

# La sindrome da Iper-IgD e altre sindromi febbrili periodiche ereditarie

## *Hyper-IgD syndrome and hereditary periodic fever syndromes*

R. Scolozzi, A. Boccafogli, L. Vicentini

Centro di ricerca e servizi per lo studio delle malattie allergiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara

### SUMMARY

*Hereditary periodic fever syndromes are a group of systemic disorders characterized by recurrent attacks of systemic inflammation (autoinflammation) without infectious or autoimmune cause.*

*The hyper-IgD syndrome (HIDS) is a rare autosomal recessive inflammatory disorder characterized by recurrent fever, increased serum IgD (normal value < 100 U/ml) and generalized inflammation (lymphadenopathy, arthralgias/arthritis, abdominal complaints, skin rash, and headache). The attacks persist during the entire life although frequency and severity tend to diminish with age. HIDS is caused by specific mutations in the gene encoding mevalonate kinase, resulting in depressed enzymatic activity. At present the therapy for the syndrome is only supportive.*

*Other than HIDS, other hereditary systemic inflammatory disorders have been described: the Familial Mediterranean Fever, the tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS), a disease related to the mutations of one of the TNF receptors, the Familial Cold Urticaria and the Muckle-Wells syndrome. The differential diagnosis with other causes of periodic fever is crucial for assessing appropriate management and treatment.*

Reumatismo, 2004; 56(3):147-155

**L**e febbri periodiche sono febbri ricorrenti, che durano da qualche giorno ad alcune settimane, con intervalli asintomatici di durata variabile.

Le cosiddette *sindromi autoinfiammatorie* sono disordini sistemici caratterizzati da infiammazione apparentemente spontanea, in assenza di autoanticorpi ad alto titolo o linfociti T antigene-specifici (1). A queste appartiene la sindrome da Iper-IgD (Hyper-IgD Syndrome: HIDS).

La sindrome da Iper-IgD ha ricevuto dignità nosografica di nuova malattia nel 1984 per merito di Drenth, di Van der Meer e dell'*International Hyper-IgD Study Group* (2-4). È stata anche descritta come una variante del morbo di Still (5-6) o come febbre da etiocolanalone (7). L'anno successivo è stato pubblicato un nostro *case report* (8) relativo ad una ragazza di 25 anni con episodi feb-

brili ricorrenti iniziati all'età di due anni, iper-IgD sierica, rapporto  $k/\lambda$  invertito nelle IgD di membrana, risposta proliferativa dei linfociti B lievemente depressa a tre mitogeni policlonali ed inversione durante gli attacchi febbrili del rapporto CD4+/CD8+, con ripristino del valore normale nei periodi intercritici.

Il registro delle HIDS di Nijmegen (Olanda) riporta i dati clinici di 170 casi, pubblicati e non: la maggior parte è di razza bianca e proviene dai paesi europei occidentali; circa il 60% sono olandesi o francesi (9).

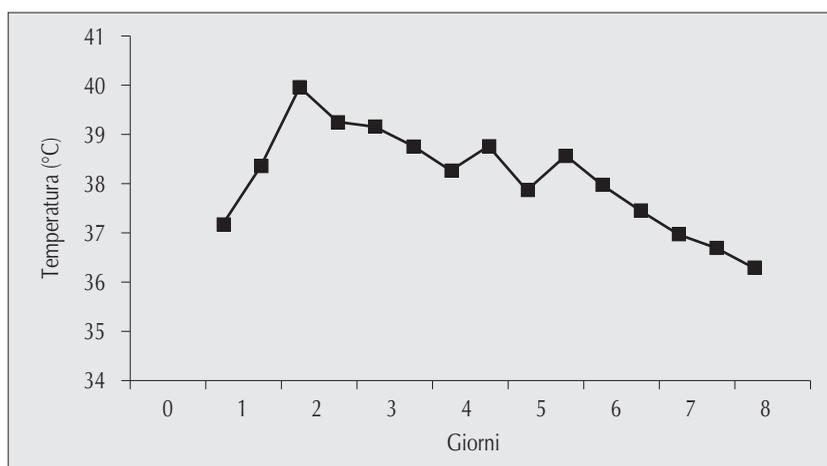
### QUADRO CLINICO E LABORATORISTICO

L'HIDS è caratterizzata da febbre ricorrente che di solito inizia entro la fine del primo anno di vita. L'attacco febbrile è preceduto da brividi, seguiti da rapido aumento della temperatura, e termina dopo 4-6 giorni con graduale defervescenza (Fig. 1). Può essere scatenato da vaccinazioni, infezioni virali, traumi minori, interventi chirurgici o stress. L'attacco si accompagna spesso a linfadenopatia laterocervi-

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Rosario Scolozzi  
Centro Allergologico, Sezione di Clinica Medica  
Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara  
Corso Giovecca 203, 44100 Ferrara  
E-mail: slr@unife.it

**Figura 1** - Andamento temporale della febbre nella sindrome da Iper-IgD.



cale, dolori addominali con vomito e/o diarrea, epatosplenomegalia, artralgie con talvolta artrite delle grandi articolazioni, macule eritematose (talora ad anello con cute normale al centro e margini lievemente irregolari), papule e porpora, e cefalea.

L'interessamento linfonodale – i linfonodi diventano palpabili in varie sedi (soprattutto nella regione laterocervicale) od evidenziabili nelle sedi profonde, mesenterica, iliaca o paralombare – è molto frequente nell'HIDS (circa il 94% dei casi). Il quadro istologico è quello della linfadenite reattiva aspecifica.

Le poliartralgie sono comuni (80%) durante gli attacchi febbrili; un'artrite, a carico soprattutto del ginocchio e dell'anca, spesso simmetrica, più frequente nei soggetti più giovani, è evidente nel 68% dei casi. L'artrite, che non è mai erosiva, può seguire anche di qualche anno (6 mesi-13 anni) l'inizio degli attacchi febbrili. La ricerca del fattore reumatoide risulta sempre negativa ed il liquido sinoviale è generalmente sterile documentando per lo più un incremento dei leucociti polimorfonucleati. La sinovite è di tipo angioproliferativo con depositi endoteliali, intimali, e a livello del layer sinoviale, di C3 e granulari di IgM (non di IgD).

In alcuni pazienti è presente una stomatite aftoide o vaginite.

Fra un attacco e l'altro i pazienti sono pressoché asintomatici, tenendo conto però che le dermatiti e le artriti regrediscono lentamente. Gli attacchi di solito si ripetono ogni 4-6 settimane, con ampia variabilità degli intervalli liberi da sintomi da un paziente all'altro.

Il dato caratterizzante negli *esami di laboratorio* è il livello elevato di IgD (più di 100 IU/ml), che però può mancare nei pazienti di età inferiore a tre anni (10). Il livello di IgD è stato riscontrato per-

sistentemente basso in un paziente con dati clinici tipici e con il genotipo della sindrome (11). Nei fratelli con HIDS vi possono essere marcate differenze nei livelli di IgD, molto alti nell'uno e bassi nell'altro (9). Più dell'80% dei pazienti hanno livelli elevati di IgA e di IgD (10, 12).

Durante l'attacco febbrile vi è brusco aumento delle proteine della fase acuta con leucocitosi neutrofila con formula di Arneth spostata a sinistra e granulazioni tossiche, in assenza di evidenza di infezioni, la VES è elevata (in media 90 mm/h), e vi è una attivazione del *network* delle citochine (13) senza evidenti alterazioni dei citotipi linfocitari, fatta eccezione del caso da noi descritto (8). L'elevata escrezione urinaria di neopterina, un *marker* dell'attivazione della risposta immune cellulare, è un indice dell'attività della malattia (14).

## EZIOPATOGENESI

La HIDS viene ereditata in modo autosomico recessivo; metà dei pazienti la condivide con fratelli e sorelle (15). La frequenza di suscettibilità del gene è bassa (il rapporto fra individui con il gene e senza è di 1:350), il che spiega perché il disordine non viene osservato nei genitori o nella prole dei pazienti affetti.

Il gene della suscettibilità alla HIDS si trova sul braccio lungo del cromosoma 12 (16). Questo dato, in tutt'uno con la fortuita determinazione di livelli aumentati di acido mevalonico in un campione di urine raccolto durante un attacco febbrile, ha portato all'identificazione di mutazioni nel gene (MVK) per la mevalonato chinasi (MK) come causa della sindrome (11, 16).

L'acido mevalonico viene fosforilato a 5-fosfomevalonato ad opera della MK, che segue la 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi (HMGR) lungo la via metabolica di biosintesi, tra l'altro, di isoprenoidi e di colesterolo (9, 17). Nei pazienti con HIDS l'attività della MK è ridotta dal 5 al 15% del normale. Ne consegue che i livelli di colesterolo sierico sono lievemente ridotti, ma, durante gli attacchi, l'escrezione urinaria di acido mevalonico è lievemente elevata, come risultato dell'aumento dell'attività enzimatica della HMGR tendente a compensare la diminuzione dell'attività della MK. Ciò comporta l'aumento dei livelli di mevalonato, che verrebbe avviato preferenzialmente lungo la via metabolica che porta alla biosintesi degli isoprenoidi (Fig. 2) (18). Esempi di isoprenoidi non steroli sono i gruppi farnesile e geranilgeranile usati per l'isoprenilazione delle proteine, gli isopentenili RNAt, il dolicolo, l'ubichinone-10 e l'eme A. Vi sono molte evidenze sul ruolo degli isoprenoidi non steroli nell'infiammazione: le statine, una classe di farmaci ipolipemizzanti, inibitori competitivi di HMGR che portano ad una diminuita produzione di isoprenoidi, sono state dimostrate avere proprietà sia anti-infiammatorie (19-22) sia pro-infiammatorie (23-25).

La maggior parte dei pazienti con HIDS è eterozigote per mutazioni nel gene *MVK*. Una mutazione, V3771, è presente in più dell'80% dei casi, le

altre mutazioni sono meno frequenti (17, 26). La V3771 causa una lieve riduzione della stabilità della proteina ricombinante della MK umana e dell'attività catalitica dell'enzima (27). Meno dell'1% dei pazienti hanno una completa deficienza di MK, che è associata ad aciduria mevalonica (AM), un raro disordine ereditario caratterizzato da ritardo della crescita, gracilità, ipotonia, atassia, miopia e cataratta. Nell'AM, le mutazioni associate alla malattia sono principalmente raggruppate entro una specifica regione della proteina (28-29).

Come una deficienza di MK possa essere responsabile di una sindrome febbrile episodica e periodica di natura infiammatoria non è dato ancora sapere, anche se alcuni recenti lavori aprono qualche spiraglio patogenetico (30): in un paziente con HIDS portatore della comune mutazione V3771 e di una seconda mutazione Houten *et al.* hanno dimostrato che entrambe influenzano la stabilità e/o la maturazione della MK nelle cellule del paziente in modo temperatura-dipendente. Ad elevate temperature si verifica, infatti, una maggiore diminuzione dell'attività della MK, che potrebbe spiegare l'andamento periodico della febbre (30).

Nei pazienti con HIDS, la febbre elevata aumenta ancora di più la deficienza di MK con il risultato di una temporanea riduzione nella produzione di isoprenoidi non steroli, specialmente di quelli ad al-

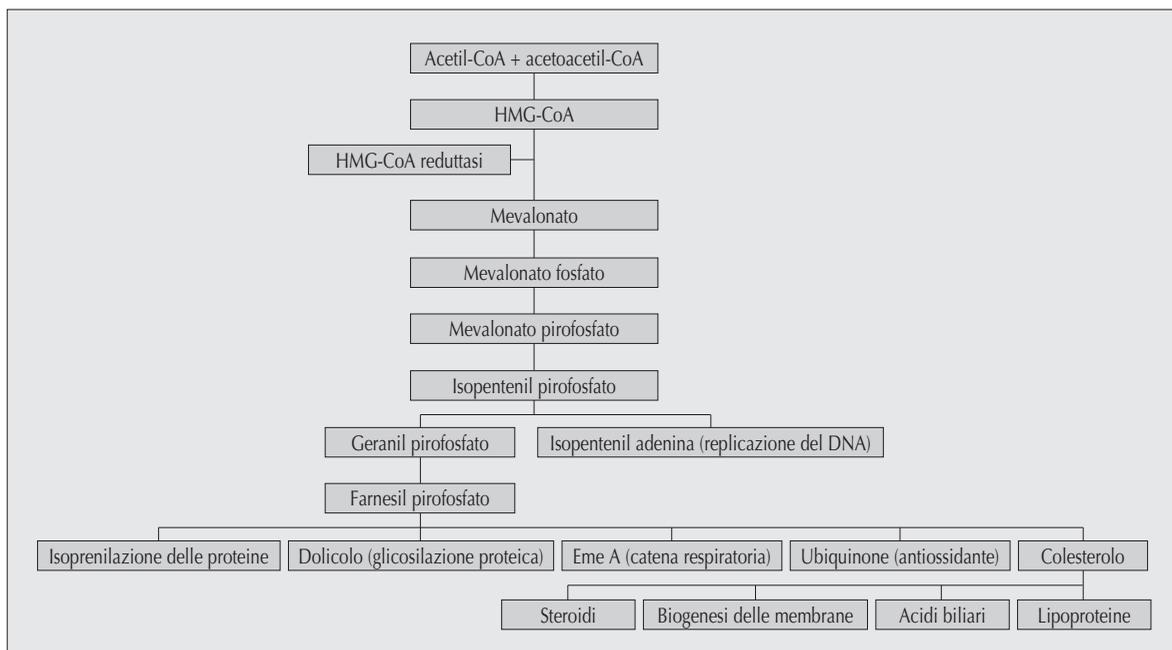


Figura 2 - Via metabolica del mevalonato e biosintesi di isoprenoidi.

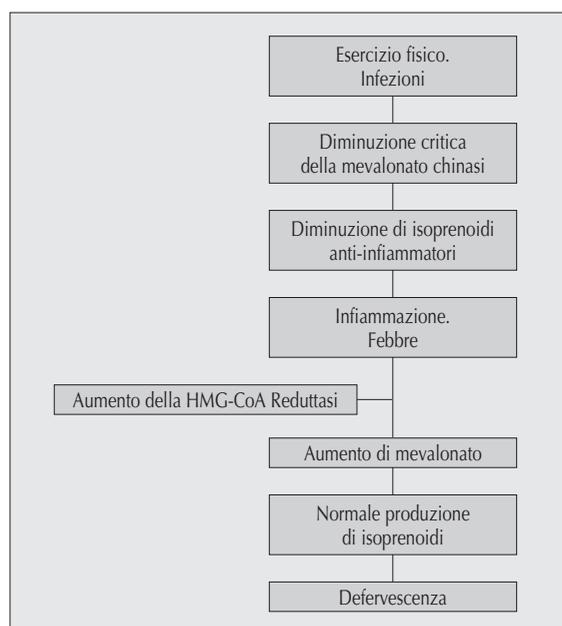


Figura 3 - Ipotesi patogenetica della febbre nella sindrome da Iper-IgD.

to turnover (31) come, le piccole G-proteine prenilate come la Rho (32) coinvolte in multipli processi cellulari come la trasduzione dei segnali o l'organizzazione del citoscheletro e le proteine prenilate guanilato-leganti che sono specificamente sintetizzate in risposta all'IFN- $\gamma$  ed al LPS (33). Questa temporanea diminuzione di isoprenoidi non steroli potrebbe essere responsabile del fenotipo proinfiammatorio della HIDS e della AM. Anche piccole elevazioni della temperatura corporea per esercizio fisico o infezioni potrebbero avviare una cascata di eventi che causano la febbre e poi la defervescenza (Fig. 3) (30).

A sostegno di questa ipotesi sarebbero gli effetti negativi del trattamento di pazienti con AM con basse dosi di lovastatina al fine di bloccare la produzione di mevalonato (34). Non sarebbe dunque l'aumento del mevalonato a causare gli attacchi febbrili ma la diminuzione dei prodotti finali degli isoprenoidi (30).

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale si pone con tutte le febbri periodiche, le infezioni ricorrenti, i disordini neoplastici e le malattie infiammatorie non infettive (35). Di solito non vi sono difficoltà quando il paziente manifesta fin dall'infanzia attacchi febbrili tipici, non appartiene a determinati ceppi et-

nici, ha un'iper-IgD superiore a 100 U/ml ed un'iper-IgA. La certezza diagnostica verrà dallo screening per la mutazione V3771; se negativa, deve essere eseguita la sequenza del gene al fine di trovare altre mutazioni. Può essere anche determinata l'attività della MK, ma è un esame di solito eseguito in laboratori di ricerca. Il dosaggio dell'acido mevalonico nelle urine non è utile, perché di solito si verifica solo una sua lieve elevazione durante un attacco febbrile (9).

Un'anamnesi accuratamente raccolta è fondamentale. Una febbre periodica che duri da più di due anni senza significativa compromissione dello stato generale difficilmente è associata a neoplasie od infezioni croniche. In quelle di più recente insorgenza occorre escludere una patologia infiammatoria cronica, neoplastica o infettiva. Durante il decorso, specialmente nei primi due anni, vi è sempre un dubbio diagnostico per cui il paziente viene molto spesso sottoposto a reiterati ricoveri e ad indagini invasive con terapie spesso incongrue.

## PROGNOSI E TERAPIA

La prognosi della HIDS è *quoad vitam* relativamente benigna; gli attacchi febbrili si ripetono di solito lungo tutta la vita del paziente, con frequenza più elevata nell'infanzia e nell'adolescenza. È però particolarmente invalidante per quanto riguarda l'attività scolastica e lavorativa, anche se vi possono essere in qualche caso periodi di mesi o di anni liberi da attacchi. L'artrite, quando si verifica, di solito non è erosiva. L'HIDS non si è associata a complicazioni nella gravidanza od anomalie di sviluppo fetale (36), anche nel nostro caso con parto gemellare.

In nessun caso è stata dimostrata un'immunodeficienza, una particolare suscettibilità alle infezioni, un'aumentata incidenza di tumori o lo sviluppo di amiloidosi.

La terapia è del tutto empirica. Casi aneddotici riportano buoni risultati con corticosteroidi, immunoglobuline endovena (il caso da noi descritto), colchicina o ciclosporina (37). In un recente trial randomizzato in doppio cieco su 6 pazienti, la terapia con talidomide non ha dato buoni risultati (38). È attualmente in corso un trial con simvastatina (9). In un caso di associazione di HIDS e della variante P46L del gene TNFRFS1A, in un bambino di 3 anni, è stata riportata una risposta clinica temporanea sugli episodi febbrili con l'etanercept (39).

**Tabella I** - Differenze genetiche e cliniche tra l'HIDS e le altre sindromi autoinfiammatorie (da McDermott e Frenkel, 2001; mod.).

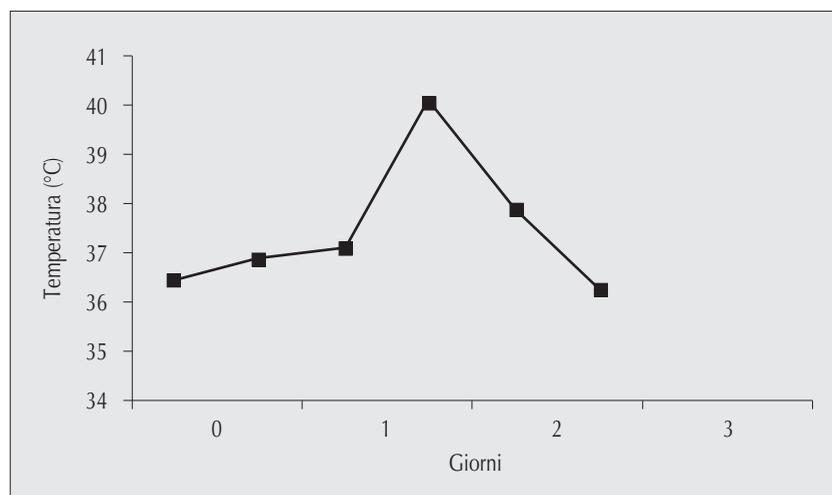
	<i>HIDS</i>	<i>FMF</i>	<i>TRAPS</i>	<i>OFaF</i>	<i>SMW</i>
Ereditarietà	Autosomica recessiva	Autosomica recessiva	Autosomica dominante	Autosomica dominante	Autosomica dominante
Sito cromosomico	12q24	16p13	12p13	1q44	1q44
Gene	Mevalonato	MEFV	TNFRSF1A	?	?
Durata degli attacchi	3-7 giorni	1-3 giorni	Da giorni a settimane	Da giorni a settimane	Da giorni a settimane
Caratteri differenziali (non sempre presenti)	Linfadenopatia cervicale, vomito, diarrea	Etnia	Congiuntivite, edema periorbitario, mialgie	Intolleranza al freddo	Orticaria, sordità, amiloidosi
Coinvolgimento della cute	Rash maculopapulare polimorfo	Rash erisipelatoide delle estremità inferiori	Placche eritematose molli	Orticaria	Orticaria
Amiloidosi	Basso rischio	Frequente	Variabile	Rischio non valutabile	Molto frequente
HIDS, hyper IgD syndrome; FMF, febbre mediterranea familiare; TRAPS, tumour necrosis factor receptor-1- associated periodic syndrome; OFaF, orticaria familiare a frigore; SMW, sindrome di Muckle-Wells.					

## ALTRE SINDROMI FEBBRILI PERIODICHE EREDITARIE E NON

Nell'ambito delle malattie infiammatorie croniche non infettive entrano nella diagnostica differenziale l'artrite reumatoide giovanile (ARG), la malattia di Still dell'adulto, la sindrome cronica infantile con manifestazioni neurologiche, cutanee ed articolari (CINCA) (40-42) e, fra le forme ereditarie, la febbre mediterranea familiare (FMF) e la febbre letargica familiare successivamente ribattezzata sindrome periodica associata al recettore per il TNF

(*TNF-receptor-associated periodic syndrome: TRAPS*). Altre sindromi febbrili periodiche, ancora non completamente caratterizzate, sono l'orticaria familiare a frigore (OFaF) e la sindrome di Muckle-Wells (SMW) (Tab. I).

La diagnosi differenziale con l'ARG, la malattia di Still dell'adulto e la CINCA può essere difficile poiché queste malattie possono presentarsi con sintomi e segni sistemici aspecifici in assenza di artrite che, quando presente, può assumere carattere erosivo (39): la febbre è intermittente (nell'HIDS la febbre è caratteristicamente continua con gra-



**Figura 4** - Andamento temporale della febbre nella febbre mediterranea familiare.

duale defervescenza in 4-5 giorni), il *rash* maculopapulare color salmone è evanescente e possono coesistere sierositi. Al contrario nell'HIDS le manifestazioni cutanee non sono fugaci (43) e le sierositi non sono state descritte (9). Nella malattia di Still l'iper-IgD non è stata mai segnalata.

La *Febbre Mediterranea Familiare* (FMF) è caratterizzata dal coinvolgimento delle sierose (*recurrent hereditary polysierositis*) (44) con inizio improvviso e durata dei sintomi di sole 6-96 ore (Fig. 4), dall'amiloidosi e da una dermatite erisipelatoide; ha inoltre una particolare distribuzione etnica e genetica. Colpisce, infatti, di solito ebrei, arabi e turchi ed è trasmessa in modo autosomico recessivo (il gene della suscettibilità alla febbre mediterranea familiare – il gene MEFV (Mediterranean Fever) – è situato sul braccio corto del cromosoma 16 [45]) e codifica per la proteina pirina/marennostriina, che sembra essere coinvolta nella *down-regulation* dei mediatori dell'infiammazione. L'80-90% dei casi ha dimostrato una buona risposta alla terapia con colchicina (46).

La TRAPS è stata descritta per la prima volta nel 1982 in una famiglia scozzese-irlandese e venne chiamata *familial Hibernian fever* (47). In seguito sono state riportate altre 20 famiglie con TRAPS in Australia, Francia, Portorico, USA, Finlandia ed Olanda (48-51). A differenza della HIDS, la malattia viene ereditata in modo autosomico dominante (la mutazione interessa il gene per il recettore per il TNF di 55 kDa, situato sul braccio corto del cromosoma 12p13 tra D12S77 e D12S356: il gene TNFRSF1A o TNFR1) (52-53), con il risultato di un ridotto clivaggio attivazione-indotto del mutante TNFRSF1A. Ne conseguono bassi livelli nel siero del recettore solubile TNFRSF1A, che potrebbe avere un ruolo chiave nell'omeostasi del TNF.

La TRAPS è caratterizzata da febbre ricorrente, mialgie localizzate e lesioni cutanee dolenti al tronco ed alle estremità. Gli attacchi febbrili durano almeno uno o due giorni, ma possono persistere per settimane. Possono aggiungersi dolori addominali (54), congiuntivite ed edema periorbitario, dolori al torace di tipo o mialgico o pleurítico (con versamento sempre sterile). Sulla cute possono comparire macule rosse od edemi localizzati, che biopsiati mettono in evidenza un infiltrato perivasale ed interstiziale di cellule mononucleate (54).

Talora sono presenti artralgie (55), dolori ai testicoli e cefalea. La comparsa di amiloidosi, riscontrata nel 25% delle famiglie affette (56), è determinante per la prognosi, portando ad insufficienza renale e/o epatica (50).

La TRAPS si differenzia dalla HIDS per la maggior durata degli attacchi febbrili nella maggioranza dei casi descritti, per la congiuntivite e le mialgie. In alcuni casi, però, il quadro clinico è molto sfumato essendo caratterizzato soltanto dalla ricorrenza di febbre, dolori muscolari e congiuntivite.

Negli esami di laboratorio, è caratteristico della TRAPS il basso livello nel siero del recettore solubile tipo 1 del TNF (< 1 ng/ml), che può d'altronde essere normale durante un attacco o addirittura aumentato nei pazienti con amiloidosi renale perché il recettore del TNF tipo 1 viene eliminato dal rene. Come nella HIDS, vi sono leucocitosi neutrofila, attivazione del complemento (55), aumento della PCR, delle immunoglobuline, anche delle IgA e delle IgD, ma il valore di queste ultime è sempre inferiore alle 100 UI/ml. La proteinuria, da controllare regolarmente nei membri delle famiglie affette, è un segno precoce di amiloidosi renale (9). La malattia risponde alla terapia corticosteroidica ad alte dosi (più di 20 mg di prednisone) (55), ma non alla colchicina (49). Considerato il ruolo fondamentale del TNF come mediatore dell'infiammazione locale e la patogenesi della TRAPS, è stato intrapreso un *trial* con l'etanercept risultato efficace in 6 pazienti su 8 (50) alla dose di 25 mg per due volte la settimana (9) e che ha indotto una remissione della sindrome nefrosica in un caso con amiloidosi (56).

L'*Orticaria familiare a frigore* ad ereditarietà autosomica dominante, inizia nel primo anno di vita. L'esposizione ad aria fredda induce nei pazienti un rash maculopapulare ritardato, non orticarioide, non pruriginoso. Il rash si associa talvolta a brividi, febbre, artromialgie, congiuntivite, cefalea ed astenia. In qualche caso si complica con amiloidosi.

Il quadro clinico della *Sindrome di Muckle-Weiss* è simile a quello dell'OFaF, ma gli attacchi non sono scatenati dall'esposizione al freddo ed è spesso presente una progressiva sordità neurosensoriale; l'anamnesi familiare è muta. Gli attacchi sono associati con dolori addominali ed artrite. Sia l'OFaF sia la SMW sono causate da differenti mutazioni nel gene *CIAS1* sul cromosoma 1 (1q44) (57-59). Questo gene codifica per una proteina con un *domain* di pirina, un *domain* con un sito legante nucleotidi ed una regione replicante ricca in leucina – caratteri che suggeriscono un ruolo infiammatorio per la proteina (60). I bambini di solito con età inferiore a cinque anni, si presentano con febbre periodica, stomatite aftoide, faringite e linfadenite cervicale molle (PFAPA) (61-62). Gli episodi feb-

brili durano circa quattro giorni e recidivano dopo circa 2-8 settimane, con spontanea risoluzione in 4-8 anni senza sequele. La terapia è con steroidi (1-

2 mg/Kg di prednisone per 1-2 giorni). Vi può essere un aumento delle IgD sieriche ma con valori più bassi di quelli della HIDS (63).

#### RIASSUNTO

Le sindromi febbrili periodiche ereditarie comprendono un gruppo di malattie caratterizzate da episodi ricorrenti d'infiammazione sistemica apparentemente autonoma (autoinfiammazione) in assenza di causa infettiva od autoimmune. La sindrome da Iper-IgD è un raro disordine infiammatorio autosomico recessivo caratterizzato da episodi ricorrenti di febbre, iper-IgD (> 100 U/ml) ed infiammazione generalizzata (infoadenopatia, artralgie, artriti, disturbi addominali, rash cutanei e cefalea). Gli attacchi si ripetono nel corso di tutta la vita dei pazienti e la loro frequenza e gravità tendono a diminuire con l'età. La malattia è causata da mutazione specifiche nel gene che codifica per la mevalonato chinasi, che provoca una diminuita attività enzimatica. La terapia di questa sindrome è del tutto empirica. Oltre alla Sindrome da Iper-IgD sono state descritti altri tre disordini autoinfiammatori ereditari: la Febbre Mediterranea Familiare, la Sindrome Periodica Associata al Recettore per il Tumour Necrosis Factor (TRAPS), una malattia dovuta a mutazioni di uno dei recettori per il TNF, l'orticaria familiare a frigore e la sindrome di Muckle-Wells. Un'accurata diagnosi differenziale, spesso non facile, che escluda le altre febbri periodiche, è fondamentale per la più appropriata gestione della malattia e per il conseguente corretto trattamento.

**Parole chiave** - Febbre ereditaria, febbre periodica, iper-IgD, mevalonato chinasi, sindromi autoinfiammatorie.

**Key words** - Autoinflammatory syndrome, hereditary fever, hyper-IgD, mevalonate kinase, periodic fever.

#### BIBLIOGRAFIA

- Galon J, Aksentijevich I, Mc Dermott MF, O'Shea JJ, Kastner DL. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 479-86.
- Van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, Van Nieuwkoop JA, Meijer CJLM, Lobatto S, et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984; i: 1087-90.
- 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: 133-44.
- Drenth JP, Denecker NE, Prieur AM, Van der Meer JW. Hyperimmunoglobulin D syndrome. *Presse Med* 1995; 24: 1211-3.
- Geny B, Griscelli C, Mozziconacci P. Immunoglobulin D (IgD) in childhood. II. Serum IgD levels in juvenile rheumatoid arthritis. *Biomedicine* 1974; 20: 125-30.
- Prieur AM, Griscelli C. Aspect nosologique des formes systemiques d'arthrite juvénile à début très précoce: à propos de dix-sept observations. *Semin Hop* 1984; 60: 163-7.
- Driesen O, Voute PA Jr, Vermeulen A. A description of two brothers with permanently raised non-esterified aetiocholanolone blood level. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1968; 57: 177-86.
- Scolozzi R, Boccafogli A, Vicentini L, Dell'Acqua G, Traniello S, Spisani S, et al. Recurrent fever associated with serum hyper-IgD and inverted kappa/lambda ratio in the lymphocyte surface IgD. *Immunol Clin Sper* 1985; 4: 269-76.
- Drenth JP, Van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748-57.
- Haraldsson A, Weemaes CM, De Boer AW, Bakkeren JA, Stoelinga GB. Immunological studies in the hyperimmunoglobulin D syndrome. *J Clin Immunol* 1992; 12: 424-8.
- Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koing 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: 175-7.
- Klasen IS, Goertz JH, Van de Wiel GA, Weemaes CM, Van der Meer JW, Drenth JP. Hyper-immunoglobulin A and hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 58-61.
- 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.
- Drenth JP, Powell RJ, Brown NS, Van der Meer JW. Interferon-gamma and urine neopterin in attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 683-6.
- Drenth JP, Mariman EC, Van der Velde-Visser SD, Ropers HH, Van der Meer JW. Location of the gene causing hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome differs from that for familial Mediterranean fever. *Hum Genet* 1994; 94: 616-20.
- Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van der 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.
- Houten SM, Wanders RJ, Waterham HR. Biochemical and genetic aspects of mevalonate kinase and its deficiency. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1529: 19-32.
- Kelley RI. Inborn errors of cholesterol biosynthesis. *Adv Pediatr* 2000; 47: 1-53.

19. Blake GJ, Rider PM. Are statins anti-inflammatory? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000; 1: 161-5.
20. Rosenson RS, Tangney CC. Beneficial effects of statins. *Lancet* 1996; 348: 1583.
21. Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999; 353: 983-4.
22. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000; 6: 1399-1402.
23. Montero MT, Hernandez O, Suarez Y, Matilla J, Ferruelo AJ, Martinez-Botas J, et al. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition stimulates caspase-1 activity and Th1-cytokine release in peripheral blood mononuclear cells. *Atherosclerosis* 2000; 153: 303-13.
24. Sadeghi MM, Collinge M, Pardi R, Bender JR. Simvastatin modulates cytokine-mediated endothelial cell adhesion molecule induction: involvement of an inhibitory G protein. *J Immunol* 2000; 165: 2712-8.
25. Kiener PA, Davis PM, Murray JL, Youssef S, Rankin BM, Kowala M. Stimulation of inflammatory responses in vitro and in vivo by lipophilic HMG-CoA reductase inhibitors. *Int. Immunopharmacol* 2001; 1: 105-18.
26. 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.
27. Rios SE, Cho YK, Mizioro HM. Characterization of mevalonate kinase V377I, a mutant implicated in defective isoprenoid biosynthesis and HIDS/periodic fever syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1531: 165-8.
28. Hoffmann G, Gibson KM, Brandt IK, Bader PI, Wapner RS, Sweetman L. Mevalonic aciduria – an inborn error of cholesterol and nonsterol isoprene biosynthesis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1610-4.
29. Houten SM, Romeijn GJ, Koster J, Gray RG, Darbyshire P, Smit GP, et al. Identification and characterization of three novel missense mutations in mevalonate kinase cDNA causing mevalonic aciduria, a disorder of isoprene biosynthesis. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1523-8.
30. Houten SM, Frenkel J, Rijkers GT, Wanders RJA, Kuis W, Waterham HR. Temperature dependence of mutant mevalonate kinase activity as a pathogenic factor Hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 3115-24.
31. Hubner C, Hoffmann GF, Charpentier C, Gibson KM, Finckh B, Puhl H, et al. Decreased plasma ubiquinone-10 concentration in patients with mevalonate kinase deficiency. *Pediatr Res* 1993; 34: 129-33.
32. Prendergast GC. Farnesyltransferase inhibitors: anti-neoplastic mechanism and clinical prospects. *Curr Opin Cell Biol* 2000; 12: 166-73.
33. Nantais DE, Schwemmle M, Stickney JT, Vestal DJ, Buss JE. Prenylation of an interferon-gamma-induced GTP-binding protein: the Human guanylate binding protein, huGBP1. *J Leukoc Biol* 1996; 60: 423-31.
34. Hoffman 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.
35. De Kleij EM, Vandenbroucke JP, Van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine* 1997; 76: 392-400.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Arkwright PD, McDermott MF, Houten SM, Frenkel J, Waterham HR, Aganna E, et al. Hyper IgD syndrome (HIDS) associated with in vitro evidence of defective monocyte TNFRSF1A shedding and partial response to TNF receptor blockade with etanercept. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 484-8.
40. Drenth JP, Powell RJ. Hyperimmunoglobulinaemia D syndrome. *Lancet* 1995; 345: 445-6.
41. Hellmann DB. Juvenile chronic arthritis. In: Tierney LM Jr, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. Norwal: Lange Medical Book 1994: 686.
42. Grouteau E, Chaix Y, Graber D, Breton A, Claeysens S, Kuhlein E, Carriere JP. Pseudo periodic fever with hyperimmunoglobulinemia D: a never ending story with a probable antenatal onset. *Arch de Pediatrie* 1998; 5: 280-4.
43. Scolozzi R. La sindrome iper-IgD (HIDS: hyper-IgD syndrome). *Rec Progr Med* 1995; 86: 243-7.
44. Meyerhoff J. Familial mediterranean fever. Report of a large family, review of the literature, and discussion of the frequency of amyloidosis. *Medicine* 1980; 59: 66-77.
45. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow JR Jr, Prosen L, Dean M, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992; 326: 1509-13.
46. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659-64.
47. Williamson LM, Hull D, Metha R, Reeves WG, Robinson BH, Toghil PJ. Familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 806-17.
48. Zweers EJK, Erkelens DW. Een Nederlandse familie met familiale mediterrane koorts. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1570-3.
49. Mulley J, Saar K, Hewitt G, Ruschendorf F, Phillips H, Colley A, et al. Gene localization for an autosomal dominant familial periodic fever to 12p 13. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 884-9.
50. Galon J, Aksentijevich I, Mc Dermott MF, O'Shea JJ, Kastner DL. TNFRSF1A mutations and autoinflamma-

- tory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 479-86.
51. Gertz MA, Petitt RM, Perrault J, Kyle RA. Autosomal dominant familial Mediterranean fever-like syndrome with amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 1095-100.
  52. Mc Dermott MF, Frenkel J. Hereditary periodic fever syndromes. *Neth J Med* 2001; 59: 118-25.
  53. Toro JR, Aksentjevich I, Hull K, Dean J, Kastner DL. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1487-94.
  54. Mc Dermott EM, Smillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 806-17.
  55. Mc Dermott MF. Autosomal dominant recurrent fevers: clinical and genetic aspects. *Rev Rhum Engl Ed* 1999; 66: 484-91.
  56. Drewe E, Mc Dermott EM, Powell RJ. Treatment of the nephrotic syndrome with etanercept in patients with the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343: 1044-5.
  57. Cuisset L, Drenth JP, Berthelot JM, Meyrier A, Vaudour G, Watts RA, et al. Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1054-9.
  58. Mc Dermott MF, Aganna E, Hitman GA, Ogunkolade BW, Booth DR, Hawkins PN. An autosomal dominant periodic fever associated with AA amyloidosis in a north Indian family maps to distal chromosome 1q. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2034-40.
  59. Hoffman HM, Wright FA, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1693-8.
  60. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 301-5.
  61. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15-21.
  62. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 443-69.
  63. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135: 98-101.