



## **Hiperimmünglobülin D Sendromu** **Hyperimmunoglobulin D Syndrome**

Didem Arslan Taş<sup>1</sup>, Eren Erken<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

### **ABSTRACT**

Hyperimmunoglobulin D syndrome is one of the autoinflammatory syndromes which are characterized by febrile attacks. Recently it is made possible to reach more reliable data by molecular genetics to highlight the etiopathogenesis of this group of diseases. Hyperimmunoglobulin D syndrome could present itself with a broad spectrum of symptoms. Although most of the Hyperimmunoglobulin D syndrome patients are reported from Europe and especially Dutch ancestry, case reports are presented from all over the world. Hyperimmunoglobulin D syndrome should be kept in mind for the differential diagnosis of periodic fever syndromes or before accepting a familial mediterranean fever patient as colchicine-resistant.

**Key words:** Hyperimmünglobulin D syndrome, periodic fever syndromes

### **ÖZET**

Ateşli ataklar ile karakterize otoinflamatuvar sendromlar grubu hastalıklardan birisi de Hiperimmünglobülin D sendromu'dur. Moleküler genetiğin sağlamış olduğu olanaklar sayesinde, özellikle bu grup hastalıkların etiopatogenezinin aydınlatılması kolaylaşmıştır. Hiperimmünglobülin D sendromu çok geniş yelpazeli klinik bulgularla seyredabilen bir hastalıktır. Her ne kadar Hiperimmünglobülin D sendromu tanılı hastaların çoğu Avrupa'dan ve özellikle de Felemenk ırktan olsalar da, pek çok farklı ülkeden bildirilmiş vakalar da vardır. Bu nedenle Hiperimmünglobülin D sendromu, periyodik ateş sendromlarının ayırıcı tanısında veya ailesel akdeniz ateşi hastalarını kolşisine dirençli kabul etmeden önce, akılda tutulması gereken bir hastalıktır.

**Anahtar kelimeler:** Hiperimmünglobulin D sendromu, periyodik ateş sendromları



## Giriş

Hiperimmüoglobülin D sendromu (HİDS), febril ataklar ile karakterize otoinflamatuvar sendromlar grubuna dahil, otozomal-resesif geçişli, nadir bir hastalıktır. Bu hastalık ilk olarak 1984'te van der Meer tarafından Felemenk soyundan gelen hastalarda tanımlanmış<sup>1</sup> ve serumda yüksek immüoglobülin D seviyelerinin varlığı ile FMF (Ailesel Akdeniz Ateşi) ten ayırt edilmiştir. 1999 da, daha önceleri mevalonik asidürinin etiyopatogenezinde rol alan mevalonat kinaz (MVK) genindeki mutasyonlar, HİDS hastalarında da tanımlanmıştır<sup>2,3</sup>.

Bu yazıda HİDS çeşitli yönleri ile ele alınıp değerlendirilmiştir.

## Etyolojisi

Mevalonat kinaz enzimi, isoprenoid ve kolesterol biyosentez yolağında yer alan bir enzimdir. Geni, kromozom 12 nin uzun kolunda (12q24) yer alır<sup>4</sup>. En sık görülen 4 mutasyon (V377I, I268T, H20P/N, P167L), bulunan tüm mutasyonların % 71 inden sorumludur. Bugün itibariyle, 106 tane HİDS ile ilgili fenotipi tanımlanmış mutasyon vardır. Mutasyonlar, enzim aktivitesinde azalma ile sonuçlanırlar. MVK aktivitesindeki hangi defektin moleküler mekanizmalar ile ateş ataklarına yol açtığı halen bilinmemektedir. Şiddetli enzim eksiklikleri (saptanabilen seviyenin altı) mevalonik asidüriye (MA) neden olurken, daha hafif eksiklikler (rezidüel MVK enzim aktivitesi % 0-10) HİDS ile sonuçlanır.

HİDS hastaları yaşam boyu süren rekürren ateş ve inflamasyon epizotlarına maruz kalırken, MA de inflamatuvar epizotlar çok daha şiddetlidir ve hastalarda aynı zamanda psikomotor retardasyon, ataksi ve gelişme geriliği saptanabilir<sup>5</sup>. Hastaların %90'ından fazlası Hollanda'dan bildirilmiştir<sup>6,7</sup>. Hollanda'daki popülasyon genetik çalışmaları, hastalık insidansının 1:5000 ve 1:50,000 arası olacağını düşündürür, ki bu gerçekte saptanandan daha yüksek bir orandır. Bu farklılık, olasılıkla, mevalonat kinaz genindeki mutasyonların azalmış penetransı sonucudur<sup>6</sup>.

Periyodik ateş sendromları genetik temelli hastalıkların heterojen bir grubunu temsil eder. Bütün hepsinde mevcut olan ortak özellik kendi kendini sınırlayan ateşli atak ile birlikte sitokin aracılı otoinflamasyondur. Ateşli atakların süresi ve sıklığı olduğu kadar, tipik organ tutuluşları da oldukça değişkendir. Moleküler genetiğin sağlamış olduğu olanaklar sayesinde, her bir hastalık için çok daha güvenilir verilerin sağlanması mümkün olmuştur. Klinik olarak

overlap sendromlarına ek olarak farklı fenotiplerin ve klinik varyasyonların değerlendirilmesi de mümkün olmuştur<sup>8</sup>.

## Klinik Özellikleri

Mevalonat kinaz eksikliği (MKD) oldukça iyi bir genotip-fenotip korelasyonu saptanan bir otoinflamatuar hastalıktır. Bu durum özellikle hastalardaki rezidüel MVK enzim aktivitesindeki hem klinik fenotip hem de biyokimyasal fenotip için söz konusudur. HİDS fenotipi olan hastaların hücrelerindeki rezidüel MVK aktivitesi, çevresel faktörler tarafından etkilenebilir<sup>9</sup>. Tipik olarak semptomlar yaşamın ilk yılı içerisinde başlar ve febril atakların süresi 3-7 gün arasındadır. Ataklar genellikle her 4-6 haftada bir tekrarlar ancak aralarındaki interval hastadan hastaya değişebileceği gibi her bir hastada da ataktan atağa değişiklik gösterebilir.

Hastalığın tipik özelliklerinin yanı sıra, başlangıcı ve belirtileri açısından göz önünde bulundurulması gereken önemli farklılıklar olabilir<sup>10</sup>. Ataklara en sık eşlik eden semptomlar, lenfadenopati, karın ağrısı, artralji, ishal, kusma, deri lezyonları ve aftöz ülserlerdir. Baş ağrısı, sıklıkla HİDS ataklarına eşlik eden ancak spesifik olmayan bir semptomdur.

Her ne kadar HİDS in ilk tanımlandığında karın ağrısı ataklarının FMF te görülenden daha az dramatik olduğu bildirilmiş olsa da, HİDS hastalarının çoğunda karın ağrısı olur hatta bazen eksploratris laparotomiye gerektirecek kadar şiddetli olabilir. Zaman zaman açıklanamayan adezyonlar, eş zamanlı peritoneal inflamasyon öyküsü ile birlikte saptanır<sup>11</sup>. FMF in aksine HİDS atağında, genellikle de atağın sonuna doğru ishal görülür. Kusma da sıktır. Skrotal ağrı, muhtemelen tunika vajinalisin inflamasyonuna bağlı olarak rapor edilmiştir<sup>12,13</sup>.

Plörezi ve perikardiyal tutulum HİDS te nadirdir. Artralji, HİDS ataklarında oldukça sıktır. Bir seride artrit yaklaşık % 70 hastada rapor edilmiştir. Çocuklarda, yetişkinlerden daha fazla saptanır<sup>11</sup>. Büyük eklemler, özellikle de dizler ve ayak bilekleri en sık tutulur ve FMF'in aksine HİDS artrit genellikle poliartikülerdir ve karın ağrısına eşlik edebilir. Sinoviyal sıvı lökosit sayıları yüksektir, granülosit hakimiyeti gözlenir ancak kültürlerde üreme saptanmaz.

Mukokutanöz lezyonlar HİDS atakları sırasında sıktır<sup>11,14</sup>. Avuç içi ve ayak altlarında saptanan 0.5-2 cm çaplı eritematöz maküller, HİDS in en fazla görülen deri bulgularıdır. Diğer cilt bulguları, eritematöz papüller, nodüller, ürtiker, annüler eritem ve purpuradır. HİDS deri biyopsilerine ait geniş bir seride, endotel hücrelerde şişme, perivasküler ödem ve mikst

sellüler perivasküler infiltratlar bildirilmiştir<sup>14</sup>. Ağız ve vajende ağrılı aftöz ülserler de zaman zaman görülebilir<sup>15</sup>.

Diffüz lenfadenopati, HİDS'te, diğer herediter rekürren ateş sendromlarından çok daha fazla görülen bir klinik özelliktir<sup>11,15</sup>. Servikal lenf nodlarında şişme, ataklarla birlikte belirir; inguinal, aksiller ve mezenterik adenopati de görülebilir. Histolojik incelemede özgül olmayan reaktif lenfadenit saptanır. Splenomegali de, HİDS'li çocuklarda sıklıkla rastlanan bir bulgudur.

Ataklar, aşılama, minör enfeksiyonlar, duygusal stres, travma ve cerrahi ile presipite edilebileceği gibi, çoğu zaman bariz bir tetikleyici saptanamayabilir<sup>11</sup>. Her ne kadar % 50 hastada 20. yaştan sonra bile halen yılda 6 veya daha fazla atak gözlenirse de, atakların sıklığı, yaş ilerledikçe azalır<sup>5</sup>. Tüm hastalarda ataklar esnasında, lökositoz, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) ile bir akut faz yanıtı ortaya çıkar. Serum IgD seviyelerinin 100 KU/L nin üzerinde poliklonal artışı, HİDS in ayırt edici özelliği olarak kabul edilir. Bu, sıklıkla artmış serum IgA düzeyi ile birlikte<sup>5,11</sup>.

Klasik HİDS hastalarında mevalonat kinaz enzim aktivitesi azalması sonucunda, serum kolesterol seviyeleri hafifçe azalır, ve ataklar sırasında idrardan mevalonik asid atılımı hafifçe artar<sup>3</sup>. HİDS'in sık olmayan ancak şiddetli komplikasyonları: amiloidoz (% 2,9), eklem kontraktürleri (% 3,9) ve abdominal adezyonlardır<sup>5</sup>. HİDS, bazı yaşam kalitesi ölçütlerini, eğitimle ilgili başarı durumunu ve meslek hayatını olumsuz etkiler<sup>5</sup>.

## Tanı

MVK mutasyonlarının keşfinden önce, uygun klinik bulguları olan bir hastada, artmış serum IgD seviyelerinin gösterilmesi, HİDS tanısını koydurmakta idi. Bugün artık, MVK in genetiği ve biyokimyası aydınlandıkça, mutasyon taraması, idrarda mevalonik asid tayini, kültüre fibroblastlar ve lökositlerde MVK aktivitesi ölçümü gibi ek yaklaşımlar mümkün olmuştur<sup>18</sup>. Çoğu hastada, uygulanabildiği takdirde bu teslerin hepsinin sonucu birbiriyle uyumlu bulunur. Ancak daha önce de belirtildiği gibi, az sayıda hastada MVK mutasyonları saptanırken, IgD seviyeleri normaldir<sup>3,17</sup>; daha fazla sayıda hastada ise, artmış serum IgD düzeyleri saptanırken, MVK mutasyonu saptanmaz. Bu son bahsedilen grup hastada genellikle negatif aile hikayesi, daha düşük IgD düzeyleri, daha az semptom ve daha düşük ESR saptanır; bu hastalarda kolesterol/isoprenoid sentezinde bazı farklı defektler olup olmadığı kesin olarak

bilinmemektedir, ve muhtemelen bu hastalar, heterojen bir grup hastalığı temsil etmektedirler<sup>6,16,19</sup>.

## Tanısal Belirteçler

### Atak Sırasında

- Ani başlangıçlı ateş ( $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ )
- Erken yaşta başlayan rekürren ataklar
- Lenfadenopati (özellikle servikal)
- Abdominal rahatsızlık: kusma, ishal, ağrı
- Deri belirtileri (özellikle eritematöz makül ve papüller)
- Artralji/artrit
- Splenomegali
- Akut faz yanıtı: artmış ESH ve lökositoz
- Klasik HİDS: idrarda artmış mevalonik asid konsantrasyonu

### Sürekli Bulunan

- En az bir ay ara ile iki durumda da ölçülen artmış IgD ( $\geq 100 \text{ U/mL}$ )
- Artmış IgA ( $\geq 2.6 \text{ g/L}$ )
- Klasik HİDS: mevalonat kinaz geninde mutasyonlar
- Klasik HİDS: azalmış mevalonat kinaz enzim aktivitesi
- (Oldukça) yüksek serum IgD konsantrasyonları karakteristiktir ancak koşul değildir. ([www.hids.net](http://www.hids.net))

## Ayırıcı Tanı

HİDS in ayırıcı tanısı geniştir. FMF, Tümör Nekrozis Faktör Reseptör ilişkili Periyodik Sendrom (TRAPS), Periyodik Ateş, Aft, Farenjit, Adenoid Sendromu (PFAPA), erişkin başlangıçlı Still hastalığı, juvenil idiyopatik artrit, romatizmal ateş ve Behçet hastalığını kapsar<sup>5</sup>.

Açıklanamayan rekürren ateşi olan bir hastada FMF ve TRAPS olası tanı olarak görünmüyorsa veya dışlanmışsa, serum IgD ile birlikte MVK mutasyon analizi veya biyokimyasal testlerden birinin test edilmesi tavsiye edilir.

HİDS için tarama amacıyla kullanılacak iki klinik kriter: başlangıç yaşının 5 yaş altı olması ve atakların 14 günden az sürmesidir<sup>10</sup>. MVK mutasyonları yokluğunda, IgD artışı ve rekürren ateşe yol açan moleküler mekanizma halen bilinmemektedir. Hali hazırda, MVK mutasyonu olup IgD düzeyleri normal olan hastalar için kabul edilmiş bir terim yoktur, ancak bazıları, IgD den bağımsız olarak azalmış MVK aktivitesi ve periyodik ateşi olan hastalar için "Felemenk tipi periodik ateş (DPF)" terimini önerirler<sup>19</sup>. Artmış IgD düzeyleri ve MVK mutasyonları ve/veya MVK disfonksiyonu bulgusu olan hastalar "klasik tip HİDS" olarak kabul edilir<sup>19</sup>.

## Tedavi

HİDS için henüz kanıtlanmış bir tedavi yoktur. Non-steroid-antiinflamatuvar ilaçlar ateş ve artraljiyi kontrol etmede yardımcı olabilir. Kortikosteroidler de bazı hastalarda atakları kontrol etmede yardımcı olabilir ancak uzun dönemli toksisiteyi özellikle çocuklarda en önemli endişe sebebidir. Kolşisin, intravenöz gama globülin ve siklosporin ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır<sup>15</sup>. Talidomid tedavisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, akut faz yanıtında ılımlı bir azalma saptanırken atak oranına herhangi bir değişiklik saptanmamıştır<sup>20</sup>.

Geniş sayıda HİDS hastasında yürütülmüş statin, etanercept ve anakinra çalışmalarında da çelişkili sonuçlar saptanmıştır<sup>5</sup>. Şüphesiz ki bu ajanların HİDS' e karşı kullanımındaki faydalarını saptamak için çok daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

## Tartışma

HİDS hastalarının 1994' te başlayan geniş bir kohortunun kapsamlı bir gözden geçirmesi, yakın zamanda Uluslararası HİDS Çalışma Grubu (International HIDS Study Group) tarafından yayınlanmıştır<sup>5</sup>. Uluslararası HİDS veritabanında (www.hids.net) şüpheli ve doğrulanmış HİDS tanılı hastalardan veriler toplanmıştır. Mutasyon pozitif HİDS li toplam 126 hasta, rekürren ateş atakları ve MVK geninde saptanan en az bir mutasyon ile tanımlanmıştır. Hastaların çoğu Avrupa'dan veya Avrupa'lı atalardan gelmiş olsalar da, 3 farklı kıta ve 18 farklı ülkeden (Hollanda = 47; Birleşik Devletler= 20; Fransa= 7; Birleşik Krallık = 7; Ermenistan; Avusturya; Finlandiya; Almanya; Filistin; Portekiz; Türkiye; Belçika; Hindistan; Kuveyt; Çek Cumhuriyeti;

İtalya; İspanya) köken almışlardır. Hastaların ortalama mevcut yaşı 19.0 yıl (dağılım aralığı: 2-74 yıl) olarak saptanmıştır.

Semptomların ortalama başlangıç yaşı ise 6 ay (dağılım aralığı, yaşamın ilk haftası ile 10 yaş arası değişmekle birlikte) olarak saptanmıştır. Çoğu hasta (% 78.1) ilk atağını yaşamın ilk yılında geçirirken; 6 hastada ilk semptomlar 4. yaştan sonra başlamıştır. Akdeniz bölgesi ve diğer bölgelerden de bildirilen bazı vaka raporları mevcuttur. Bildiğimiz kadarıyla Türkiye'den şimdiye kadar 5 HİDS vakası bildirilmiştir<sup>21,22,23,24</sup>.

Hammoudeh, 2005 yılında 9 yaşında bir Filistin'li olgu sunumu ile Arap ülkelerinden ilk HİDS vakasını yayınlamıştır<sup>25</sup>. D'Osualdo ve arkadaşları, 136 nedeni bilinmeyen ateş olgusu incelemiş ve bunlardan 15 tanesinde (13 İtalyan, bir Polonyalı ve bir Arnavut) MVK mutasyonlarını compound heterozigot veya homozigot olarak saptamışlardır<sup>26</sup>. Abreu ve arkadaşları, ilk Portekizli HİDS vakasını yayınlamışlardır<sup>27</sup>. Naruto ve ark., 2009 yılında 15 yaşında bir Japon kızda HİDS tanısı koymuş ve bu vakayı MVK geni mutasyonunu homozigot olarak taşıdığı saptanan ilk Asya'lı hasta olarak bildirmişlerdir<sup>28</sup>.

Türkiye'den yine tarafımızdan bildirilen 4 vakadan üçü de erişkin yaşta belirtileri başlayan hastalardır. Bu hastalar ilişkili klinik semptomlarla birlikte DNA sekans yöntemi ile MVK mutasyonu saptanmış genetik olarak da tanının desteklendiği hastalardır. Daha önce bildirilen HİDS vakalarının tümü çocukluk yaşı başlangıçlı iken, bizim erişkin yaşta semptomları başlayan üç hasta sunumu 'geç başlangıçlı HİDS' kavramı olabileceğine dair dünyadaki ilk bildiridir<sup>29</sup>.

## Sonuç

HİDS, çok geniş yelpazeli klinik bulgularla seyredabilen bir hastalıktır. Her ne kadar HİDS tanılı hastaların çoğu Avrupa'dan ve özellikle de Felemenk ırktan olsalar da, pek çok farklı ülkeden de bildirilmiş vakalar vardır. Bu nedenle HİDS, dünyanın her yerinde ama özellikle de FMF in sık görüldüğü ülkelerde, periyodik ateş sendromlarının ayırıcı tanısında veya FMF hastalarını kolşisine dirençli kabul etmeden önce, akılda tutulması gereken ve mutlaka ekarte edilmesi gereken bir hastalıktır.

## 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. 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. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet*. 1999; 22:178-81.
3. Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet*. 1999; 22:175-77.
4. 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 (Oxford)* 2007;46:1597-600.
5. 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 (Baltimore)* 2008; 87:301-10.
6. Simon A, Cuisset L, Francoise-Vincent M, van Der Velde-Visser SD, Delpech M, van Der Meer JW et al. Molecular analysis of the mevalonate kinase gene in a cohort of patients with the Hyper-IgD and periodic fever syndrome: its application as a diagnostic tool. *Ann Intern Med*. 2001; 135:338-43.
7. Prietsch V, Mayatepek E, Krastel H, Haas D, Zundel D, Waterham HR et al. Mevalonate kinase deficiency: enlarging the clinical and biochemical spectrum. *Pediatrics*. 2003; 111:258-61.
8. Siewert R, Ferber J, Horstmann RD, Specker C, Heering PJ, Timmann C. Hereditary periodic fever with systemic amyloidosis: is hyper-IgD syndrome really a benign disease? *Am J Kidney Dis* 2006; 48:41-5.
9. Mandey SH, Schneiders MS, Koster J, Waterham HR. Mutational spectrum and genotype-phenotype correlations in mevalonate kinase deficiency. *Hum Mutat*. 2006; 27:796-802.
10. Steichen O, van der Hilst J, Simon A, Cuisset L, Grateau G. A clinical criterion to exclude the hyperimmunoglobulin D syndrome (mild mevalonate kinase deficiency) in patients with recurrent fever. *J Rheumatol*. 2009; 36:1677-81.
11. 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; 73:133-144.
12. Çelikel Acar B, Yalçınkaya F, Ekim M. Ailevi akdeniz ateşi patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2006; 15:151-5.



13. Saulsbury FT. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS) in a child with normal serum IgD, but increased serum IgA concentration. *J Pediatr* 2003; 143:127-9.
14. Drenth JP, Boom BW, Toonstra J, Van der Meer JW. Cutaneous manifestations and histologic findings in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. International Hyper IgD Study Group. *Arch Dermatol* 1994; 130:59-65.
15. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345:1748-57.
16. Frenkel J, Houten SM, Waterham HR, Wanders RJ, Rijkers GT, Duran M et al. Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinaemia D. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40:579-84.
17. Kelley RI, Takada I. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2002; 346:1415-6.
18. Kim PW, Aksentijevich I, Colburn NT, Kastner L. Hereditary recurrent fevers. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman ME, editors. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby. 2011: 1637-59.
19. Frenkel J, Houten SM, Waterham HR, Wanders RJ, Rijkers GT, Kimpfen JL et al. Mevalonate kinase deficiency and Dutch type periodic fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2000; 18: 525-32.
20. 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;298:1221-1226
21. Topaloğlu R, Saatçi U. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever mimicking familial Mediterranean fever in the Mediterranean. *Postgrad Med J*. 1991; 67:490-1.
22. Coban E, Terzioğlu E. A patient with hyper-IgD syndrome in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol*. 2004; 23:177-8.
23. Demirkaya E, Caglar MK, Waterham HR, Topaloglu R, Ozen S. A patient with hyper-IgD syndrome responding to anti-TNF treatment. *Clin Rheumatol*. 2007; 26:1757-9.
24. Topaloğlu R, Ayaz NA, Waterham HR, Yüce A, Gumruk F, Sanal O. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome; treatment with etanercept and follow-up. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1317-20.
25. Hammoudeh M. Hyperimmunoglobulinemia D syndrome in an Arab child. *Clin Rheumatol*. 2005; 24:92-4.
26. D'Osualdo A, Picco P, Caroli F, Gattorno M, Giacchino R, Fortini P et al. MVK mutations and associated clinical features in Italian patients affected with autoinflammatory disorders and recurrent fever. *Eur J Hum Genet* 2005; 13:314-20.
27. Abreu TT. Periodic fever: the first Portuguese case-report of hyper-IgD syndrome (HIDS). *Acta Med Port* 2004; 17:391-4.
28. Naruto T, Nakagishi Y, Mori M, Miyamae T, Imagawa T, Yokota S. Hyper-IgD syndrome with novel mutation in a Japanese girl. *Mod Rheumatol* 2009; 19:96-9.

29. Tas DA, Dıncı S, Erken E. Different clinical presentation of the hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS) (four cases from Turkey). Clin Rheumatol. 2012; 31:889-93.

**Correspondence Address / Yazışma adresi:**

Didem Arslan Taş  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı,  
Adana, Turkey  
e-mail: arslan\_didem@yahoo.com