

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISINA EŞLİK EDEN HASTALIKLAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Diseases Accompanying Familial Mediterranean Fever: A Single-centre Experience

Ayşenur PAÇ KISAARSLAN¹ (0000-0002-1800-9922) Sümeyra ÖZDEMİR ÇİÇEK¹(0000-0002-3290-4413), Nihal ŞAHİN¹(0000-0002-2122-6952), Sema Nur TAŞKIN¹(0000-0003-3400-1514), Hakan POYRAZOĞLU¹ (0000-0002-5142-8432), Zübeyde GÜNDÜZ²(0000-0003-1358-7632), Ruhan DÜŞÜNSEL¹ (0000-0003-0599-7199)

ÖZET

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) tekrarlayan ateş, serozit, artrit atakları ile seyreden, otoinflamatuvar hastalıkların en sık görülenidir. Klasik bulguların yanında giderek artan oranda ve çeşitlilikte eşlik eden hastalıklar beraber seyretmektedir. Çalışmamızın amacı çocuk romatoloji merkezimize başvuran AAA tanılı çocuk hastalarda eşlik eden hastalıkları incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya takipteki 586 AAA tanılı hastadan eşlik eden hastalığı olan 107 hasta alındı. Hasta dosyalarından yaş, AAA tanı yaşı, klinik özellikleri, eşlik eden hastalık tanı yaşları, başvuru klinik ve laboratuvar özellikleri ve tedavileri kaydedildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 16 (IQR: 11,5-18) yıl, AAA tanı yaşı ise 7(IQR: 4-10) yıl olarak tespit edildi. Eşlik eden birinci hastalık ortalama tanı yaşı 10 (IQR:7-14), ikincisinin 11(IQR:7-15), üçüncüsünün 8(IQR:8-9) yıl idi. Hastalardan 96'sının (%89.71) ekson 10 mutasyonu mevcuttu. IgA vaskülit 9(%1.53), Behçet hastalığı 2(%0.34), poliarteritis nodosa (PAN) 1(%0.17), kutanöz PAN 2(%0.34), ürtikeryal vaskülit 1(%0.17), oligo-artiküler juvenil idiyopatik artrit(JİA) 6(%1.02), poliartiküler JİA 3(% 0.51), EİA 37(%6.31), kronik nonenfeksiyöz osteomyelit 7(%1.19), inflamatuvar bağırsak hastalığı 3(%0.51), dirençli AAA 33(%5.63), amiloidoz 4(%0.68), akut romatizmal ateş 3(%0.51), PFAPA 4(%0.86), çölyak hastalığı 2(%0.34), psöriasis 1(%0.17), morfea 1(%0.17), mukopolisakkaridoz tip 6 1(%0.17) hastada tespit edildi.

Sonuç: AAA tanısı ile takip edilen hastaların sistemik sorgu ve muayeneleri dikkatli şekilde yapılarak atak durumları, ilaç uyumları ve eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi akdeniz ateşi; çocuk; komorbidite

ABSTRACT

Aim: Familial Mediterranean Fever (FMF) is the most common autoinflammatory disease with recurrent fever, serositis and arthritis attacks. In addition to the classical findings, it is accompanied by increasing concomitant diseases. The aim of this study was to investigate the concomitant diseases in children with FMF.

Material and Methods: 107 patients with concomitant disease out of 586 FMF patients were included in the study. Current age of patients, age at diagnosis of FMF, age at diagnosis of concomitant disease, the clinical features of FMF, clinical and laboratory characteristics of concomitant diseases and treatments obtained from patient records.

Results: The median age of the patients was 16(IQR:11,5-18) years and the age of FMF diagnosis was 7(IQR:4-10) years. The mean age of diagnosis of first accompanying disease was 10 (IQR: 7-14), the second was 11 (IQR: 7-15), and the third was 8 (IQR: 8-9) years. 96(89.71%) of the patients had exon 10 mutations. IgA vasculitis was seen in 9(1.53%), Behçet's disease in 2(0.34%), polyarteritis nodosa (PAN) in 1(0.17%), cutaneous PAN in 2(0.34%), urticarial vasculitis in 1(0.17%), oligoarticular juvenile idiopathic arthritis(JIA) in 6(1.02%), polyarticular JIA in 3(0.51%), ERA in 37(6.31%), chronic non-infectious osteomyelitis in 7(1.19%), inflammatory bowel disease in 3(0.51%), colchicine resistant FMF in 33(5.63%), amyloidosis in 4(0.68%), acute rheumatic fever in 3(0.51%), PFAPA in 4(0.86%), celiac disease in 2(0.34%), psoriasis in 1(0.17%), morphea in 1(0.17%), mucopolysaccharidosis type 6 in 1(0.17%) patient.

Conclusion: Patients followed up with the diagnosis of FMF should be carefully examined for systemic inquiry, and should be evaluated in terms of attack status, drug compliance and concomitant diseases.

Keywords: Familial mediterranean fever; child; comorbidity

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Acıbadem Hastanesi, Çocuk Romatolojisi, Kayseri, Türkiye

Ayşenur PAÇ KISAARSLAN,Dr. Öğr. Üyesi
Sümeyra ÖZDEMİR ÇİÇEK, Uzm. Dr.
Nihal ŞAHİN, Uzm. Dr.
Sema Nur TAŞKIN, Arş. Gör.
Hakan POYRAZOĞLU,Prof. Dr.
Zübeyde GÜNDÜZ,Prof. Dr.
Ruhan DÜŞÜNSEL, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Ayşenur PAÇ KISAARSLAN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye
Tel: +905334128140
e-mail:
aysenurkisaarslan@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: :05.09.2019
Kabul tarihi/Accepted: 27.02.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.616092

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):105-10
Bozok Med J 2020;10(2):105-10

Giriş

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş, serozit, artrit atakları ile seyreden, sık görülen bir otoinflamatuvar hastalıktır. Türkler, Ermeniler, Araplar ve Askenazi olmayan Yahudilerde diğer toplumlara göre daha fazla görülmektedir (1). Ülkemizde çocuklardaki sıklığı 9.3/10.000 olarak bildirilmektedir (2). Semptomların başlama yaşı yaklaşık 10 yıldır. Yirmi yaş öncesinde hastaların yaklaşık %80' i tanı almaktadır. Tanı çocuklarda Yalçinkaya-Özen kriterlerine göre konulmaktadır (3). Pysin proteinindeki defekt, inflamazom kompleksinde kontrolsüz aktivasyona ve aşırı IL-1 yanıtına yol açmaktadır (1). IL-1 yolağındaki bu aktivasyon diğer otoinflamatuvar hastalıklar için de ortak sonuçtur. AAA, klasik bulguların yanında giderek artan oranda eşlik eden hastalıklarla beraber seyretmektedir. Eşlik eden hastalıkların patogenezinin yalnız doğal immün sistem değil, adaptif immün sistem aktivasyonu da katkıda bulunmaktadır. Eşlik eden hastalıklarda patogenetik yollardaki bu çeşitlilik, AAA için halen pek çok bilinmeyen olduğunu göstermektedir. IgA vaskülitinin %1-7, Poliarteritis Nodosa (PAN) ve Behçet Hastalığı (BH) ise %1 oranlarında AAA ile beraberliği bildirilmektedir (4,5). Son yıllarda özellikle erişkinlerde spondiloartropati ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) beraberliği de bildirilmektedir (4).

Çalışmamızın amacı merkezimize başvuran AAA tanılı çocuk hastalardaki eşlik eden hastalıkları incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya halen Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji kliniğinde takip edilmekte olan AAA tanılı hastalar alındı. Takipteki 586 hastadan eşlik eden hastalığı olan 107 hasta seçildi. Hasta dosyalarından yaş, AAA tanı yaşı, eşlik eden hastalık tanı yaşları, AAA klinik özellikleri, eşlik eden hastalıkların başvuru klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavileri kaydedildi.

Retrospektif olarak yapılan çalışmanın yerel etik kurul kararı 20.03.2019 tarihli 2019/211 numara ile alındı.

İstatistik:

SPSS 22 programı kullanılarak istatistik analizleri yapıldı.(SPSS Inc.,Chicago, IL,USA) Kategorik verilerin sayı, yüzde ve persentilleri verildi.

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20.03.2019 tarihinde 2019/211 numara ile onaylanmıştır.

BULGULAR

Eşlik eden hastalığı olan 107 (%18.2) AAA hastası tespit edildi. Hastaların yaş median değeri 16 (IQR: 11,5-18) yıl, AAA tanı yaşı ise 7 (IQR: 4-10) yıl olarak tespit edildi. Eşlik eden 1. hastalık ortalama tanı yaşı 10 (IQR:7-14), 2.sinin 11 (IQR:7-15), 3. sünün 8 (IQR:8-9) yıl idi. AAA tanısında kullanılan klinik kriterlerin tespit edilme oranları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo1. AAA tanılı hastaların Klinik Özellikleri

AAA tanılı hasta sayısı	585
Eşlik eden hastalığı olan hasta sayısı	107
Yaş	16(IQR: 11,5-18)
AAA tanı Yaşı	7(IQR: 4-10)
1. Eşlik eden hastalık tanı yaşı	10(IQR:7-14)
2. Eşlik eden hastalık tanı yaşı	11(IQR:7-15)
3. Eşlik eden hastalık yaşı	8(IQR:8-9)
AAA Bulguları	
Ateş	77(%57.9)
Karın Ağrısı	79(%59.4)
Akut Artrit	42(%31.6)
Plevrit	21(%15.8)
Perikardit	7(%5.3)
Persistan AFR yüksekliği	47(%43.9)
AAA, ailevi Akdeniz ateşi; AFR, akut faz reaktanları	

Hastalardan 96'sının (%89.7) ekson 10 mutasyonu, 5 hastada (%3,8) ekson 2, 2 hastada (%1,6) ekson 3 mutasyonları mevcuttu.

IgA vaskülit 9 (%1.53), Behçet hastalığı 2(%0.34), PAN 1(%0.17), kutanöz PAN 2 (%0.34), ürtikeryal vaskülit 1 (%0.17), oligoartiküler Juvenil İdiyopatik Artrit (JİA) 6 (%1.02), poliartriküler JİA 3 (%0.51), Entezit ilişkili Artrit (EİA) 37 (%6.31), Kronik Nonenfeksiyöz Osteomyelit (KNO) 7 (%1.19), İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) 3 (%0.51), dirençli AAA 33 (%5.63), amiloidoz 4 (%0.68), Akut Romatizmal Ateş (ARA) 3 (%0.51), Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve lenfadenit (PFAPA) sendromu

4 (%0.86), çölyak hastalığı 2 (%0.34), psöriyazis 1 (%0.17), morfea 1 (%0.17), mukopolisakkaridoz (MPS) 1 (%0.17) kişide tespit edildi. Eşlik eden hastalığın sırası, semptomlar ve verilen tedaviler Tablo 2’te özetlenmiştir.

Tablo2. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığına eşlik eden hastalıklar

(Sayı,% n:586	1. Eşlik Eden Hastalık (n) Bulgular Tedavi	2. Eşlik Eden Hastalık(n)/Bulgular / Tedavi	3. Eşlik Eden Hastalık(n)/Bulgu- lar/Tedavi
İmmünglobulin A vaskülit (9,1.53)	8 Cilt:8,Gastrointestinal sistem:7, Eklem:6,Renal:2 NSAI:3,Steroid:3	1/döküntü,GIS/steroid	
Behçet Hastalığı(2,0.34)	2 Oral aft:2,Genital aft:1,Üveit:1 Mtx:1,AZA:1,ADA:1		
PAN(1,0.17)	1 Döküntü, renal tutulum Steroid		
Kutanöz PAN(2,0.34)	1 Döküntü Steroid		1/döküntü/Mtx
Ürtikeryal Vaskül- it(1,0.17)	1 Ürtikeryal döküntü -		
OligoJIA(6,1.02)	6 Kronik artrit:4, Üveit:1, ANA(+):0	NSAI:44 Steroid: 3 İntraartiküler steroid :8 Mtx:40,SSZ:21,ETA:10 ADA:10,IFX:2,TOS:1	
PoliJIA(3,0.51)	3 Kronik artrit:3, RF(+):0		
EİA(37,6.31)	35 Kronik artrit:33,Entesit:20 Sakroileit:18,HLA B27(+):12	2/ kronikartrit,sakroileit/ Mtx,ADA,ETA	
KNO(7,1.19)	4 Kemik lezyonları:4	NSAI:7,Steroid:3 Mtx:4, ADA:2	1/kemik lezyonları/ Mtx, IL-1 blokajı
KNO/EİA	1 Artrit, Kemik lezyonları		
SAPHO	2 Sakroileit, akne		
IBH(3,0.51)	1 Kronik isal, Karın ağrısı Steroid, Mtx	2/kronik isal,AFR yüksekliği/ steroid, salofalk,IFX	
Dirençli AAA(33,5.63)	32 Atak:27, yüksek AFR: 26 Proteinüri:2, Amiloidoz:3 IL-1 Blokajı		1/atak/IL-1 blokajı
Amiloidoz(4,0.68)		1/proteinüri/IL-1 blokajı	

ARA(3,0.51)	3 Artrit:1, Kardit:3,AFR yüksekliği:1 Penisilin profilaksisi:3 Enalapril:3			
PFAPA(4,0.86)	4 Kriptik tonsillit:4 aft:4 Steroid			
Çölyak(2,0.34)	1 İsal, karın ağrısı		1/büyüme geriliği/ diyet	
Psöriasis(1,0.17)	1 Döküntü			
Morfea(1,0.17)			1/Döküntü/Lokal Takrolimus	
MPS(1,0.17)			1/Deformite, tipik yüz görünümü/Enzim replasmanı	

AAA: ailevi Akdeniz ateşi, ADA: Adalimumab, AFR: Akut faz reaktanları, AZA: Azatiyoprin, ETA: Etanersept, IFX: İnfliksimab, NSAI:Nonsteroid anti-inflamatuvar, MPS: mukopolisakkaridoz, Mtx: Metotreksat, PAN: poliarteritis nodoza, SAPHO: Sinovit, Akne, Püstülozis, Hiperostozis, Osteit sendromu, SSZ: Sulfosalazin,TOS: Tosilizumab

TARTIŞMA

Çalışmamızda AAA'ya pek çok hastalığın eşlik edebileceğini tespit ettik. AAA otoinflamatuvar bir hastalık olmasına rağmen, otoimmün mekanizmaların ön planda olduğu eşlik eden diğer hastalıklar doğal ve adaptif immün sistemin birbirinden ayrılmadığının da bir göstergesidir.

Vaskülitler içerisinde IgA ilişkili vaskülit %1-7 oranlarında AAA'ya eşlik etmektedir (5). Hastalarımızdaki vaskülitler arasında % 1,53 oran ile en fazla IgA ilişkili vaskülit yer almaktadır. Klinik pratiğimizde özellikle IgA ilişkili vaskülitli olan hastaların takiplerinde relapslar fazla, akut faz reaktanları yüksekliği persiste ediyorsa bu hastalarda AAA bulgularını araştırıyoruz. Literatürde %1 oranında PAN ve Behçet hastalığı AAA'ya eşlik etmektedir (4,5). PAN özellikle 2000 'li yılların öncesine göre daha az görülmektedir. Behçet hastalığı bulguları ise çocukluk döneminde başlamış olsa da, tanı çoğunlukla genç erişkinliğe kaymaktadır. Bu iki neden çocuk hastalarda BH ve PAN oranlarının erişkinlere göre daha az tespit edilmesini açıklayabilir. Büyük damar vaskülitlerden Takayasu'nun erişkin hastalarda, çocuklarda ise Kawasaki'nin AAA'ya eşlik ettiği bildirilmiştir (6,7).

Hastalarımızın %7,84'üne JİA eşlik ettiğini tespit ettik. Barut ve ark AAA'da % 8 oranında kronik artrit tespit etmişlerdir. Bu hastaların büyük kısmını oligoartiküler JİA'lı hastalar oluşturmakta, entesit ilişkili artrit 2. sırada yer almaktadır(8). Bizim hastalarımızda ise JİA alt grubundan entesit ilişkili artrit 1. sırada yer almaktadır. Entesit ilişkili artrit, çocuk hastalarda, erişkinlerde tanımlanan spondiloartropati veya ankilozan spondilit hastalıklarının karşılığı olarak kullanılmaktadır. Erişkin verilerinde AAA olan hastaların %12,9'una spondiloartropati eşlik etmektedir. Son yıllarda çocuk hastalarda da JİA alt tiplerinden entesit ilişkili artrit'in AAA'ya eşlik ettiğini bildiren yayınların sayısı giderek artmaktadır. AAA olan hastalarda entesit ilişkili artrit tanısı konulması için ILAR kriterlerinin yeterli olmadığı, yeni tanı kriteri geliştirilmesi gerekliliği de gündeme gelmiştir (9).

Kronik non-enfeksiyöz osteomyelit (KNO), kemik yapının ataklarla seyreden otoinflamatuvar bir hastalığıdır (10). Hastalarımızın 7'sinde KNO tespit ettik. Bu hastaların hepsi M694V homozigot mutasyonu taşıyorlardı. KNO 'ya eşlik eden diğer hastalıklar psöriyasis, palmoplantar püstülozis, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, çölyak hastalığı olarak sıralanabilir (10). Şu ana kadar AAA ile KNO beraberliği vaka sunumları şeklindedir (10-

12). Özellikle AAA hastalarında sakroileit veya lokal kemik ağrıları varlığında KNO akılda tutulmalıdır. SAPHO (Sinovit, Akne, Püstülozis, Hiperostozis, Osteit) sendromu olan vakamız daha önce sunulmuştur (13). Bu hasta takiplerinde akut fazlarında persiste eden yükseklik olması nedeniyle AAA tanısı almıştır.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı çocuklarda ve erişkinlerde %1,4 oranında AAA ile birlikteliği bildirilmiştir (4,7). Bizim M694V homozigot mutasyonu olan 3 hastamızda Crohn hastalığı tespit edildi. Klinik pratiğimizde özellikle exon 10 mutasyonu olup, kronik ishal ve persiste eden akut faz reaktanlarında yüksekliği olan hastalarımızı İBH açısından gastroenteroloji departmanı ile beraber değerlendiriyoruz.

Hastalarımızın 3'ünde takipte karditin eşlik ettiği akut romatizmal ateş tanısı koyduk. Yıldız ve ark çalışmalarında %0,87 oranında akut romatizmal ateş eşlik ettiğini bildirmişlerdir (7). AAA ile takip edilen hastaların akut faz reaktanları yüksekliği yerine, ilaç uyumsuzluğu veya kolşisin yetersizliğine bağlanmadan önce mutlaka sistemik muayenede üfürüm değerlendirilmelidir. Akut artritin hem akut romatizmal ateş hem AAA tanı kriterleri içinde yer alması tanıda karışıklığa neden olabilmektedir. AAA'da kas iskelet sistemi şikayetlerinin sık görülmesi de akut romatizmal ateş tanısını geciktirmektedir. Bu nedenle akut faz reaktanlarında yüksekliği olan AAA hastaları akut romatizmal ateş açısından da değerlendirilmelidir. Hastalarımızın 4'üne ise PFAPA eşlik ediyordu. PFAPA tanısı, tekrarlayan ateş ataklarına aft, tonsillit, servikal lenfadenit bulgularının eşlik etmesiyle konulmaktadır. Hastalarımızda tipik AAA ataklarının yanında PFAPA atakları da mevcuttu. Yıldız ve ark da çalışmalarında %1 oranında PFAPA eşlik ettiğini bildirmişlerdir (7). Aynı hastada hem AAA atağı hem PFAPA atağı mevcudiyeti durumunda mevalonat kinaz eksikliği değerlendirilmelidir. Hastalarımızın mevalonat kinaz eksikliği açısından genetik tetkikleri çalışılmış, pozitif bulgu tespit edilmemiştir.

Hastalarımızın %5,63'ü kolşisin dirençli AAA olarak değerlendirilmiştir. Halen kolşisin dirençli AAA tanısı için bir görüş birliği bulunmamaktadır (14). Ancak son EULAR önerilerine göre son 6 ayda maksimum dozda

kolşisin kullanan, buna rağmen aylık atağı olan ve başka bir nedenle açıklanamamış akut faz reaktanları yüksekliği devam eden hastalarımızda kolşisin dirençli AAA tanısı ile IL-1 blokleri başlıyoruz (15). Takiplerde proteinürisi ortaya çıkan hastalar nefroloji departmanı ile değerlendirilip ACE inhibitörü başlanmakta, proteinüri düzelmez veya artarsa böbrek biyopsisi yapılmaktadır. Amiloidoz tespit ettiğimiz hastalara ise IL-1 blokleri başlanmaktadır.

Çalışmamızda AAA tanısı ile takip ettiğimiz hastalarımızda eşlik eden hastalıkları tanımladık. Üçüncü basamak hastane olmamız ve komplike vakaların refere edilmesinden dolayı bu oranlar yüksek tespit edilmiş olabilir. Artan sayıdaki bildirimler ve çok merkezli çalışmalar ile gerçek verilere ulaşılabilir.

KAYNAKLAR

1. Ozen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol* 2017; 8:253.
2. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25(12):2445–2449.
3. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcarar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):395–398.
4. Atas N, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Sari A, Bilge NSY, et al. Familial Mediterranean fever is associated with a wide spectrum of inflammatory disorders: results from a large cohort study. *Rheum Int* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04412-7>.
5. Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozen S. Vasculitis in Systemic Autoinflammatory Diseases. *Front Pediatr* 2018;6:377.
6. Jain A, Misra DP, Sharma A, Wakhlu A, Aqarwal V, Negi VS. Vasculitis and vasculitis like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes. *Rheumatol Int* 2018;38(1):13–24.
7. Yıldız M, Adrovic A, Tasdemir E, Baba-Zada K, Aydın M, Koker O, et al. Evaluation of co-existing diseases in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatology Int* <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04391-9>.
8. Barut K, Sahin S, Adrovic A, Sinoplu AB, Yucel G, Pamuk G, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int* 2018;38(1):67-74.
9. Cherqaoui B, Rossi-Semerano L, Georgin-Lavialle S, Dusser P, Galeotti C, Piram M, et al. Boundaries between familial Mediterranean fever and juvenile spondyloarthritis: Analysis of three French retrospective cohorts. *Joint Bone Spine* 2018;85(6):733-739.
10. Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, et al. Classification of Non-Bacterial Osteitis: Retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheuma-*

tology (Oxford) 2007;46:154-160.

11. Beck C, Morbach H, Beer M, Stenzel M, Tappe D, Gattenlöhner S, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood:prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther* 2010;12(2):R74.
12. Girschick H, Finetti M, Orlando F, Schalm S, Insalaco A, Ganser G et al. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis:a series of 486 cases from the Eurofever international registry. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1203-1211.
13. Turkucar S, Sozeri B, Kisaarslan AP, Unsur E, Poyrazoglu H, Gunduz Z, et al. SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hiperosteosis and Osteitis) Syndrome: A Case Report and Review of Literature. *Ann Paediatr Rheum* 2015;4(1):12-16.
14. Erden A, Batu ED, Sarı A, Sönmez HE, Armagan B, Demir S, et al. Which definition should be used to determine colchicine resistance among patients with familial Mediterranean fever? *Clin Exp Rheumatol* 2018;36(6 Suppl 115):97-102.
15. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;75(4):644–651.