



# Heterozigot S52N Mevolinat Kinaz Mutasyonu ile İlişkili Şiddetli Hiper IgD Sendromu

## Severe Hyper IgD Syndrome Associated with Heterozygote S52N Mevalonate Kinase Mutation

Mehmet Halil ÇELİKSOY<sup>1</sup>, Afig BERDELİ<sup>2</sup>, Atakan COMBA<sup>3</sup>, Gönül ÇALTEPE<sup>3</sup>, Alişan YILDIRAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerjisi ve İmmünolojisi Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

Department of Pediatric Allergy and Immunology, Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Samsun, Turkey

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Moleküler Araştırma Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

Department of Pediatrics, Molecular Research Laboratory, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

<sup>3</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenterolojisi, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

Department of Pediatrics Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Samsun, Turkey

### ÖZ

Hiperimmünglobülin D sendromu mevolinat kinaz genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif geçişli nadir görülen otoinflamatuar bir hastalıktır. Hastalık klinik olarak infantil dönemde tekrarlayan ateş atakları ile karakterizedir. Ateşe tipik olarak karın ağrısı, kusma, ishal ve servikal lenfadenopati bazen de deri ve eklem semptomları eşlik eder. Bu olgu sunumunda 12 aylıktan itibaren tekrarlayan ateş, halsizlik, aftöz ülserler, servikal lenfadenopati, alt ekstremitelerde maküler döküntüler, şiddetli kas ağrıları, karın ağrısı ve hepatosplenomegalinin eşlik ettiği ataklar ile prezente olan 6 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur. Hastanın atakları sırasında eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve fibrinojen düzeyleri yüksek seyrediyordu. Serum IgD düzeyi ise hem atak sırasında hem de atak dışında yüksek seyrediyordu. Mevalonat kinaz gen analizinde heterozigot Ser52Asn mutasyonu saptandı. Literatürde bu mutasyonun klinik bulgu göstermediği bildirilmektedir. Profilaktik kolşisin ve intravenöz immünglobülin tedavisine yanıt vermeyen hastamız, aynı zamanda ataklar sırasında kullanılan non-steroid antiinflamatuar ilaçlar ve kortikosteroid tedavisinden de fayda görmedi. Hastanın ateş atakları anti interlökin-1 tedavisinden sonra azaldı.

**Anahtar kelimeler:** Hiper IgD sendromu, mevolinat kinaz mutasyonu, periyodik ateş

### ABSTRACT

Hyperimmunoglobulinemia D syndrome is a rare, autosomal recessively inherited autoinflammatory disease caused by mutations in the mevalonate kinase gene. The disease is characterized by clinically recurrent episodes of fever in the infantile period. The fever is typically accompanied by abdominal pain, vomiting, diarrhea and cervical lymphadenopathy, and sometimes by skin and joint symptoms. In this case report, a 6-year-old male patient who was presented with a history of attacks of recurrent fever, malaise, aphthous ulcers, cervical lymphadenopathy, macular rash in the lower extremity, severe muscle pain, abdominal pain and hepatosplenomegaly since the age of 12 months is presented. During the attacks, the erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and fibrinogen levels of the patient were elevated. The serum IgD level was high both during and outside the attack. Mevalonate kinase gene analysis revealed the heterozygote Ser52Asn mutation. In the literature, it is reported that this mutation does not show clinical signs. The patient did not respond to prophylactic colchicine and intravenous immunoglobulin treatment, and also to non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids during the attacks. The patient's fever attacks decreased with anti-interleukin-1 treatment.

**Key words:** Hyper IgD syndrome, mevalonate kinase mutation, periodic fever

Geliş Tarihi: 18/05/2015 • Kabul Tarihi: 02/03/2016

Received: 18/05/2015 • Accepted: 02/03/2016

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Mehmet Halil ÇELİKSOY

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Çocuk Alerjisi ve İmmünolojisi Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

e-posta: drmh@hotmail.com

## GİRİŞ

Hiperimmünglobülin D sendromu (HIDS) tekrarlayan ateş atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli bir grup otoinflamatuar bozukluktur (1). İsoprenoid ve kolesterol biyosentez yolunda yer alan mevolinat kinaz (MVK) genindeki mutasyonlardan dolayı ortaya çıkar. Bu gen 12. (12q24) kromozom'un uzun kolunda yerleşmiştir (2). Hastalıkta en sık görülen dört mutasyon olan V377I, I268T, H20P/N ve P167L mutasyonları hastaların %71.5'ini oluşturur (3). MVK genindeki mutasyonlar şiddetli ve hafif bulgularla seyreden iki klinik forma yol açar (4). HIDS fenotipi tekrarlayan ateş ve inflamatuvar epizodlar ile karakterizedir (5). Mevalonürik asidüri fenotipi ise bu epizodlara ek olarak gelişme geriliği, dismorfik özellikler, ataksi, serebellar atrofi ve psikomotor gerilik ile karakterize olup erken yaşta ölümle sonuçlanabilir (6).

Olgumuz heterozigot Ser52Asn (S52N) MKV mutasyonu olduğu halde, literatürde ilk kez şiddetli klinik fenotip ile seyrettiği için sunulmaya değer bulunmuştur.

## OLGU

Altı yaşında erkek hasta, tekrarlayan ateş atakları nedeniyle 1 yaşından beri polikliniğimizden izlenmekte idi. Hikayesinde ateş ataklarının infantil dönemde başladığı, düzensiz olduğu ve ortalama 4-7 gün sürdüğü öğrenildi. Ateş ataklarına servikal adenit, tekrarlayan oral aftlar, karın ağrısı, yaygın kas-eklem ağrısı ve alt ekstremitelerde daha yaygın olan pembe renkli eritematöz maküller eşlik ediyordu (Şekil 1). Ateş atakları profilaktik olarak farklı dönemlerde başlanan kolşisin ve prednizolon tedavilerine yanıt vermedi. Hastanın ataklarının periyot aralıkları düzensizdi. İlk başvurusunda ve daha sonraki takiplerinde hipogamaglobülinemisi ve tekrarlayan hışıltı atakları vardı. Üç yaşında hipogamaglobülinemisi düzelen hastaya süt çocuğunun geçici hipogamaglobülinemisi tanısı konuldu. Hastanın hışıltı atakları 6 yaşına kadar devam etti. Yapılan deri prick testinde ev tozu akarlarına karşı allerjisi saptandı. Özgeçmişinde laktoz intoleransı ve dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu tanıları ile takipli olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde belirgin hiperaktivitesi vardı. Büyüme geriliği yoktu. TA 110/65 mmHg, nabız 78/dk, vücut sıcaklığı 36,6 °C idi. Sistem muayeneleri normal idi.

Laboratuvar incelemesinde; Hb: 11,2 g/dL, Hct: %34,5, MCV: 81,6 fL, MCHC: 32,4 g/dL, RDW: %14,1, lökosit: 11.370 1000/uL, trombosit: 329.000 1000/uL, CRP:45.7 mg/L, ESH:43 mm/h, Na:142 mEq/L, K:4.4 mEq/L,

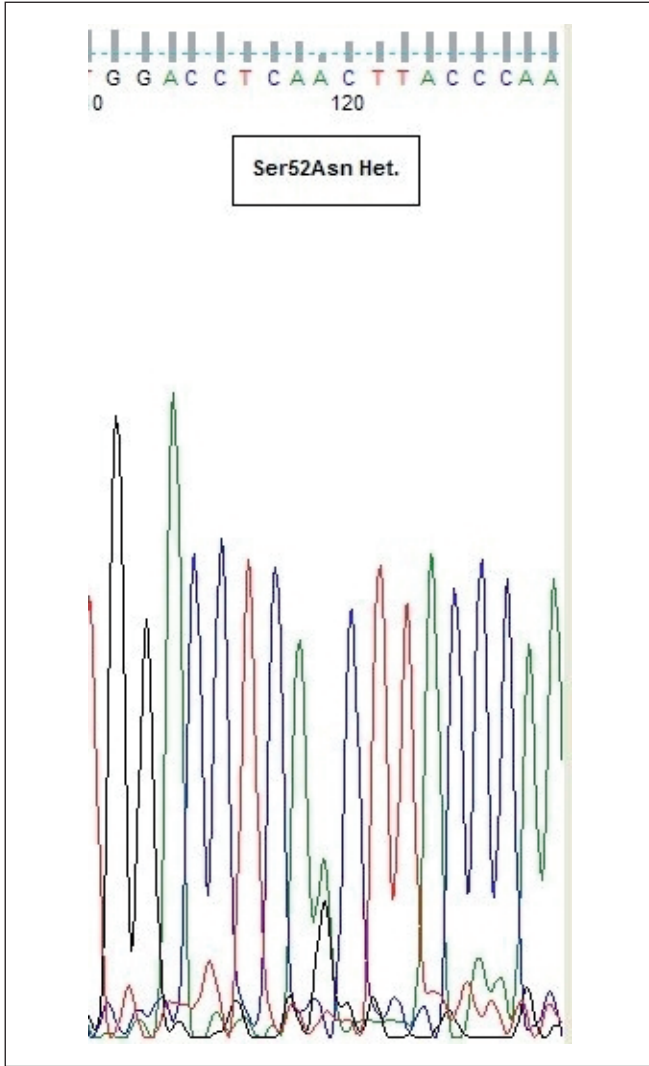
Cl:99 mEq/L, ALT:9.5 U/L (0-55), AST: 23.5 U/L (5-40), BUN:11.3 mg/dL, Ca:10.3 mg/dL, kreatinin:0.37 mg/dL, fibrinojen:5.71 g/L (1.8-3.5) olarak saptandı. Tam idrar tahlilinde ve dışkıda parazit incelemesinde bir özellik yoktu. Viral enfeksiyon belirteçleri ve FMF gen analizi negatif idi. Postero-anterior akciğer grafisi normal idi. Direkt coombs testi negatif, izohemaglutininleri 1/16 titrasyonda pozitif idi. Hasta 2,5 yaşında iken serum IgG:5.44 g/L (6.04-19.4), IgA:0.42 g/L (0.26-2.96), IgM:0.474 g/L (0.71-3.35), IgE:21.3 IU/mL (5-120), IgD:140 mg/dl (0-100) (atak sırasında), IgD:110 mg/dl (0-100) (atak dışında) olarak saptandı. Lenfosit alt grupları yaşına göre normal sınırlarda idi. Atak sırasında bakılan idrar mevalonürik asit düzeyi normal bulundu. Hastanın bakılan MVK geni 3. ekzonunda 155. nükleotid pozisyonunda G>C yer değişimi heterozigot (AGC>AAC) (S52N) olarak saptandı (Şekil 2). Klinik ve laboratuvar bulguları ile Hiper IgD sendromu tanısı konulan hastaya anti-interlökin-1 (anti-IL-1) tedavisi başlandı.

## TARTIŞMA

HIDS klasik monogenetik herediter otoinflamatuar bozukluklardandır (7). Hastalık, isoprenoid ve kolesterol biyosentez yolunda yer alan mevolinat kinaz genindeki mutasyonlardan dolayı ortaya çıkar. Bu gen 12. (12q24) kromozom'un uzun kolunda yerleşmiştir (2). En sık görülen dört mutasyon tipi olan V377I, I268T, H20P/N ve P167L hastaların %71.5'ini oluşturur (3). Hastalığın şiddeti, semptomların başlangıcı ve yıllık atak sayısı ile mutasyonlar arasında bir ilişki yoktur (8). Olgumuzun mevolinat kinaz gen analizinde heterozigot S52N mutasyonu saptandı. Bu mutasyonun homozigot olsa bile klinik bulgu vermediği



**Şekil 1.** Bilateral alt ekstremitelerde pembe eritematöz maküller.



Şekil 2. Ser52Asn heterozigot MKV mutasyonu.

literatürde bildirilmektedir (9). Hastamızın gen analizinde asemptomatik seyreden bir mutasyonun heterozigot formu saptanmasına rağmen klinik fenotipi oldukça şiddetli seyretti. Heterozigot bir mutasyonun bu kadar şiddetli fenotip göstermesi hastalığın şiddeti ile mutasyon arasında ilişki olmadığını doğrulamaktadır. Bu durum hastalığın mutasyon ile ilişkisiz olarak klinik çeşitlilik gösterebileceğini düşündürmektedir.

Hastalık periyodik ataklar ile karakterizedir. Ataklarda sıklıkla ateş, halsizlik, baş ağrısı, lenfadenopati (servikal ya da generalize), hepatomegali, splenomegali, karın ağrısı, kusma, ishal, artralji, deri döküntüsü (makülopapüler raş, ürtiker, purpura, eritema nodozum), aftöz ve genital ülserler görülür. Ayrıca bu ataklar sırasında akut faz reaktanları,

serum IgD ve IgA seviyelerinde artış görülebilir. HİDS'li hastalarda serum IgD düzeyi yüksekliği hastalık için ipucu olabilir fakat tanı koydurucu değildir. Hastaların çoğunda serum IgD düzeyi yüksek bulunurken %22'sinde normaldir (3). Yapılan bir çalışmada Medlej-Hashim ve ark. (10) serum IgD düzeyinin diğer otoinflamatuvar hastalıklarda da yükseldiğini ve semptomlarla korele olmadığını gösterdiler. Hafifçe artmış serum IgD düzeyleri (Üst sınırı iki ya da üç katı) diğer otoinflamatuvar hastalıklarla ilişkili bulunurken, daha yüksek değerler (Üst sınırın üç katından daha fazla) hiper IgD sendromu için daha spesifik kabul edilir (IgD Myelomu hariç) (7). Olgumuzun IgD yüksekliği hafif düzeyde idi. Hastamızın atakları ortalama 7-10 gün sürüyordu ve ataklarına ortalama 40-41 dereceye varan ateş, aftöz ülserler, servikal lenfadenit, karın ağrısı ve 1-2 cm hepatomegali eşlik ediyordu. Özellikle kas ağrıları ve halsizlik ön planda idi. Ayrıca literatürden farklı olarak alt ekstremitelerde ve ayak tabanlarında yaygın pembe eritematöz maküller görülüyordu. Ataklar sırasında akut faz reaktanları, serum IgD düzeyi ve serum fibrinojen düzeyi yüksek saptanırken IgA düzeyi normal idi. Ataklar sırasında idrarda mevalonürik asit atılımı normal idi. Hastamızın önemli bir özelliği ise, hem ataklar sırasında hem de ataklar dışında IgD düzeyinin normalden yüksek olması idi. Ancak ataklar sırasında ölçülen IgD düzeyi ataklar arasında ölçülen IgD düzeyinden daha yüksek idi.

Hastalığın günümüzde kabul görmüş bir tedavisi yoktur (11). Bu hastalar da atakları önlemek için çeşitli immünomodülatör ilaçlar (örneğin; metotreksat, azatioprin, salazopyrin, tacrolimus, dapsone, intravenöz immüno globülin, montelukast, simetidin, ranitidin) denenmiştir. Atakların başlangıç döneminde alınan yüksek doz kortikosteroid dikkate değer sayıda hastada atakların şiddetini azaltabilir (3). Bir TNF-  $\alpha$  inhibitörü olan etanercept ve bir rekombinant insan IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra alternatif tedaviler arasındadır. TNF-  $\alpha$ 'ya karşı monoklonal insan antikorları olan infliximab ve IL-6 reseptörüne karşı monoklonal insan antikorları olan tokilizumab düşünülebilecek diğer alternatiflerdir (12). Olgumuzda profilaktik olarak başlanan kolşisin tedavisine yanıt alınmadı. Olgumuz ataklar sırasında kullanılan non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve kortikosteroidden de fayda görmedi. Bunun üzerine olguya üç haftalık periyotlarla 400 mg/kg dozunda intravenöz immüno globülin tedavisi başlandı. Bu tedaviden de fayda görmeyen olguya anti-IL-1 tedavisi başlandı. Bu tedavi ile olgunun atakları hafifledi ve seyrekleşti.

Sonuç olarak HIDS olan hastalar mutasyondan bağımsız olarak klinik ve laboratuvar farklılıklar gösterebilir. Periyodik ateşle seyreden durumlarda nadir de olsa HIDS de sendromu da ön tanı da akılda tutulmalıdır. Özellikle sistemik bulguların eşlik ettiği, atakların uzun sürdüğü durumlarda ve kolşisin tedavisine yanıt alınamıyorsa bu olasılık artmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meyer CJ, Lobatto S, et al. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: A new syndrome. *Lancet* 1984;1:1087-90.
2. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland MO, Delpech M, Grateau G, et al. Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology* 2007;46:1597-600.
3. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW, et al; International HIDS Study Group. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine* 2008;87:301-10.
4. Houten SM, Frenkel J, Waterham HR. Isoprenoid biosynthesis in hereditary periodic fever syndromes and inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1118-34.
5. 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* 1994;73:133-44.
6. Hoffmann GF, Charpentier C, Mayatepek E, Mancini J, Leichsenring M, Gibson KM, et al. Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria. *Pediatrics* 1993;91:915-21.
7. Stoffels M, Simon A. Hyper-IgD syndrome or mevalonate kinase deficiency. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:419-23.
8. Cuisset L, Drenth JP, Simon A, van Der Velde-Visser SD, Delpech M, van Der Meer JW, et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001;9:260-6.
9. The registry of Hereditary Auto-inflammatory Disorders Mutations (Infevers). 15 May 2015. Available from: [http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/detail\\_mutation.php](http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/detail_mutation.php).
10. Medlej-Hashim M, Petit I, Adib S, Chouery E, Salem N, Delague V, et al. Familial Mediterranean fever: Association of elevated IgD plasma levels with specific MEFV mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:849-54.
11. van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, Frenkel J. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. *Clin Immunol* 2013;147:197-206.
12. Santos JA, Aróstegui JJ, Brito MJ, Neves C, Conde M. Hyper-IgD and periodic fever syndrome: A new MVK mutation (p.R277G) associated with a severe phenotype. *Gene* 2014;542:217-20.



