

Yineleyen Ateş ve Asimetrik Eritem Atakları: Ailesel Akdeniz Ateşi'nin Olağandışı Bir Görünümü¹

RECURRENT FEVER WITH ASYMMETRICAL ERYTHEMA:
AN UNUSUAL PRESENTATION OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

A.Tülin MANSUR*, Fatih GÖKTAY*, Sevil GÜNDÜZ*, Nurhan KOCAAYAN*, Kürşat YILDIZ**

* Uz.Dr., S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği,

** Doç.Dr., S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, İSTANBUL

Özet

Amaç: Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), etiolojisi bilinmeyen, esas olarak Akdeniz Bölgesi'nde yaşayan Yahudi, Arap, Türk ve Ermenilerde görülen, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Hastalığın karakteristik bulguları düzensiz aralıklarla tekrarlayan ve 24-72 saat içinde gerileyen yüksek ateş, serözit, artrit ile çeşitli deri lezyonlarıdır.

Olgu Sunumu: Bu yazıda çocukluk çağından beri yüksek ateşli atakların ve buna eşlik eden eritemli bir döküntünün görüldüğü AAA'li bir olgu sunulmaktadır.

Sonuç: Akdeniz bölgesi kökenli bir hastada, tekrarlayan ve tedavi edilmeden kendini sınırlayan erizipel benzeri döküntünün ve buna eşlik eden ateşin, AAA kuşkusu uyandırmaması ve hastanın bu açıdan incelenmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi,
Periyodik ateş sendromları,
Erizipel benzeri eritem.

T Klin İmmünol Romatol 2003, 3:82-87

Summary

Purpose: Familial Mediterranean Fever (FMF) is a recessively inherited disease with unknown etiology that tends to affect non-Ashkenazi Jews, Arabs, Turks and Armenians. The characteristic clinical features of FMF are febrile episodes lasting from 24 to 48 hours and recurring at irregular intervals with serositis, arthritis and several different types of skin lesions.

Case Report: Here, we present a case of FMF with febrile attacks associated with an erythematous, erysipelas-like eruption since early childhood.

Conclusion: In a patient from Mediterranean coast with febrile episodes and recurrent and self-limited erysipelas like eruption should alert the physician for AAA.

Key Words: Familial Mediterranean Fever,
Periodic fever syndromes,
Erysipelas-like erythema

T Klin J Immunol Rheumatol 2003, 3:82-87

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif geçişli, esas olarak Akdeniz Bölgesi'nde yaşayan Yahudi, Arap, Türk ve Ermenilerde görülen, yüksek ateş, karın, göğüs, eklem ağrıları ve deri belirtileriyle karakterize bir hastalıktır. Genetik analiz dışında özgün bir laboratuvar testi henüz bulunmadığından hastalığın tanısı esas olarak klinik bulgulara dayanmaktadır. Burada Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen kriterlere göre AAA tanısı konulan, yineleyen ateş ve eritem atakları gösteren 28 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır.

Olgu

Bitlis doğumlu, 28 yaşında bir erkek olan hasta, yüksek ateş ve gövdenin esas olarak sağ yarısını ve sağ bacağı tutan kızarıklık yakınmasıyla baş-

vurdu. Öyküsünden bu durumun birkaç gün içinde kendiliğinden kaybolduğu ve 5 yaşından beri belirsiz aralıklarla tekrarladığı öğrenildi. Onbeş yıl boyunca yılda 1 kez atak geçirdiğini, ardından 2 yıl süreyle sessiz bir dönem olduğunu, son 3 yıl içinde ise 7-8 atak yaşadığını söyleyen hasta hiçbir atakta karın, göğüs veya eklem ağrısı olmadığını belirtti. Hasta ana-baba akrabalığı ve aile üyelerinde benzeri bir hastalık tanımlamadı. Üşüme ve titremeyi izleyerek 40°C'a varan ateş bir gün sürmekte, ateşe çoğunlukla sağ bacadan başlayıp diğer alanlara yayılan kaşıntısız kızarıklık ve aynı bölgede hafif miyalji eşlik etmekteydi; kızarıklık sadece bir kez sol vücut yarısını etkilemişti. Hasta ataklar arasında tümüyle sağlıklı olduğunu ve 2 yıl önce geçirdiği mide kanaması dışında önemli bir hastalığı ol-

ken 2 kez şiddeti azalmış ve kısa süren ateş ve döküntü atakları geçirdiğini ve ilacın etkisinden memnun olduğunu belirtti.

Şekil 1. Sırt ve belin daha çok sağ yarısını tutan eritemli yamalar

madığını vurguladı. Muayenede iki bacak arasında çap farkı yoktu ve 38°C ateş ve deri bulguları dışında özellik saptanmadı.

Dermatolojik muayenede; sırt ve belin daha çok sağ yarısı ile sağ uyluk ve bacağı tutan, basmakla solan, palpabl olmayan, açıkly koyulu tonlarla dalgalı bir görünüm oluşturan geniş eritemli alanlar görüldü ve eritemin birkaç gün içinde solduğu gözlemlendi. Ayak bileği çevresi ve ayak sırtı salimdi (Şekil 1,2). Bel ve bacak bölgesinden alınan iki biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde epidermiste hafif derecede hiperkeratoz ve düzensiz akantoz, yüzeysel dermisteki damarlarda endotelde belirginleşme, damar çevrelerinde lenfosit ve nötrofil lökositler içeren mikst tipte iltihabi infiltrasyon görüldü (Şekil 3). Laboratuvar incelemelerinde lökositoz (15.800/mm³), granülositoz (%78.6), eritrosit sedimentasyon hızında artma (40 mm/sa), kuvvetli CRP pozitifliği (++++), serum fibrinojen düzeyinde artma (%507 mg/dl, N: 150-375) saptandı. Lökosit sayısı dışında tam kan sayımı, kan biyokimyası, serum IgG, IgA, IgM ve IgD düzeyleri normal ve serum RF'si negatifti. Serum IgE düzeyi 167.44 Ü/ml (yetişkinlerde N: <100) bulundu. Protein elektroforezi, hafif yükseklik gösteren gama globulin fraksiyonu dışında normaldi (hastada 1.42 gr/dl, N: 0.53-1.37). Klinik ve laboratuvar bulgularıyla AAA tanısı konulan hastaya 1.5 mg/gün dozunda kolşisin başlandı. Zaman zaman telefon bağlantısı kurulan hasta 5-6 ay süreyle düzenli ilaç kullandığını, ilaç kullanır-

Şekil 2. Uyluk ön yüzü ve bacadaki lezyonların görünümü.

Şekil 3. Hiperkeratoz, düzensiz akantoz, yüzeysel dermisteki damarlarda endotelde belirginleşme, perivasküler mikst iltihabi infiltrasyon (HEx100).

Tablo 1. Kalıtsal periyodik ateş sendromlarının özellikleri

Özellikler	AAA	HIDS	TRAPS
Etnik köken	Ermeni, Yahudi, Arap, Türk	Hollanda, Fransa Avrupa ülkeleri	Çeşitli (esas Kuzey Avrupa)
Kalıtım biçimi	OR	OR	OD
Başlangıç yaşı	<10 yaş	<10 yaş	< 2 yaş
Karın bulguları	Peritonit, konstipasyon	Karın ağrısı, kusma, diyare	Karın ağrısı, diyare, konstipasyon, kusma
Serözit	+	Nadir	+
Miyalji	+	-	+
Artralji/artrit	+/+ , D/ND	+/+, ND	+/+
Konjonktivit/göz çevresi ödemi	-	-	+
Lenfadenopati	-	Jeneralize, çok sık	-
Diğer bulgular	splenomegali, aseptik menenjit, orşit	HSM, başağrısı	Başağrısı, inguinal herni
Amiloidoz	+	-	-
Serum IgD	Nadir	+	Nadir
Atağın süresi	1-3 gün	5-8 gün	7-21 gün
Tedavi	kolşisin	steroid, NSAİ	steroid, etanersept

OR: otozomal resesif, OD: otozomal dominant, D: destrüktif artrit; ND: destrüktif olmayan artrit; NSAİ: nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar; HSM: hepatosplenomegali

Tartışma

Ateşli ataklar, eklem, göğüs ve karın ağrıları, deri döküntüleri ve inflamatuvar cevabı yansıtan laboratuvar bulgularıyla seyreden klinik tablolar, kalıtsal olanlar ve olmayanlar şeklinde guruplandırılabilir. Kalıtsal olmayanlar içinde Behçet hastalığı, sistemik başlangıçlı jüvenil romatoid artrit, erişkin Still hastalığı ve esas olarak çocuklarda görülen periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit sendromu (PFAPA) sayılabilir (1,2).

Behçet hastalığının temel klinik özelliklerinden tekrarlayan oral ve genital aft ile göz bulgularının olmaması hastamızda bu tanıdan uzaklaşmamıza yol açmıştır.

Jüvenil romatoid artrit bir alt gurubu olan Still hastalığı, artrit ön planda olması, splenomegali, lenfadenopati ve serözitin sıklıkla bulunması nedeniyle, olgumuzdaki bulgularla benzerlik göstermemektedir. Ayrıca Still hastalığının oldukça karakteristik bir deri döküntüsü vardır. Sarımsı pembe renkte, 3mm veya daha küçük çaplı eritematöz maküller veya papüllerden oluşan döküntü en çok gün ortasında veya akşam üzeri, hasta veya ortam ısısının artmasıyla ortaya çıkar ve birkaç saat içinde kaybolur. Bu kısa süren, gelip geçi-

ci ve kaşıntısız döküntü esas olarak ekstremiteler ve gövdede, bazen de yüz ve boyunda görülür (3,4). Hastamızdaki döküntü, birçok bakımdan bu tanımlanan özelliklerden farklılık göstermektedir.

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit sendromu, klinik bulguları ve atakların ortalama 28 günde bir düzenli aralıklarla gelmesi, kortikosteroid tedavisine iyi yanıt vermesi ve çoğunlukla zaman içinde kendiliğinden gerilemesiyle hastamızdaki bulgulardan ayrılır (5,6).

Kalıtsal olan periyodik ateş sendromları içinde AAA, hiperimmünglobulin D sendromu (HIDS) ve tümör nekroz faktörü reseptörüyle ilişkili sendrom (TRAPS) bulunmaktadır (7). Tablo 1'de bu sendromların klinik ve laboratuvar özellikleri görülmektedir (7,8).

Serum IgD düzeyinin normal olması, etnik kökenin farklılığı, lenfadenopati yokluğu ve kolşisin tedavisinin etkili olmasıyla hastamızda HIDS düşünülmemiştir. Ayrıca HIDS'da görülen deri lezyonları da, esas olarak gövde ve ekstremitelerde yerleşen eritemli maküller ve papüller, daha az oranda da ürtiker ve eritemli nodüller şeklinde olmasıyla AAA'den ve olgumuzdaki belirtilerden ayrılmaktadır (2,9).

Son yıllarda tanımlanan TRAPS, eskiden aile- sel Hibernian ateş, benign otozomal dominant aile- sel periyodik ateş ve amiloidozun eşlik ettiği otozomal dominant periyodik ateş gibi pek çok de- ğişik adla tanımlanan hastaları bir başlık altında toplamaktadır. Bu antitelerin hepsinin tümör nekroz faktörü reseptörünü kodlayan gendeki mutasyonlar- la ilgili olduğu anlaşılmıştır (7). Olgumuzda atakla- rın 5 yaşından sonra başlaması, 2-3 gün gibi kısa süreli olması, konjonktivit ve göz çevresi ödeminin ataklar sırasında hiç gelişmemesi, inguinal herni ve başağrısının olmaması TRAPS'dan ayrılan yönleri- dir. Ayrıca bu sendromdaki deri lezyonları geniş, anüler, serpijinöz ve birkaç dakikadan günlere de- ğişen bir süre içinde yer değiştiren eritemli makül veya plaklar olmasıyla da hastamızdaki sabit lez- yonlardan farklılık gösterir (7,10).

Kalıtsal periyodik ateş sendromları içinde en sık görüleni ve en iyi anlaşılmış olanı AAA'dir. Son yıllarda kromozom 16p'de yerleşmiş bir AAA geni (MEFV) belirlenmiş ve bugüne dek bu gene ilişkin 28 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Ancak hastaların %90'ından fazlası 5 MEFV mutasyo- nundan birini taşımaktadır ve rutinde bu mutasyon- lara bakılmaktadır.(11) Gen esas olarak granülositlerde ve kemik iliğindeki myeloid seri prekürsörü hücrelerde eksprese olur. Bu genin ürünü olan protein, muhtemelen inflamasyonu baskılayan veya antiinflamatuvar bir molekülün düzeyini yükselten bir transkripsiyon faktörüdür. Bu bulgular hastalığın patogenezinde de ışık tut- maktadır ve nötrofillerin seröz zarlar ve sinovyada birikmesini açıklamaya yardım eder (12). Genetik analiz, tipik klinik bulguları olmayan hastalarda AAA tanısını doğrulamada önemlidir. Ancak he- nüz genetik testlerin sonuçları tatmin edici değildir ve tanımlanan mutasyonların hepsini saptayacak daha hızlı ve uygulanabilir testlere gereksinim vardır. Bu testlerin henüz rutin olarak kullanıma girmemesi ve genetik analiz dışında AAA'ne özgü bir laboratuvar testinin bulunmaması nedeniyle, tanı hala klinik bulgulara dayanmaktadır (13). 1997'de Livneh ve ark. İsrail'de yaptıkları bir ça- lışmada bazı tanı kriterleri belirlemişlerdir (Tablo 2). Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı için 1 majör veya 2 minör veya 1 minör + 5 destekleyici kriter ya da 1

Tablo 2. AAA tanısı için kriterler dizisi

Majör Kriterler

Tipik ataklar

- 1.Peritonit (jeneralize)
- 2.Plörit (ünilateral) veya perikardit
- 3.Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
- 4.Tek başına ateş

Minör Kriterler

1-3 Aşağıdaki 3 bölgeden bir veya daha fazlasını ilgilendi- ren inkomplet ataklar*

- 1.Karın
- 2.Göğüs
- 3.Eklem
- 4.Ekzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
- 5.Kolşisine iyi cevap

Destekleyici Kriterler

- 1.AAA'a ait aile öyküsü
- 2.Uygun etnik köken
- 3.Hastalığın 20 yaşından önce başlaması
- Atağın Özellikleri
- 4.Yatak istirahati gerektiren, şiddetli atak
- 5.Kendiliğinden gerileme
- 6.Semptomsuz ara dönem
- 7.Geçici inflamatuvar cevabı gösteren bir veya daha fazla anormal test sonucu (lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A ve / veya fibrinojen için)
- 8.Proteinüri / hematüri atakları
- 9.Gereksiz laparotomi veya apandektomi
- 10.Ana-baba arasında kan bağı

***İnkomplet atak:** Tipik ataklardan bir veya iki özelliği ile ayrılan ağrılı ve tekrarlayıcı ataklardır. Farklar şunlardır: **1-** Ateş normal veya 38°C den düşüktür.**2-** Ataklar tipik olanlardan daha kısa veya daha uzundur (ancak 6 saatten daha kısa veya 1 haftadan daha uzun değildir). **3-** Karın ağrısı sırasında peritonit bulguları yoktur. **4-** Karın tutulumu sınırlıdır. **5-** Alışılmışın dışındaki eklemlerde tutulum vardır.

minör + ilk 4 destekleyici kriter gerekmektedir (14). Yüksek ateşin nadiren bir atağın tek bulgusu olduğu ve serözit olmadan tekrarlayan ateşin özel-likle çocuklarda tanısız sorunlara yol açabildiği bildirilmiştir (15,16). Ancak, Livneh'in çalışma- sında, tipik özellikleri taşıdığı takdirde tek başına ateşin, majör bir bulgu olarak tanıya götürebileceği ileri sürülmektedir. Bu tipik özellikler, saptanabilir bir başka nedene bağlı olmama, tekrarlayıcı olma (aynı özellikte 3 atak), 38°C veya üzerinde rektal ateş, kısa sürme (12 saat -3 gün) olarak tanımlan- mıştır (14). Olgumuzda tipik ateşli atakların yanısıra, bir minör kriter (kolşisine iyi cevap) ve destekleyici kriterlerden 6 tanesi (uygun etnik kö-

ken, hastalığın 20 yaşından önce başlaması, atakların şiddetli olması, yatak istirahati gerektirmesi, belirtisiz ara dönemlerin olması, geçici inflamatuvar cevabı yansıtan laboratuvar bulguları) mevcuttur ve bu bulgularla AAA tanısına varılabilmektedir. Hastamızda da gözlemlendiği şekilde ateşe üşüme ve titremenin öncülük etmesi, olguların %20-30'unda görülmektedir. Ataklar sırasında şiddetli miyalji, çoğunlukla kol ve bacaklarda ortaya çıkmakta ve artrit eşlik edebilmektedir. Çok nadiren miyalji, AAA'nin öncü veya tek bulgusu olabilmektedir (15). Olgumuzda miyalji hafif şiddetteydi ve özellikle eritemin olduğu alanlara sınırlı olmasıyla ilgi çekiyordu.

Ailesel Akdeniz Ateşinde; erizipel benzeri eritem (EBE), ürtiker, anjiyonötik ödem, Henoch-Schönlein purpurası, nonspesifik purpura, yüz, gövde ve avuçlarda eritem, Raynaud fenomeni, piyoderma ve subkutan nodüller şeklinde deri lezyonları tanımlanmıştır (17,18). Son zamanlardaki bazı çalışmalarda vaskülitte gittikçe artan oranlarda rastlandığı ve AAA'nin önemli bir bulgusu olarak değerlendirildiği görülmektedir (19). Türkiye'de 105 AAA'li olgu üzerinde yapılan bir çalışmada deri bulguları %16.1 oranında saptanmıştır (20). Tanı kriterleri içine spesifik olmadığı gerekçesiyle alınmamışsa da, EBE bazı kaynaklarca AAA'nin en karakteristik, hatta patognomonik deri bulgusu olarak değerlendirilmektedir. Bu lezyonlar bir ataktaki tek bulgu da olabilmektedir (15,18). Değişik çalışma sonuçlarına göre olguların %3-46'sında görüldüğü bildirilen EBE bacakların ön yüzleri, ayak sırtları, ayak bilekleri çevresinde ve daha az oranda dizlerde yerleşir. Uzun süreli yürüyüş ve ayakta kalma ile uyarılan ve bazen bilateral olabilen lezyonlar hassas, sıcak, keskin sınırlı, 10-15 cm çaplı eritemli plaklar şeklindedir ve istirahat ile 24-48 saat içinde geriler. Erizipel benzeri eritem lezyonları, yerleşim ve klinik görünüm olarak bazı farklılıklar da gösterebilir (4). Erizipel benzeri eritemli 7 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, lezyonların hepsi bacağın alt kısmı, ayak bileği çevresi ve ayak üzerinde yerleşmiş, bir olguda buna ek olarak uyluğun alt kısmı da tutulmuştur. Olguların birinde klasik görüntüden farklı olarak çok sayıda ağrılı eritemli maküller, diğer bir olguda ise aynı zamanda

purpurik lezyonlar görülmüştür (17). Literatürde AAA atakları sırasında sırtın alt yarısını kaplayan ağrılı, sellülit benzeri lezyonlar gösteren bir olgu ile karında geniş eritemli maküllerle seyreden bir başka olgudan da söz edilmektedir (18).

Bu lezyonların histolojik incelemesi dermal ödem ve polimorfonükleer lökosit ve lenfosit içeren bir infiltrasyon gösterir (17,18). Histopatolojik bulgular özgün olmamakla birlikte, esas ayrılması gereken tablo olan erizipeli dışlamaya yeterlidir. Erizipel benzeri eritem lezyonlarından yapılan direkt immünfloresan (DİF) tetkikinde olguların tümünde, papiller dermisteki kapiller duvarlarında C3 birikimi, bazı olgularda ise ek olarak IgM ve fibrinojen birikimi gözlenmiştir (17). Klinik özellikleri, seyri ve histopatolojik bulguları nedeniyle EBE, vaskülitte giden bir tablo değildir, ancak DİF bulguları erken bir vaskülitte uyumaktadır.

Olgumuzda deri lezyonları esas olarak gövdeyi, uyluk ve diz altı bölgesi dahil bir bacağı asimetrik olarak tutan, birbiriyle birleşen geniş maküler yamalar şeklinde olmasıyla, EBE'in klasik tanımından ayrılmakta ve atipik özellikler göstermektedir. Lezyonların histopatolojik bulguları ise, EBE için tanımlananlarla uyumludur. Direkt immünfloresan incelemesi yapılamayan olgumuzda endotel hücrelerinde belirginleşme dışında vaskülit bulguları gözlenmemiş, yer yer seyrek, yer yerse orta şiddette iltihabi hücre infiltrasyonu saptanmıştır.

Sonuç olarak hastamızı 1997 kriterlerine göre tanısını koyabildiğimiz, diğer sistem tutulumlarının olmayışı ve atipik deri bulgularıyla ilginç bulduğumuz bir AAA olgusu olarak değerlendirdik. Bu olgu dolayısıyla, Akdeniz bölgesi kökenli bir hastada, tekrarlayan ve tedavi edilmeden kendini sınırlayan erizipel benzeri döküntünün ve buna eşlik eden ateşin, AAA kuşkusu uyandırması ve hastanın bu açıdan incelenmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Majeed HA. Differential diagnosis of fever of unknown origin in children. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12(5):439-44.
2. Drenth JP, Haagsma 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 (Baltimore)* 1994;73:133-44.

3. Rowell NR, Goodfield MJD. The connective diseases. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology, 6th ed. Oxford: Blackwell Science, 1998: 2569-70.
4. Arnold HL, Odom RB, James WD. Andrews' Diseases of the Skin. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004.
5. Lee WI, Yang MH, Lee KF, Chen LC, Lin SJ et al. PFAPA syndrome. Clin Rheumatol 1999;18:207-13.
6. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. J Pediatr 1999;135:15-21.
7. Toro JR, Aksentijevich I, Hull K, Dean J, Kastner DL. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. Arch Dermatol 2000;136:1487-94.
8. Livneh A, Drenth JP, Klasen IS, Langevitz P, George J, et al. Familial Mediterranean fever and hyperimmunoglobulinemia D syndrome: two diseases with distinct clinical, serologic, and genetic features. J Rheumatol 1997;24:1558-63.
9. Drenth JPH, Boom BW, Toonsha J, Van der Meer JWM, et al. Cutaneous manifestations and histologic findings in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Arch Dermatol 1994;130:59-65.
10. McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. Mayo Clin Proc 1997;72:806-17.
11. Ben-Cherit E, Urieli-Shoval S, Calko S, Abeliovich D, Matzner Y. Molecular diagnosis of FMF: Lessons from a study of 446 unrelated individuals. Clin Exp Rheumatol 2002; 20 (Suppl. 26): S25-S29.
12. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z et al. Familial Mediterranean fever of the Millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institute of Health. Medicine (Baltimore)1998;77:268-97.
13. Ozen S. New interest in an old disease: familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 1999;17:745-9.
14. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997;60:1879-85.
15. Ben-Cherit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet 1998;351:659-64.
16. Maaajed HA, Rawashdeh M, Quabain H. Recurrent episodic fever. A presenting feature of familial Mediterranean fever. J Med Liban 1998;46:1,12-5.
17. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, Kopolovic J, Livneh A, et al. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: Clinicopathologic correlation. J Am Acad Dermatol 2000;42:791-5.
18. Azizi E, Fisher BK. Cutaneous manifestations of familial Mediterranean fever. Arch Dermatol 1976;112:364-6.
19. Ozdoğan H, Arısoy N, Kasapçopur O, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. J Rheumatol 1997; 24:323-7.
20. Ozel AM, Demirturk L, Yazgan Y, Avsar K, Gunay A et al. Familial Mediterranean fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. Dig Liver Dis 2000; 32:504-9.

Yazışma Adresi: Dr. Ayşe Tülin MANSUR
S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği,
İSTANBUL

*26 Eylül- 1 Ekim 2000 tarihinde Antalya'da düzenlenmiş olan XVIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.