

Εμφάνιση συνδρόμου Υπέρ-IgD σε παιδί Ελληνικής καταγωγής

Κ. Δούρος, Η.Σ. Παπαδέα

Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας «Θριάσιο», Αθήνα

Περίληψη. Περιγράφεται η περίπτωση αγοριού ηλικίας 13 ετών ελληνικής καταγωγής, που παρουσιάζει από την ηλικία των 4 μηνών υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού διάρκειας λίγων ημερών συνοδευόμενα από ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: κοιλιακό άλγος, λεμφαδενοπάθεια, κεφαλαλγία, προσβολή των αρθρώσεων, διάρροιες, εμέτους και ποικίλα εξανθήματα. Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων υπήρχε αύξηση των παραγόντων φλεγμονής οξείας φάσης. Η IgA ήταν σταθερά αυξημένη, όπως επίσης και η IgD, η οποία μετρήθηκε σε δύο διαφορετικές περιπτώσεις. Η διάγνωση του υπέρ - IgD συνδρόμου ετέθη με βάση τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα και κυρίως την αύξηση της IgD. Το υπέρ IgD σύνδρομο περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1984 και μέχρι τώρα στον επίσημο κατάλογο καταχώρησης του συνδρόμου που λειτουργεί στην Ολλανδία, είναι καταγεγραμμένοι περίπου 180 ασθενείς, οι περισσότεροι από τους οποίους προέρχονται από χώρες της Δυτ. Ευρώπης. Είναι γενετική διαταραχή και κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Το υπεύθυνο γονίδιο είναι αυτό του ενζύμου της μεβαλονικής κινάσης και έχει εντοπισθεί στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 12. Ωστόσο, η παθογένεια του συνδρόμου παραμένει άγνωστη. Η θεραπεία είναι κατά κύριο λόγο υποστηρικτική, δεδομένου ότι κανένα από τα φάρμακα που έχουν δοκιμασθεί δεν αποδείχθηκε αποτελεσματικό στην πρόληψη και καταστολή των κρίσεων.

Λέξεις-κλειδιά: IgD, υπέρ IgD σύνδρομο.

Douros C, Papadea IS. Hyper-IgD syndrome in a boy of Greek descent. Pediatric Department, "Thriasio" General Hospital, Athens. *Paediatr N Gr* 2003, 15: 294 - 297.

We report on a case of a 13-year-old boy of Greek descent who has been suffering since four months of age from recurrent attacks of fever which last a few days accompanied with one or more of the following: abdominal pain, lymphadenopathy, headache, joint involvement, diarrhea, vomiting and various eruptions. Laboratory testing revealed an acute phase reaction during attacks, with leucocytosis, neutrophilia, and raised ESR and CRP. IgA was consistently elevated, as well as IgD, which was measured on two occasions. Based on the clinical and laboratory findings and especially the elevation of IgD, we established the diagnosis of hyper-IgD syndrome (HIDS). HIDS was first described in 1984 and up to now the official registry of the syndrome holds data of about 180 cases. Most of them come from West European countries. It is a genetic disorder with the hereditary trait being autosomal recessive. The responsible gene has been localized on the long arm of chromosome 12 and has been identified as the gene for mevalonate kinase. Nevertheless, the pathogenesis of the syndrome still remains obscure. Treatment is largely supportive, since no drug has been proved capable of suppressing the attacks.

Key words: IgD, hyper-IgD syndrome.

Εισαγωγή

Το υπέρ IgD σύνδρομο περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1984 από τους Van der Meer και συνεργάτες¹ και αποτελεί μία από τις νοσολογικές οντότητες που συνθέτουν το φάσμα των κληρονομικών περιοδικών πυρετών. Άλλα νοσήματα που εντάσσονται σ' αυτή την ομάδα είναι ο οικογενής μεσογειακός πυρετός, το σχετιζόμενο με τον υποδοχέα TNF περιοδικό σύνδρομο ή Ιρλανδικός πυρετός, το σύνδρομο PFAPA, η οικογενής κνίδωση από ψύχος και το σύνδρομο Muckle – Wells².

Περιγραφή περίπτωσης

Αγόρι ηλικίας 13 ετών με γονείς Έλληνες καταγόμενους από τον Πόντο, παρουσίασε υψηλό πυρετό με ρίγος, έντονο κοιλιακό άλγος εντοπιζόμενο στον δεξιό λαγόνιο βόθρο, αρθραλγία της δεξιάς ποδοκνημικής, κεφαλαλγία και εμέτους. Είχε προηγηθεί προ δεκαπενθημέρου νοσηλεία σε παιδιατρική κλινική λόγω τραχηλικής λεμφαδενίτιδας συνοδευόμενης με πυρετό και εξάνθημα.

Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε αραιό κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα κορμού και άκρων, ευαισθησία στον δεξιό λαγόνιο βόθρο, ερυθρότητα, οίδημα και ελαττωμένη κινητικότητα της δεξιάς ποδοκνημικής. Την πέμπτη ημέρα της νόσου εμφάνισε άλγος στην δεξιά μασχαλιαία χώρα και ψηλαφητικά διαπιστώθηκε κινητός και ευαίσθητος λεμφαδένας διαστάσεων 1 × 2 cm. Δεν βρέθηκαν άλλα παθολογικά ευρήματα από την αντικειμενική εξέταση των λοιπών συστημάτων.

Από το ατομικό αναμνηστικό προέκυψε ότι το παιδί παρουσίαζε εμπύρετα επεισόδια διάρκειας λίγων ημερών, περίπου κάθε 1-2 μήνες, ήδη από την ηλικία των 4 μηνών. Πολλά απ' αυτά συνοδεύονταν από κοιλιακό άλγος, διάρροιες, εμέτους, αρθραλγίες, εξανθήματα και λεμφαδενικές διογκώσεις. Είχε εισαχθεί συνολικά 10 φορές σε νοσοκομείο και η συμπτωματολογία συνήθως αποδίδονταν σε οξεία γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη αναπνευστικού, αδενοφλέγμονα και αλλεργία.

Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε αύξηση των παραγόντων φλεγμονής οξείας φάσης: Λευκά 24000/mm³, TKE 113 mm/1h, CRP 280 mg/dl, ινωδογόνο 630 mg/dl. Οι τιμές των ανοσοσφαιρινών IgG και IgM ήταν φυσιολογικές, ενώ αυξημένη βρέθηκε η IgA. Φυσιολογικές επίσης ήταν οι τιμές των κλασμάτων C₃ και C₄ του συμπληρώματος καθώς και το ολικό αιμολυτικό συμπλήρωμα. Τα αντιπυρηγικά αντισώματα, ο ρευματοειδής παρά-

γων και οι κρουσφαιρίνες ήταν αρνητικά, ενώ θετικά βρέθηκαν τα κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα. Οι ακτινογραφίες θώρακα και δεξιάς ποδοκνημικής ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Ο έλεγχος για λοιμώξεις, που περιελάμβανε δερμοαντίδραση mantoux, καλλιέργειες αίματος, οροαντιδράσεις Widal και Wright, ορολογικό έλεγχο για ιό Epstein-Barr, κυτταρομεγαλοϊό, Borrelia burgdorferi, Yersinia, ρικέτσιες, τοξόπλασμα και HIV, ήταν αρνητικός. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα και το υπερηχογράφημα της καρδιάς ήταν φυσιολογικά. Το υπερηχογράφημα και η αξονική τομογραφία κοιλίας ήταν επίσης φυσιολογικά. Η οφθαλμολογική εξέταση με σχισμοειδή λυχνία απέκλεισε την ύπαρξη ιριδοκνικίτιδας. Η βιοψία των δερματικών βλαβών έδειξε μη ειδικές αλλοιώσεις υποδερματίτιδας.

Ο πυρετός και η υπόλοιπη συμπτωματολογία υποχώρησαν την 7^η ημέρα της νόσου χωρίς την χορήγηση οποιασδήποτε αγωγής. Το παιδί τέθηκε σε τακτική παρακολούθηση για περίπου 1,5 έτος. Σ' αυτό το διάστημα παρουσίασε οκτώ εμπύρετα επεισόδια. Όλα ήταν αυτοπεριοριζόμενα, η διάρκειά τους κυμαίνονταν από 3 έως 6 ημέρες και συνήθως συνοδεύονταν από αρθραλγίες, ποικίλης μορφής εξανθήματα, κοιλιακό άλγος, διάρροιες, εμέτους, κεφαλαλγία και διόγκωση των τραχηλικών λεμφαδένων. Αρθρίτιδα εμφανίστηκε μία μόνο φορά και αφορούσε στις μετακαρπιοφαλαγγικές αρθρώσεις της δεξιάς άκρας χειρός. Σε μία επίσης περίπτωση διαπιστώθηκε μικρή σπληνική διόγκωση. Οι παράγοντες φλεγμονής οξείας φάσης ήταν σταθερά αυξημένοι κατά τη διάρκεια των παραπάνω επεισοδίων και υποχωρούσαν στα φυσιολογικά όρια μετά την ύφεση του πυρετού.

Στα πλαίσια της διερεύνησης των συνδρόμων περιοδικού πυρετού έγιναν επανειλημμένες μετρήσεις των ανοσοσφαιρινών, που έδειξαν φυσιολογικές τιμές των IgG και IgM. Αντίθετα οι τιμές της IgA ήταν σταθερά αυξημένες με τιμές που κυμαίνονταν από 408 έως 569 mg/dl. Η IgD, οι φυσιολογικές τιμές της οποίας είναι από 0 έως 14 mg/dl, μετρήθηκε δύο φορές με μεσοδιάστημα τριών μηνών και ήταν ιδιαίτερα αυξημένη. Η τιμή της πρώτης μέτρησης ήταν 97,5 mg/dl και της δεύτερης 137 mg/dl.

Η διάγνωση του συνδρόμου υπέρ IgD στοιχειοθετήθηκε από την τυπική κλινική και εργαστηριακή εικόνα κατά τη διάρκεια των εμπύρετων επεισοδίων, την περιοδικότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων, τις αυξημένες τιμές της IgA και βέβαια τις υψηλές τιμές της IgD.

Συζήτηση

Από το 1984 που περιγράφηκε για πρώτη φορά το σύνδρομο έως σήμερα, έχουν καταγραφεί πάνω από 180 ασθενείς που βρίσκονται καταχωρημένοι στον επίσημο κατάλογο που λειτουργεί στο Nijmegen της Ολλανδίας (<http://www.hids.net>). Οι περισσότεροι προέρχονται από την Ολλανδία και τη Γαλλία.

Η έναρξη του συνδρόμου γίνεται συνήθως πριν από την συμπλήρωση του 1^{ου} έτους της ζωής και συνίσταται σε υποτροπιάζοντα επεισόδια υψηλού πυρετού με αιφνίδια έναρξη, που συχνά συνοδεύεται με ρίγος. Η διάρκεια των επεισοδίων ποικίλει από ασθενή σε ασθενή, αλλά ακόμη και στο ίδιο άτομο μπορεί να έχουν άλλοτε άλλη διάρκεια. Παρόλο που έχουν περιγραφεί επεισόδια από 1 ημέρα έως 6 εβδομάδες, η συνήθης διάρκεια τους είναι 3-7 ημέρες. Τα μεσοδιαστήματα ανάμεσα στις κρίσεις ποικίλουν ακόμη και στον ίδιο ασθενή, η πλειονότητα πάντως νοσεί κάθε 1 με 2 μήνες. Με την πάροδο της ηλικίας έχει παρατηρηθεί πως η περιοδικότητα και η σοβαρότητα των προσβολών μειώνεται³.

Ο πυρετός σχεδόν πάντα συνοδεύεται από λεμφαδενοπάθεια κατά κύριο λόγο των τραχηλικών και σπανιότερα των μασχαλιαίων και βουβωνικών λεμφαδένων, καθώς και από κοιλιακό άλγος που μπορεί να δώσει εικόνα οξείας σκωληκοειδίτιδας. Το τελευταίο θεωρείται ότι οφείλεται σε φλεγμονή του λεμφικού ιστού του εντέρου. Πολύ συχνά στη συμπτωματολογία των επεισοδίων περιλαμβάνονται σπληνομεγαλία, έμετοι, διάρροιες, κεφαλαλγία, αρθραλγίες, αρθρίτις, φαρυγγίτις, ρινική συμφόρηση και εκδηλώσεις από το δέρμα. Η σπληνομεγαλία είναι ιδιαίτερα συχνή στις μικρές ηλικίες, ενώ παρατηρείται σπάνια στις μεγαλύτερες. Οι δερματικές βλάβες παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία, με συχνότερες τις ερυθματώδεις κηλίδες και βλατίδες, ενώ η εμφάνιση αιμορραγικών εξανθημάτων δεν είναι ασυνήθης. Η συνηθέστερη εντόπισή τους είναι στα άκρα, αν και μπορεί να εμφανισθούν σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Αρθρίτιδα, κυρίως των μεγάλων αρθρώσεων, παρατηρείται συχνά κατά τη διάρκεια των εμπύρετων επεισοδίων, μπορεί όμως να συμβεί ακόμη και με απουσία πυρετού. Είναι καλοήθης και δεν προκαλεί μόνιμες βλάβες στις αρθρώσεις³.

Το υπέρ-IgD σύνδρομο κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Σαν υπεύθυνες για τη νόσο θεωρούνται μεταλλάξεις στο

γονίδιο του ενζύμου μεβαλονική κινάση (MVK) που εντοπίζεται στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 12 (12q24). Η MVK είναι ένα βασικό ένζυμο του μεταβολισμού της χοληστερόλης και στους ασθενείς με υπέρ-IgD σύνδρομο η δραστηριότητα του κυμαίνεται στο 10-15% του συνήθους. Η συνηθέστερη μετάλλαξη είναι η V3771 που βρίσκεται σε περισσότερο από το 80% των πασχόντων. Πάντως, μέχρι στιγμής παραμένει άγνωστη η παθογενετική συσχέτιση μεταξύ της έλλειψης αυτού του ενζύμου και της νόσου⁴⁻⁶.

Η διάγνωση του συνδρόμου τίθεται με βάση τα χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα, την περιοδικότητα της εμφάνισής τους και την σταθερά αυξημένη τιμή της IgD (>100 IU/ml ή 14,1mg/dl). Η IgD θα πρέπει να έχει βρεθεί υψηλή σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις, που να απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον ένα μήνα. Κυρίως όμως η διάγνωση στηρίζεται στην αποκάλυψη των μεταλλάξεων του γόνου της MVK, την εύρεση της ανεπάρκειας της MVK και/ή των μεταλλάξεων και στα δύο αλληλία του γόνου της MVK. Εν τούτοις 20% των ασθενών με κλινικά διαγνωσμένο HIDS παρουσιάζει τελείως φυσιολογική δραστηριότητα της MVK. Σ' αυτή την παραλλαγή του HIDS η διάγνωση τίθεται κλινικά εξ αποκλεισμού και πιθανόν αφορά περισσότερες από μία νοσολογικές οντότητες.

Επιπλέον, η αυξημένη IgD μπορεί να αποτελεί δείκτη χρόνιας φλεγμονής και έχει βρεθεί σε μερικούς ασθενείς με άλλα φλεγμονώδη νοσήματα, όπως ο Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός, η νόσος Bechet's, και το PFAPA σύνδρομο. Εν αντιθέσει, η IgD μπορεί να είναι φυσιολογική στο 50% των παιδιών με περιοδικό πυρετό, που έχουν ανεπάρκεια της MVK. Έτσι, στα παιδιά η IgD δεν είναι ούτε ευαίσθητη ούτε ειδική εξέταση για τη διάγνωση της ανεπάρκειας της MVK.

Την οριστική διάγνωση δίνει η απόδειξη της ελαττωμένης δραστηριότητας της MVK στα λεμφοκύτταρα ή σε καλλιεργημένους ινοβλάστες του δέρματος. Η εξέταση αυτή βέβαια γίνεται σε εξειδικευμένα μεταβολικά εργαστήρια⁷.

Τα επίπεδα της IgD πάντως δεν έχουν βρεθεί να συσχετίζονται με την συχνότητα ή την σοβαρότητα των κρίσεων. Επιπλέον, πάνω από το 80% των ασθενών έχουν αυξημένη την IgA. Σ' ένα μικρό ποσοστό ασθενών είναι αυξημένη και η IgG₃. Κατά τη διάρκεια των κρίσεων παρατηρείται λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνικό τύπο, αύξηση της TKE, της CRP και των υπολοίπων δεικτών φλεγμονής οξείας φάσης³. Αυξημένοι επίσης βρί-

σκονται διάφοροι μεσολαβητές της φλεγμονώδους διαδικασίας όπως ο TNFα η IL-6 και η INF-γ. Μερικές φορές είναι δυνατόν να παρατηρηθούν και κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα. Σε περίπτωση διαγνωστικών αμφιβολιών μπορεί να γίνει έλεγχος για την μετάλλαξη V3771, σε περίπτωση δε αρνητικού αποτελέσματος είναι δυνατόν να ελεγχουμε και για άλλες σπανιότερες μεταλλάξεις¹.

Θεραπευτικά έχουν κατά καιρούς δοκιμασθεί τα κορτικοστεροειδή, η γ-σφαιρίνη, η κολχικίνη η κυκλοσπορίνη χωρίς όμως αποτέλεσμα³. Πρόσφατα δοκιμάστηκε η χορήγηση θαλιδομίδης χωρίς όμως επιτυχία, ενώ σε εξέλιξη βρίσκεται μελέτη με χορήγηση σιμβαστατίνης. Βασικά η θεραπεία αποσκοπεί στην αναστολή της παραγωγής του Μεβιλονικού οξέος, το οποίο θεωρείται η αιτία της φλεγμονής, επομένως και των εμπύρετων επεισοδίων. Μ' αυτή τη λογική είναι σε εξέλιξη η μελέτη της χορήγησης στατινών⁷⁻⁹.

Παρόλο που το υπέρ-IgD σύνδρομο μπορεί να χαρακτηριστεί σαν καλοήθης νόσος, δεδομένου ότι δεν παρατηρούνται επιπλοκές που μπορεί να οδηγήσουν στον θάνατο ή σε μόνιμη αναπηρία, δεν παύει να έχει σοβαρές συνέπειες για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους. Επιπλέον, αν η νόσος παραμείνει αδιάγνωστη, οι πάσχοντες υποφέρουν όχι μόνο από τις επαναλαμβανόμενες κρίσεις αλλά και από τις συνεχείς διαγνωστικές και συνήθως επεμβατικές διαδικασίες. Η συχνότητα και η σοβαρότητα των επεισοδίων ελαττώνονται με την ηλικία. Εν τούτοις, όλα τα παιδιά με έλλειψη MVK παραμένουν ασυμπτωματικά, ενώ τα παιδιά με υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού, αυξημένη IgD και φυσιολογική δραστηριότητα της MVK είναι πιθανόν να έχουν μακροχρόνια ύφεση⁷.

Το περιστατικό περιγράφεται λόγω της σπανιότητάς του στον ελληνικό χώρο. Είναι η πρώτη περίπτωση προερχόμενου από την Ελλάδα υπέρ-IgD συνδρόμου που έχει καταχωρηθεί στον επίσημο κατάλογο στο Nijmegen της Ολλανδίας φέρει δε τον αύξοντα αριθμό 204.

Βιβλιογραφία:

1. van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meyer CJ, Lobatto S, et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984, 1: 1087-90.
2. Dreth JP, H, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001, 345: 1748-57.
3. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome: the clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine* 1994, 73: 133-44.
4. Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999, 22: 175-7.
5. Cuisset L, Drenth JP, Simon A, Vincent MF, van der Velde Visser S, 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.
6. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JG, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999, 22: 178-81.
7. Frenkel J, Kuis W. Hyper-immunoglobulinaemia-D and periodic fever syndrome. In: Petty RE, Cabral DA, eds. *Clinical Rheumatology V16(3)*, 2002: 450.
8. Drenth JP, Vonk AG, Simon A, Powell R, van der Meer JW. Limited efficacy of thalidomide in the treatment of febrile attacks of the hyper-IgD and periodic fever syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pharmacol Exp Ther* 2001, 298: 1221-6.
9. Simon A, Drewe E, Powell R, van der Meer JWM, Drenth, JPH. HMG-CoA reductase inhibitors and attacks in the hyper-IgD and periodic fever syndrome (abstract A21). In: Abstracts of the Third International Conference on FMF and Hereditary Inflammatory Disorders 23-27 September 2002 (La Grande Motte, France).

Αλληλογραφία:

Κ. Δούρος
Νυμφών 7-9
111 46 Αθήνα
Τηλ. / Fax: 210 2138.251
e-mail: costasdouros@yahoo.gr

Corresponding author:

C. Douros
7-9 Nimphon Str.
111 46 Athens
Greece