίνη), πιθανώς να ασκεί μία αγωνιστική δράση σε αυτή την πρωτεΐνη. Επίσης, η κολχικίνη δρα στο σύστημα των μικροσωληνίσκων του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (περιορίζοντας τη χημειοτακτική και φαγοκυτταρική τους δράση).

Η κολχικίνη στη δοσολογία που χρησιμοποιείται για τον οικογενή μεσογειακό πυρετό είναι ένα πολύ καλά ανεκτό φάρμακο. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να προκληθούν γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος), αιματολογικές διαταραχές (απλαστική αναιμία, ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοκυτοπενία), περιφερική νευρίτιδα, αλωπεκία, αναστρέψιμη αζωοσπερμία, ηπατική δυσλειτουργία (με αύξηση των ALT, AST και ALP).

Θα πρέπει, επίσης, να σημειωθεί ότι υπάρχει και ο φαινότυπος ΙΙ της νόσου που αφορά, κυρίως, σε ενήλικες και που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση νεφρικής αμυλοείδωσης και την απουσία της κλασικής συμπτωματολογίας των υποτροπιάζοντων επιπλοκών.

Συμπερασματικά, ο οικογενής μεσογειακός πυρετός είναι γενετικό νόσημα που αφορά σε διαταραχή του μηχανισμού φλεγμονής, ενώ η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση έχουν κεφαλαιώδη σημασία για την πρόληψη επιπλοκών, όπως η νεφρική αμυλοείδωση.

Familial Mediterranean fever in a 2 year-old girl

S. Karkelis, E. Lykopoulou, D. Lazopoulou
(*Ann Clin Paediatr* 2008, 55(2):157-161)

The familial Mediterranean fever is a hereditary disease, characterized by short-term recurrent febrile episodes that might come with polyserositis. The disease is caused by mutations in the MEFV gene, which is located on the short arm of chromosome 16 and encodes a 781 aminoacid protein called pyrin-marennostin. This protein is expressed only in the cytoplasm of the mature neutrophils and appears to act as intranuclear regulator of peptide synthesis associated with inflammation. The main complication of the disease is the occurrence of amyloid nephropathy, while treatment is achieved by colchicine therapy. In this case report we describe a 2 year-old girl with recurrent febrile episodes, in which familial Mediterranean fever was diagnosed and colchicine therapy was administered with excellent response.

Key words: recurrent febrile episodes, Familial Mediterranean Fever, inflammation regulation, gene MEFV, colchicine.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in Familial Mediterranean Fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14:477-98.
2. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat. Genet.* 1997; 17:25-31.
3. 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.
4. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945; 23:1-21.
5. Reiman HA. Periodic disease. Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *J Am Med Assoc* 1948; 136:239-44.
6. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351:659-64.
7. Ben-Chetrit E, Berkun Y, Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A. The outcome of pregnancy in the wives of men with familial Mediterranean fever treated with colchicine. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 549-52.
8. Lidar M, Kedem R, Mor AI. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2005; 32:859-62.
9. Livneh A, Langevitz P, Zemer D. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1879-85.

10. *Livneh A, Langevitz P, Zemer D.* The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26:612-27
11. *Majeed HA, El-Khateeb M, El-Shanti H.* The spectrum of familial Mediterranean fever gene mutations in Arabs: report of a large series. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34:813-8
12. *Meyerhoff J.* Familial Mediterranean fever: report of a large family, review of the literature, and discussion of the frequency of amyloidosis. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59:66-77
13. *Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y.* 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; 77:268-97
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; 43:227-53
15. *Tunca M, Akar S, Onen F.* Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:1-11
16. *Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD.* Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet.* 1989; 34:168-72.
17. *Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M.* Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet.* 1995; 55:311-4.
18. *Heller H, Sohar E, Sherf L.* Familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med.* 1958; 102:50-71.
19. *Matzner Y.* Biologic and clinical advances in familial Mediterranean fever. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1995; 18:197-205.
20. *Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al.* A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1974; 291:932-4.
21. *Dinareello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW.* Colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med.* 1974; 291:934-7.
22. *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; 314:1001-5.
23. *Matzner Y, Brzezinski A.* C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1984; 311:287-90.
24. *Matzner Y, Partridge RE, Levy M, Babior BM.* Diminished activity of a chemotactic inhibitor in synovial fluids from patients with familial Mediterranean fever. *Blood.* 1984; 63:629-33.
25. *Matzner Y, Ayeshe S, Hochner-Celniker D, Ackerman Z, Ferne M.* Proposed mechanism of the inflammatory attacks in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med.* 1990; 150:1289-91.
26. 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.
27. A candidate gene for familial Mediterranean fever. The French FMF Consortium. *Nat Genet.* 1997; 17:25-31.
28. Clinical molecular genetics. Amplification Refractory Mutation System (ARMS) analysis of point mutations. In: Dracopoli NC, Haines JL, Korf BR, et al, eds. *Current Protocols in Human Genetics.* New York: J Wiley; 1995; 9.8.1-9.8.12.
29. *Ferrie RM, Schwarz MJ, Robertson NH, Vaudin S, Super M, Malone G, et al.* Development, multiplexing, and application of ARMS tests for common mutations in the CFTR gene. *Am J Hum Genet.* 1992; 51:251-62.
30. *Newton CR, Graham A, Heptinstall LE, Powell SJ, Summers C, Kalsheker N, et al.* Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic Acids Res.* 1989; 17:2503-16.
31. *Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al.* Familial Mediterranean fever at the millenium: clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore).* 1998; 77:268-97.
32. *Chen X, Fischel-Ghodsian N, Cercek A, Hamon M, Ogur G, Lotan R, et al.* Assessment of pyrin gene mutations in Turks with familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mutat.* 1998; 11:456-60.