

Hiperimmunoglobulinemi D ve Periyodik Ateş Sendromu

HYPERIMMUNOGLOBULINEMIA D AND PERIODIC FEVER

A. Zafer ÇALIŞKANER*, Yavuz BAYKAL**, Salih PAY*

* Uzm.Dr.,Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları BD,

** Doç.Dr.,Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları BD, ANKARA

Periyodik ateş ile karakterize klinik tabloların tanı ve ayırıcı tanısı bazen ileri laboratuvar tetkikleriyle bile tam olarak yapılamamaktadır. Hastalar bilinen periyodik ateş sendromlarından birine tamamen uymadığında ya da birkaçının birden özelliklerini taşıdığına tanı iyice zorlaşmaktadır.

1984 yılında Hollanda'da Dr. Jos W. M. Van Der Meer ve arkadaşları, periyodik ateş nedeniyle uzun süre takip edilen ancak kesin tanıları konulamamış 6 hastada, daha önce tanımlanmamış bazı klinik ve laboratuvar özelliklerin birlikteliğini ortaya koydular. Bu hastalarda (3 erkek, 3 kadın) yıllardır devam eden ve ateş yüksekliği ile seyreden ataklar vardı. Bazı özellikleriyle ailesel akdeniz ateşi (AAA) ile benzer bir klinik tablo izleniyordu. Ancak AAA'de bulunmayan bazı önemli bulgularla bu sendromdan ayrılmaktaydı. Hastalarda ateş, karın ağrısı, artralji, artrit yanında baş ağrısı, servikal lenf bezlerinde büyüme ve bazen diare gözlenmekteydi. Klinik ve laboratuvar olarak uzun süre tetkik edilerek benzer bulgular sergileyen diğer hastalıklardan ayırıcı tanıları yapıldı. Laboratuvar tetkiklerinde akut faz reaktanlarında artışa eşlik eden önemli bir bulgu daha tespit edildi. Bu hastaların hepsinde serum immunglobulin D düzeyleri belirgin olarak yüksekti. Van Der Meer ve arkadaşları daha önce herhangi bir sendromla birlikte tanımlanmamış olan bu özellik nedeniyle, hastalarındaki klinik tabloyu yeni bir sendrom olarak yorumladılar ve "hiperimmunoglobulinemi-

D ve periyodik ateş sendromu" olarak adlandırdılar (1).

Hiperimmunoglobulinemi-D ve periyodik ateş sendromu, herediter periyodik ateş sendromları içinde yer alır. Bu grupta yer alan diğer sendromlar, ailesel akdeniz ateşi ve ailesel Hibernian ateştir. Ailesel Hibernian ateş sadece İrlandalı birkaç ailede tanımlandığı için bu adla adlandırılmıştır. Herediter periyodik ateş sendromları, belirli aralıklarla tekrarlayan ateşli dönemler ve diğer inflamasyon bulguları ile seyreden kalıtsal hastalıklardır (2).

Görülme Sıklığı

Hastalık "hiperimmunoglobulinemi D ve periyodik ateş sendromu" ya da kısaca "hiperimmunoglobulin D sendromu" olarak adlandırılır. Ortak terminoloji olarak "HIDS" kabul edilmiştir (3). Bugün için nadir görülen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Görülme sıklığı ile ilgili henüz kesinleşmiş istatistiksel bir değer yoktur. Çünkü bildirilen toplam olgu sayısı yaklaşık 70 hasta ile sınırlıdır. Hastaların çoğu Avrupa ülkelerine aittir. Avrupa dışında, Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nden birer olgu bildirimleri vardır. İki hasta Türkiye'den, kalan hastalar sıklık sırasına göre Hollanda, Fransa ve İtalya'dan bildirilmiştir (3-6). HIDS 'nun Avrupa ülkelerinde sık görülmesi gibi bir eğilim olmakla birlikte, olguların bu yönde değerlendirilmemeleri ve Ig D düzeyi ölçümlerinin yaygın olmaması nedeniyle olgu sayısı ve dağılımı sınırlı kalmaktadır (3).

Etyoloji

Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. "Uluslararası Hiper-IgD Çalışma Grubunun verileri

Geliş Tarihi: 16.11.1996

Yazışma Adresi: Dr.Yavuz BAYKAL
GATA İç Hastalıkları BD
Etlik, ANKARA

hastalığın herediter karakterini ortaya koymaktadır. Hastalardan önemli bir kısmında ailesel dağılım vardır. Aile çalışmaları otozomal resessif geçişle uyumludur (3,4). AAA ile olan klinik yakınlığı nedeniyle genetik benzerliği de düşünülmüştür. AAA'ya neden olan gen (MEF geni) 16. Kromozomun kısa kolundadır (7). Drenth ve arkadaşları AIDS'lu 10 aileden 19 hasta ve 28 etkilenmemiş birey üzerinde yaptıkları bir çalışmada MEF geni ile aynı lokusta yeralan bir mutasyon tespit etmemişlerdir. Ayrıca AIDS'dan sorumlu olduğu düşünülen diğer gen bölgelerinde de (17q ve 14q) mutasyon gösterilememiştir (8).

Patogenez

HIDS' nun patogenezini tam olarak açıklanamamış değildir. Fakat ateş yüksekliği ve akut faz reaksiyonu gözlemlendiği için sitokinlerin rolü üzerinde durulmuştur. "Anormal" sitokin üretiminin hastalığın semptomlarından ve hatta poliklonal İg D yüksekliğinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Yapılan değişik çalışmalarda ataklar sırasında sitokin aktivasyonu olduğu gösterilmiştir. C reaktif protein, solubl tip II fosfolipaz A2, TNF α ve sirküle IL-6 düzeyleri ataklar sırasında artmakta, buna karşın IL-1 α , IL-1 β ve IL-10 düzeyleri ise artmamaktadır (3,9,10).

Yüksek İg D düzeylerinin patogenezde rol oynadığı doğrultusunda da görüşler mevcuttur. İg D'nin fonksiyonları hakkında bilgiler sınırlıdır. Normalde kanda çok düşük konsantrasyonlardadır. Temel olarak gelişmekte olan B lenfositlerin yüzeyinde yer alır. Sigara içenlerde hafif yüksek değerleri, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar sonrasında belirgin yüksek değerleri tespit edilmiştir (1). AIDS'lu hastalarda genetik nedenlerle İg D üretiminin artmış olabileceği ileri sürülmüştür. Bu görüşe göre, değişik antijenlerle temas sonucunda İg D immun kompleksleri oluşmakta, bunların makrofajları tetiklemesiyle sitokin üretimi artmakta ve sonuçta semptomlar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu İg D immun kompleksleri kompleman sistemini de aktive etmektedir (1,9,11).

Bir çalışmada AAA'de kompleman 5a inhibitörünün olmadığını ve hastalığın klinik bulgularıyla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. HIDS 'da da benzer şekilde antiinflamatuvar bir maddenin yokluğu düşünülmektedir (3,12).

Klinik Bulgular

HIDS tipik olarak çok küçük yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Hastaların çoğunda ilk febril atak 1 yaşını doldurmadan gözlenir. Hayatın ilk haftasından 53 yaşına kadar değişen ortaya çıkış zamanları bildirilmiştir. Ataklar başladıktan sonra ömür boyu sürmektedir (3,4,9,13).

Atakların tüm hastalarda gözlenen asıl bulgusu yüksek ateştir. Ortalama 4-8 haftada bir şikayetler ortaya çıkmakta ve her atak 5-7 gün süreyle devam etmektedir (1,4,14). Atak süresi ile ilgili olarak 1 gün ile 42 gün arasında değişen süreler bildirilmiştir (15). Atakların başlamasına neden olan faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte, hastaların %54'ünde uygulanan bir immünizasyon atağı başlatmıştır (1,4). Bazı hastalar atak öncesinde baş ağrısı, kas güçsüzlüğü, burunda tıkanıklık gibi prodromal semptomlar tanımlarlar (1,11). Ateş titremeye birlikte ani olarak yükselir. Genellikle 39°C'nin üzerindedir. (38°C-41°C). Yüksek ateş önce bir plato çizer, daha sonra 5-7 gün içinde yavaş bir şekilde kendiliğinden düşer (10,13).

Ateş yüksekliğine eşlik eden en önemli bulgulardan birisi lenfadenopatidir. Hastaların %94'ünde görülür. Genellikle servikal lenf nodları tutulur. Lenf nodu hassastır, büyümüştür ve palpasyonla ağrılıdır (4,15).

Atakların diğer önemli bir bulgusu da karın ağrısıdır. %72 hastada gözlenir. Karın ağrısı ile birlikte bulantı, kusma ve diare de olabilir (1,4,9,15). Abdominal şikayetler, AAA'de görülenden daha az sıklıkta ve şiddette gözlenmektedir (1).

HIDS 'da eklem tutulumu da görülmektedir. %80 hastada poliartralji şeklindedir. Başlıca diz ve ayak bileği eklemleri tutulur. %68 hastada destrüktif olmayan artrit görülür, atak sonrasında eklemlerde sekel kalmaz (3,4,16).

Ataklar sırasında hastaların yaklaşık yarısında baş ağrısı tespit edilmiştir (1,4).

Serozit sadece %6 hastada görülür ve belirgin bir semptom değildir (1,3,4).

Hastaların %82'sinde, her zaman gözlenmemekle birlikte, atak sırasında değişik cilt lezyonları ortaya çıkar. En sık kollarda ve bacaklarda, bazen gövdede gözlenir. Gluteal bölgede, belde ya

da boyunda da olabilir. Eritematöz maküller en sık görülen lezyonlarıdır (%42). Bunu eritematöz papüller takip eder ve %34 hastada gözlenir. Diğerleri ürtikeriyal lezyonlar ve eritematöz nodüllerdir. Tipik olarak ateş yüksekliği ile birlikte ortaya çıkar ve ataklar arasındaki dönemlerde gözlenmezler. Genellikle herhangi bir yakınma ile birlikte olmakla birlikte, çok az hastada lezyonlarda ağrı ya da kaşıntı gibi yakınmalar olabilir. İg D düzeyi ile cilt bulgularının ortaya çıkma sıklığı arasında korelasyon yoktur. Cilt biyopsi bulguları hastadan hastaya, hatta aynı hastanın değişik biyopsi örnekleri arasında farklılıklar gösterir. Temel histopatolojik bulgu vaskülitir. Epidermiste minimal lenfosit veya polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu, dermiste değişen derecelerde damar çevresinde lenfosit veya PMNL infiltrasyonu, lökositoklasis ve eritrositlerin damar dışına çıkması gözlenir (15). İmmunofluoresans incelemede, damar çevrelerinde granüler tarzda İg D ve C3 birikimi gösterilmiştir (11).

Hastalar ataklar arasındaki dönemlerde tamamen asemptomatiktir.

Laboratuvar Bulgular

HIDS'nun en önemli laboratuvar bulgusu doğal olarak sendroma adını veren serum İg D düzeyinin yüksekliğidir. İg D normal değeri 100 IU/L'nin altındadır. Hastaların tümünde bu değer 100 IU/L'nin üzerindedir. 5300 IU/L'ye kadar yüksek değerler bildirilmiştir. Ataklar arası semptomsuz dönemlerde de İg D düzeyi yüksek olarak kalmaktadır. Değerlerde ateşli dönemlerde artış, semptomsuz dönemlerde azalma şeklinde bir dalgalanma da gözlenmez. Ayrıca hastaların % 82'sinde İg A düzeylerinde de minimal yüksek olduğu tespit edilmiştir. İg A yüksekliği de İg D düzeylerinde olduğu gibi sürekli (1,4,14,16).

Atak süresince akut faz reaktanları yüksektir. Lökositoz ve nötrofili vardır. Total lökosit sayısı 10.000-20.000/mm³ arasında değişir. C reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı artar. IL-6 ve TNF α düzeyleri de ataklar sırasında yükselmektedir. Bu değerler ataklar arası semptomsuz dönemlerde normal sınırlardadır (1,4,9,16). Ancak bazı çalışmalarda, hastalığın semptomsuz dönemlerinde de devam eden inflamasyon bulguları olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir (17).

Nadir olgularda semptomlarla birlikte proteinüri, eritrositüri ve idrarda eritrosit silendirleri de gözlenmiş ve ileri tetkiklerle bu bulgulara neden olabilecek altta yatan başka bir patoloji olmadığı gösterilmiştir (11).

Kompleman düzeyleri normaldir, organ spesifik antikorlar, romatoid faktör, ANA ve anti dsDNA negatiftir (16).

HIDS'da hiçbir hastada amiloid birikimi gösterilmemiştir (3, 4,14).

Lenf nodu biyopsi örneklerinde B hücre hiperplazisi ve İg D ve İg A pozitif plazma hücreleri mevcuttur (1). Aynı bulgular rektum, akciğer ve kemik iliği biyopsilerinde de gösterilmiştir (14).

Ayırıcı Tanı

HIDS diğer periyodik ateş sendromlarından ayrı bir klinik tablo olarak kabul edilmektedir. Ayırıcı tanısı yapılması gereken en önemli hastalık "Ailesel Akdeniz Ateşi"dir. Her iki hastalığın tekrarlayan febril ataklar, karın ağrısı, artrit ve akut faz reaktan cevabı gibi benzer özellikleri vardır. Ancak HIDS'in, AAA'den farklı bir hastalık olduğunu gösteren klinik ve laboratuvar bulguları mevcuttur.

Herşeyden önce görüldükleri etnik gruplar farklıdır. AAA hemen daima Yahudilerde, Araplarda, Ermenilerde, Türklerde ve diğer Akdeniz ülkelerinde görülmektedir. Şimdiye kadar bildirilmiş olan HIDS olguları ise daha çok Avrupa kıtasına aittir. Ancak, daha önce de vurgulandığı gibi, olguların değerlendirilmesinde HIDS'nun akla getirilmesi ve İg D düzeyi ölçümlerinin daha sıklıkla yapılmasıyla belki de bu dağılımın Avrupa'ya sınırlı kalmadığı görülebilecektir (1,3,11).

Lenfadenopati AAA 'de klinik özellikleri belirleyen bir bulgu değildir. Genellikle ataklar sırasında lenfadenopati görülmez. Buna karşın serozit AAA'de önemli bir bulgu iken, HIDS'li hastalarda çok nadir olarak gözlenir. Abdominal ataklar AAA'de sık görülen ve ağır seyreden bir tablo olmasına karşın HIDS'de daha az sıklıkta ve şiddette görülmektedir (1,3,4).

AAA'de "erizipel benzeri eritem" en spesifik ve karakteristik cilt lezyonu olarak kabul edilir. Daha çok artritle seyreden AAA ataklarıyla birlikte görülme eğilimi vardır. Bu lezyon 10-15 cm çaplı,

kenarları düzgün kırmızı lekeler tarzındadır. Alt ekstremitede bacağın dorsalinde, ayak bileğinde bazen de diz eklemi üzerinde ortaya çıkar. Lezyon üzerinde cilt sıcak ve hassastır. Kolşisin tedavisi cilt bulgularının sıklığını belirgin derecede azaltır (18). HİDS'de görülen cilt lezyonları ise AAA'den farklıdır. Nadir bazı hastalarda lezyonda ağrı ya da kaşıntı tanımlanmakla birlikte genellikle semptom-suzdur (15).

AAA'de ataklar sırasında verilen kolşisine belirgin bir cevap gözlenir. Aynı şekilde idame tedavisi olarak kullanılan kolşisin ile atakların sıklığı, şiddeti ve süresi azaltılabilmektedir. Çalışmaların bir kısmında HİDS 'da hastaların kolşisinden fayda gördüğü bildirilmişse de (1,15), bu hastalıkta AAA'deki kadar etkili olmadığı düşünülmektedir (11,14,16).

HİDS'de bazı hastalarda atak öncesinde baş ağrısı, kas güçsüzlüğü, burunda tıkanıklık gibi prodromal semptomlar olabilmektedir (11). Baş ağrısı ataklara eşlik eden bir bulgudur. AAA'de de ataklar sırasında baş ağrısı görülebilir. Buna ek olarak bazı hastalarda aseptik menenjit, antiepileptiklere cevap vermeyen ancak kolşisin tedavisiyle ortadan kalkan epileptik ataklar gibi daha ileri nörolojik bulgular da bildirilmiştir (19) HİDS'da ise bu tip nörolojik tablolar gözlenmemektedir.

AAA'de hastalar atak sırasında daha çok konstipasyon tanımlarlarken, HİDS'de diare görülmektedir (1).

HİDS'de tüm hastalarda gözlenen laboratuvar bulgusu poliklonal İg D yüksekliğidir. AAA'de yapılan çalışmalarda serum İg D düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur. Bu iki hastalığı birbirinden ayıran en önemli özellik budur (1,3,11).

Periyodik ateşle seyreden diğer hastalıklarda İg D yüksekliği saptanmamıştır. Juvenil kronik artritler, CINCA (nörolojik, kutanöz ve artiküler bulgularla seyreden kronik infantil sendrom) ve Still hastalığında da benzer şekilde febril ataklar ve eklem bulguları görülebilmektedir. Ancak HİDS, artrit ataklarının uzun sürede bile eklemde hasar oluşturmaması, ateşin ani yükselip, plato çizerek kademeli olarak kendiliğinden düşmesi gibi özellikleriyle bu hastalıklardan ayrılmaktadır (3,11).

Ailesel Hibernian ateş, çoğu özellikleriyle AAA ve HİDS'na benzemektedir. Sınırlı sayıda ol-

gu bildirilmiştir. Bu olguların tamamı İrlandalıdır. Hastalık sadece bir etnik gruba sınırlı kalması ve normal İg D düzeyleri ile HİDS'dan ayrılmaktadır (2).

Ailesel kronik ürtiker hikayesi ve ürtiker ile birlikte ateş, eklem ağrısı, sindirim sistemi şikayetleri ve lenf nodu büyümeleri olan hastalarda da HİDS 'nun ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir (20).

Tedavi ve Prognoz

Hastalığın spesifik bir tedavisi olmayıp daha çok semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Parasetamol ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar semptomların tedavisinde kullanılmaktadır. Kolşisinden tüm hastalar aynı oranda fayda görmemektedirler ve etkinliği tartışmalıdır. Sitokinlerin farmakolojik modülasyonu tatminkar sonuçlar verebilecektir. Daha fazla sayıda olgunun tanımlanması, fizyopatoloji ve tedavide gelişmeler için gereklidir. Hastalık ömür boyu sürmesine karşın prognozu genel olarak iyidir (3,4,13). HİDS ve gebelik birlikteliği de gözlemlenmiş ve hastalığın gebelik komplikasyonlarını artırmadığı ve fetus üzerine olumsuz etkilerinin olmadığı ortaya konmuştur. Hatta atak sıklığının gebelik sırasında azaldığı da tespit edilmiştir (21).

KAYNAKLAR

1. Van der Meer JW, Vosen JM, Radl J, et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: A new syndrome. *The Lancet* 1984; 1087-90.
2. Kastner DL. Intermittent and periodic arthritic syndromes. In: McCarty DJ, Koopman WJ: *Arthritis and Allied Conditions*. 30th ed. Philadelphia, London: Lea & Febiger, 1997; 2(67): 1279-91.
3. Drenth JP, Powel JR. Hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *The Lancet* 1995; 345:445-6.
4. 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-Ig D Study Group. Medicine Baltimore*, 1994; 73:133-44.
5. Topaloğlu R, Saatçi Ü. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever mimicking Familial Mediterranean Fever in the Mediterranean. *Postgrad Med J* 1991; 67:490-1.
6. Drenth JP, Weemaes CM. First patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome from the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:924-5.

7. Drenth JP, Mariman EC, Van der Velde Visser SD, et al. Location of the gene causing hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome differs from that for familial Mediterranean fever. International Hyper-IgD Study Group. *Hum Genet* 1994; 94:616-20.
8. Pras E, Aksentijevich I, Levy E, et al. The gene causing familial Mediterranean fever maps to the short arm of chromosome 16 in Druze and Moslem Arab families. *Hum Genet* 1994; 94: 576-7.
9. Drenth JP, Van Deuren M, Van der Ven Jongekrijg J, Schalkwijk CG, Van der Meer JW. Cytokine activation during attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Blood* 1995; 85:3586-93.
10. Drenth JP, Powell RJ, Brown NS, Van der Meer JW. Interferon-gamma and urine neopterin in attacks of the hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Eur J Clin Invest* 1995; 25:683-6.
11. Boom BW, Daha MR, Vermer BJ, et al. Ig D immune complex vasculitis in a patient with hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever. *Arch Dermatol* 1990; 126:1621-24.
12. Matzner Y. Familial Mediterranean fever--an autoimmune disorder or a genetic defect in a regulatory mechanism of inflammation [editorial] *Isr J Med Sci* 1989; 25:547-9.
13. Scolozzi R. Hyper-IgD syndrome (HIDS) (editorial). *Recenti Prog Med* 1995; 86:243-7.
14. Reeves WG, Mitchel JRA. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever. *The Lancet* 1984; 1463-64.
15. Drenth JP, Boom BW, Toonstra J, et al. Cutaneous manifestations and histologic findings in the hyperimmunoglobulinaemia D syndrome. *Arch Dermatol* 1994; 59-65.
16. Loeliger AE, Kruize AA, Bijlsma JW. Arthritis in hyperimmunoglobulinaemia D. *Ann Rheu Disease* 1993; 52:81-8.
17. Havenaar EC, Drenth JP, Van Ommen EC, Van der Meer JW. Elevated serum level and altered glycosylation of alpha 1-acid glycoprotein in Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome: evidence for persistence inflammation. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 76:279-84.
18. Majeed HA, Quabazrd Z, Hijazi Z, et al. The cutaneous manifestations in children with Familial Mediterranean Fever (recurrent hereditary polyserositis): a six-year study. *Q J Med* 1990; 75:607-16.
19. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 301-2.
20. Bader Meunier B, Venencie PY, Vieillefond A, Le Touze P, Dommergues JP. Hypergammaglobulinemia D and familial urticaria in children. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123:398-400.
21. De Hullu JA, Drenth JP, Struyk AP, van der Meer JW. Hyper-IgD syndrome and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 68:223-5.