

Olgu Sunumu

Homozigot Mevalonat Kinaz Geni Mutasyonu ile İlişkili Hiper IgD Sendromu: Olgu Sunumu

Mehmet KILIÇ^{1,a}, Ömer GÜNBEY¹, Fatma Betül GÜNBEY¹, Erdal TAŞKIN¹, Aşkın ŞEN²

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatri Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZ

Hiperimmünglobülin D sendromu tekrarlayan ateş atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli bir otoinflamatuar bozukluktur. Hastalık klinik olarak infantil dönemde başlayan tekrarlayan ateş atakları ile ortaya çıkmaktadır. Tipik olarak, periyodik ateş atakları ve eklem ağrısı, şişmiş lenf düğümleri, deri döküntüsü, baş ağrısı ve karın ağrısı gibi diğer semptomlarla karakterizedir. Bu olgu sunumunda, altı aylıktan itibaren başlayan, yaklaşık bir ay arayla tekrarlayan, ateş, aftöz ülserler, servikal lenfadenopati, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal atakları ile prezente olan 10 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur. Hastanın atakları sırasında lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve fibrinojen düzeyleri yüksek olarak ölçüldü. Mevalonat kinaz gen analizinde 11. ekzonda homozigot c.1129G>A (p.V377I) (p.Val377Ile) mutasyonu tespit edildi. Ek olarak hastada patent foramen ovale ve Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı taşıyıcılığı saptandı. Hastaya anamnez, klinik ve laboratuvar bulguları ile hiperimmünglobülin D sendromu tanısı konuldu ve anti interlökin-1 (anakinra) tedavisi başlanması planlandı.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk Çağı, Hiper IgD Sendromu, Mevalonat Kinaz Mutasyonu, Periyodik Ateş, Ailevi Akdeniz Ateşi.

ABSTRACT

Hyper IgD Syndrome Associated with Homozygous Mevalonate Kinase Gene Mutation: A Case Report

Hyperimmunoglobulin D syndrome is an autosomal recessively inherited autoinflammatory disorder characterized by recurring fever episodes. The disorder occurs by recurring fever episodes clinically starting in infantile period. Typically, it is characterized by periodic episodes of fever, and other symptoms such as joint pain, swollen lymph nodes, skin rash, headaches, and abdominal pain. In this case report, a 10-year-old boy patient who presented with fever, aphthous ulcers, cervical lymphadenopathy, nausea, vomiting, abdominal pain, and diarrhea attacks starting from the age of six months and recurring approximately every month is presented. The leukocyte number, erythrocyte sedimentation rate, levels of C-reactive protein and fibrinogen of the patient were measured as high during the attacks. In the analysis of the mevalonate kinase gene, a homozygous mutation on the 11th exon c.1129G>A (p.V377I) (P.Val377Ile) has been identified. Additionally, it has been identified that the patient is a carrier of familial mediterranean fever and patent foramen ovale. The patient was diagnosed with hyperimmunoglobulin D syndrome in accordance with the laboratory results and clinical findings and start of treatment with anti-interleukin-1 (anakinra) has been planned.

Keywords: Childhood, Hyper IgD Syndrome, Mevalonate Kinase Mutation, Periodic Fever, Familial Mediterranean Fever.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Kılıç M, Günbey Ö, Günbey FB, Taşkın E, Şen A. Homozigot Mevalonat Kinaz Geni Mutasyonu ile İlişkili Hiper IgD Sendromu: Olgu Sunumu. Fırat Tıp Dergisi 2021; 26(4): 259-263.

How to cite this article: Kılıç M, Günbey Ö, Günbey FB, Taşkın E, Şen A. Hyper IgD Syndrome Associated with Homozygous Mevalonate Kinase Gene Mutation: A Case Report. Fırat Med J 2021; 26(4): 259-263.

ORCID IDs: M.K. 0000-0002-1089-1316, Ö.G. 0000-0002-8888-2954, F.B.G. 0000-0001-7057-8623, E.T. 0000-0001-6387-1741, A.Ş. 0000-0001-9445-4430.

Hiperimmünglobülin D sendromu (HİDS) tekrarlayan ateş atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli bir grup otoinflamatuar bozukluktur (1). Bu hastalık ilk olarak 1984'te Prof. Jos van der Meer tarafından Fele-menk soyundan gelen hastalarda tanımlanmıştır. Bugüne kadar tanımlanmış hastaların çoğu Batı Avrupa ülkelerinden idi, %60'ı Hollanda veya Fransız kökenlidir (1-3). Ülkemizden de bildirilmiş olgular vardır (4-6).

Hastalık izoprenoid ve kolesterol biyosentez yolunda yer alan mevalonat kinaz (MVK) enzimini kodlayan mevalonat kinaz genindeki mutasyonlardan dolayı ortaya çıkar. Mevalonat kinaz geni, 12q24.11'de lokalizedir. Mevalonat kinaz genindeki mutasyonlar, esas

olarak protein düzeylerinin veya fonksiyonlarının azalması nedeniyle enzimatik aktivitede azalma ile sonuçlanır. Mevalonat kinaz genindeki mutasyon, enzim seviyesine bağlı olarak farklı klinik tablolara yol açar. Mevalonat kinaz aktivitesinde kısmi azalmaya (%1-10) bağlı olarak HİDS gelişirken, tamamen (<%0.5) eksikliğinde mevalonik asidüri (MA) görülür (7-9). Mevalonik asidüri şiddetli febril ataklar, dismorfik yüz görünümü, miyopati, katarakt, ishal atakları, serebellar ataksi, gelişme geriliği, psikomotor retardasyon ve erken yaşta ölümle karakterizedir. Hiper IgD sendromunda ataklara en sık eşlik eden semptomlar; ateş, baş ağrısı, lenfadenopati, ishal, kusma, karın ağrısı, artralji, deri lezyonları ve aftöz ülserlerdir. Her iki hastalıkta da tekrarlayan ateş, lenfadenopati, artralji,

yüksek IgD seviyeleri ve gastrointestinal semptomlar görülebilir. Ancak mevalonik asidüri mental retardasyon, gelişme geriliği, serebellar ataksi ve dismorfik yüz görünümünün olması ile HİDS'ten ayırt edilir (10, 11). Ayrıca mevalonat kinaz genindeki mutasyona bağlı gelişen diğer klinik tablo ise heterojen keratinizasyon bozukluğu ile karakterize otoinflamatuar bir deri hastalığı olan porokeratozistir. Bu klinik tablo ise MA ve HİDS'ten farklı olarak otozomal dominant olarak kalıtılır (12).

Hiper IgD sendromunda asıl bozukluk doğal immün sistemde interlökin-1 yolağındadır. Mononükleer hücreler tarafından aşırı üretilen interlökin-1 β otoinflamasyonu tetikler (3). Ayrıca, HİDS hastalarından alınan lenfositlerin kusurlu bir apoptoz sergilediği gösterilmiştir. Bu durum, küçük bir uyarandan sonra kontrolsüz bir inflamatuvar yanıtı yol açabilmesini açıklamaktadır (13). Son zamanlarda, izoprenoidlerden biri olan geranilgeranil eksikliğinin, interlökin-1 β üretimini artırmasına yol açtığı ve HİDS patogeneğinde merkezi bir rol aldığı rapor edilmiştir (14). Doğal immün sistemin regülasyonundaki yetersizlik sonucu sistemik inflamasyon epizodları görülür. Hiper IgD sendromlu hastaların büyük çoğunluğunda ilk atak süt çocukluğu döneminde (6 ay-1 yaş) başlar. Ataklar, aşılama, minör enfeksiyonlar, duygusal stres, travma ve cerrahi ile presipite edilebileceği gibi, çoğu zaman bariz bir tetikleyici saptanamayabilir (15).

Mevalonat kinaz gen analizi sonucunda homozigot mutasyon saptanan 10 yaşında bir erkek HİDS olgusunu sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

On yaşında erkek olgu, tekrarlayan ateş atakları nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hasta ateş nedeniyle çok kez hastanede yatmış ve immün yetmezlik açısından değerlendirilmek üzere kliniğimize yönlendirilmişti. Olgunun hikâyesinde ateşlerinin infantil dönemden itibaren başladığı, ortalama ayda bir defa ateş atağı olduğu ve genellikle 3-5 gün devam ettiği öğrenildi. Ateş ataklarına servikal lenfadenit, tekrarlayan oral aftlar, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, yaygın kas-eklem ağrısı, el ayak tabanında eritematöz maküler döküntüler eşlik ediyordu. Olgunun kas-eklem ağrıları daha çok patella eklemine ve tibia posterior kaslarında oluyordu. Ateş atakları sırasında kullanılan antibiyotik, parasetamol, ibuprofen tedavilerine yanıt olmadığı öğrenildi.

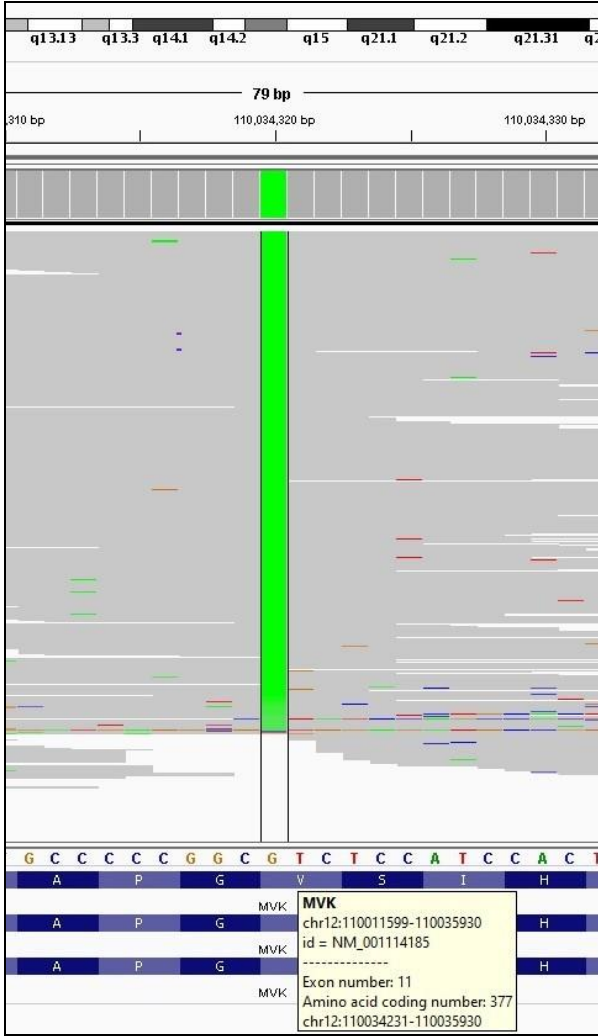
Öz geçmişinde çocuk kardiyoloji polikliniğinde patent foramen ovale, çocuk gastroenteroloji polikliniğinde karın ağrısı, ishal ve çocuk hematoloji polikliniğinde trombositopeni ve lökositoz nedeniyle takipli olduğu öğrenildi. Soy geçmişinde ailede benzer şikâyetleri olan birey yoktu. Hastaya, Sağlık Bakanlığının rutin aşı takvimine göre altı yaşına kadar olan rutin aşıları yapılmıştı.

Atak dönemi dışında yapılan fizik muayenede vücut ısısı: 36.8°C, TA: 110/70 mmHg, nabız: 86/dk idi. Boy

ve vücut ağırlığı 50-75 persentil aralığında idi. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı.

Atak dönemi dışında yapılan laboratuvar incelemesinde; Hemoglobin: 13,1 g/dL, Hct: %43, MCV: 80,9 fL, MCHC: 30,4 g/dL, RDW: %13, lökosit sayısı: 6080 /mm³, trombosit sayısı: 353.000 /mm³, mutlak nötrofil sayısı: 2530 /mm³, mutlak lenfosit sayısı: 2790 /mm³, periferik eozinofil sayısı: 90 /mm³, glukoz: 74 mg/dL, sodyum: 142 mEq/L, potasyum: 4.3 mEq/L, kalsiyum: 10.3 mg/dL, ALT: 21 U/L, AST: 20 U/L, LDH: 184 u/L, total protein: 6,9 g/dL, albümin: 3,7 g/dL, üre: 22 mg/dL, kreatinin: 0.32 mg/dL, C-reaktif protein (CRP): <3mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı: 12 mm/h, C3: 1,66 g/L, C4: 0,55 g/dL, fibrinojen: 257,3 mg/dL, serum amiloid A 0,27 mg/dL (<0.64) olarak saptandı. Atak döneminde ise lökosit sayısı: 38720/mm³, mutlak nötrofil sayısı: 35110/mm³, mutlak lenfosit sayısı: 1870/mm³, periferik eozinofil sayısı: 120/mm³, CRP: 133 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı: 40mm/h olarak sonuçlandı. Dokuz yaşında ölçülen IgG: 868 mg/dL (608-1572), IgA: 428 mg/dL (45-236), IgM: 57 mg/dL (52-242), IgD: 372.2 mg/dL (0-14), IgE: 43,9 IU/mL (2.06-195.2), IgG1: 709 mg/dL (280-1740), IgG2: 121 mg/dL (80-550), IgG3: 39 mg/dL (22-320), IgG4: 31 mg/dL (10-170) idi. Bu Ig düzeyleri değerlendirildiğinde IgA ile IgD yaşa göre yüksek, diğer Iglar ve Ig subgruplar yaşa göre normal aralıkta saptandı. Hastanın lenfosit subgrup analizinde CD3⁺: %66.8 (55-78), CD4⁺: %33.6 (24-47), CD8⁺: %24.4 (17-37), CD19⁺: %12.5 (10-27), CD20⁺: %11.9 (11-25), HLA-DR: %14.4 (17-31), CD16⁺/56⁺: %15 (8-28), CD45RA⁺: %61.8 (61-87), CD45RO⁺: %30 (22-53) olarak ölçüldü.

Tam idrar tahlili normal idi. Dışkıda parazit incelemesinde bir özellik yoktu. Viral serolojik belirteçler negatif idi. Doku transglutaminaz IgA antikoru <3U/mL ölçüldü. Hastada atak sırasında idrar mevalonik asit düzeyi ölçülemedi. Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever; FMF) hastalığı için yapılan genetik analiz sonucunda, MEFV geninde heterozigot V726A mutasyonu saptandı. Ek olarak, MVK gen analizinde 11. ekzonda, homozigot c.1129G>A (p.V377I) (P.Val377Ile) mutasyonu saptandı (Şekil 1).



Şekil 1. Hastanın MVK geni analizi sonucunda saptanan c.1129G>A (p.V377I) (P.Val377Ile) homozigot mutasyon.

Genetik inceleme, INTERGEN® Genetik ve Nadir Hastalıklar Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yeni nesil dizileme (Next Generation Sequencing) yöntemi ile MVK geni (tüm kodlayan bölgeler ve kodlayan ekzonların ekzon-intron bağlantı bölgeleri) analiz edilerek yapılmıştır. Annede, aynı mutasyon heterozigot olarak saptandı. Babaya ise analiz yapılamamıştır. Hastaya anamnez, klinik ve laboratuvar bulguları ile HİDS tanısı konuldu ve anti interlökin-1 (anakinra) tedavisi başlanması planlandı.

TARTIŞMA

Hiper IgD sendromunda tekrarlayan ateş atakları ve sistemik enflamasyon ortaya çıkar. Ataklar titreme ve bazen baş ağrısı ile başlar, ateş aniden yükselir ve hızlıca 40°C'a kadar çıkar. Hiper IgD sendromlu hastaların hemen hepsinde ateş vardır. Ateş yüksekliği 3-5 gün devam eder. Ateş ataklarına en sık eşlik eden semptomlar; sıklıkla tek taraflı ve duyarlı olan servikal lenfadenopati, ağrılı oral ve genital ülserler, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, poliartrit, skrotal ağrı, splenomegali (ateş sırasında hastaların %50'sinde görülür),

hepatomegali ve deri döküntüsüdür. Karın ağrısı akut batını taklit edecek derecede şiddetli olabilir (13, 16, 17). En sık görülen deri lezyonları 0,5-2 cm'lik papül-lere dönüşen maküllerdir. Deri lezyonları genellikle gövde, ekstremitelerde, ayak tabanı ve avuç içlerinde görülür. Aftöz ve genital ülserleri olan hastalara bazen yanlışlıkla Behçet hastalığı tanısı konabilir (3, 17). Bizim olgumuzda ateş ataklarına servikal lenfadenit, tekrarlayan oral aftlar, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, yaygın kas-eklem ağrısı, el ayak tabanında eritematöz maküler döküntüler eşlik ediyordu.

Hiper IgD sendromunda atakların ortalama başlangıç yaşı altı ay civarındadır. Hastaların %70-78'inde ilk atak hayatın ilk 12 ayından önce görülür. Ataklar, aşılanma, minör enfeksiyonlar, duygusal stres, travma ve cerrahi ile tetikleneceği gibi, çoğu zaman bariz bir tetikleyici saptanamayabilir. Hastaların yarısında pozitif aile hikâyesi vardır (3, 10, 13, 16, 18). Nadiren HİDS'te ilk semptomlar dört-beş yaşından sonra başlayabilir (10, 19). Atak sıklığı çok değişkendir ve haftada bir ile yılda iki kez arasında değişir. Ancak ataklar tipik olarak 2-6 haftada bir tekrarlar ve 3-7 günde kaybolur. Bazı vakalarda ataklar ritmik olmayabilir (10, 13). Olgumuzda ateş ataklarının bir yaşından önce başladığı, ortalama ayda bir defa atağı olduğu ve genellikle 3-5 gün devam ettiği öğrenildi. Hastamızın anamnezinde HİDS için belirgin bir tetikleyici saptamadık ve HİDS için aile hikayesi negatifti. Olgumuzun tanısı semptomlarının başlamasından dokuz yıl sonra konulabildi. Bu konuda yapılan bir çalışmada HİDS hastalarının semptomların başlangıcından itibaren ortalama tanı alma süresi 9,9 yıl olarak bulunmuştur (9).

Tüm hastalarda ataklar esnasında, lökositoz, periferik yaymada sola kayma, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen, serum amiloid A, serum tümör nekroz faktör- alfa, IL-1 ve idrarda mevalonik asit düzeylerinde artış saptanır. Ek olarak, hem atak sırasında hem de ataklar arasında serum IgD ile birlikte IgA seviyelerinde artış görülebilir. Ancak hastaların bir kısmında serum IgD düzeyi normaldir. Ayrıca üç yaş altındaki hastalarda serum IgD düzeyi henüz yükselmemiş olabilir (10, 13). Yükselmiş akut faz göstergeleri ataklar sırasında görülür, atak bitiminde normal değerlere döner. Mevalonik asit konsantrasyonları şiddetli ataklar sırasında idrarda artmış olarak bulunurken ataklar arasında normaldir. Ataklar sırasında periferik kan mononükleer hücrelerde MVK aktivitesi 2-8 kat azalır (10, 20). Olgumuzda literatür bilgilerine benzer şekilde ataklar sırasında, lökositoz, periferik yaymada sola kayma, artmış eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP düzeyleri saptadık. Hastamızın öyküsünde ataklar sırasında lökosit sayısı 35.000-40.000/mm³ kadar yükseldiği için çocuk hematoloji polikliniğinde takipli olduğu öğrenildi.

Hiper IgD sendromunda artmış serum IgD ve mevalonat kinaz mutasyonu varlığıyla birlikte tipik klinik görünüm tanı koydurur. Hiper IgD sendromlu hastalarda genellikle serum IgD düzeyi 100 mg/dL'nin üzerindedir (Hollanda tipi HİDS hariç). Yüksek serum IgA düzeyleri (%80) sıklıkla yüksek IgD düzeylerine eşlik

eder. Hastamızda serum IgD ve IgA düzeylerinin yüksek düzeyde olduğunu tespit ettik. Serum IgD yüksekliği HİDS için sensitiftir fakat spesifik değildir. Ayrıca yüksek IgD düzeyleri nadir olarak FMF, Tümör Nekrozis Faktör Reseptör ilişkili Periyodik Sendrom (Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome; TRAPS) ve Periyodik Ateş, Aft, Farenjit, Adenoid (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis; PFAPA) sendromunda da görülebilir (10, 13). Stoffels M ve ark. (21) hafifçe artmış serum IgD düzeylerinin (üst sınırın iki ya da üç katı) diğer otoinflatuvar hastalıklarla ilişkili olduğunu, daha yüksek değerlerin ise (üst sınırın üç katından daha fazla) hiper IgD sendromu için daha spesifik olduğunu rapor etmişlerdir (IgD myelomu hariç). Tanıda en değerli yöntem ataklar sırasında artan idrar mevalonik asit düzeyinin gösterilmesi ve genetik analiz yapılmasıdır. Hiper IgD sendromu klasik monogenik herediter otoinflatuvar bozukluklar içerisinde yer alır ve 12. kromozomdaki MVK geninde olan mutasyonlar sonucu ortaya çıkar (21). Klinik bulguları olan hastaların %76'sında MVK geninde mutasyonlar tespit edilmiştir, Bu mutasyonların %90'ı heterozigottur. En sık görülen dört mutasyon tipi olan V377I, I268T, H20P/N ve P167L hastaların %71.5'ini oluşturur. van der Hilst JC ve ark. (10) 103 hastayı değerlendirdiği çalışmada 77 hastada bileşik heterozigot mutasyon, 14 hastada homozigot mutasyon saptamışlardır. Hastamızda MVK gen analizinde 11. ekzonda homozigot c.1129G>A (p.V377I) (P.Val377Ile) mutasyonu saptandı. Bu mutasyon daha önce tanımlanmış ve HİDS ile ilişkisi bildirilmiş bir varyanttır (HGMD: CM990890) ve Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Kurulu (American College of Medical Genetics and Genomics) kriterlerine göre tespit edilen varyant patojenik olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, mevalonat kinazın ürünü olan mevalonik asitin idrarda gösterilmesi de (mevalonik asidüri) Hiper IgD tanısına yardımcı olabilir. Tanıda mevalonat kinaz enzim aktivitesinin azaldığı gösterilmelidir (10, 13). Olgumuza anamnez, klinik, laboratuvar ve genetik analiz bulguları ile HİDS tanısı konuldu. Ancak hastada atak sırasında idrar mevalonik asit

düzyini ve periferik kan mononükleer hücrelerde MVK aktivitesini ölçemedik. Bunun, olgu sunumunun bir eksikliği olduğunu düşünüyoruz.

Hiper IgD sendromunun ayırıcı tanısı oldukça geniştir. FMF, TRAPS, PFAPA, erişkin başlangıçlı Still hastalığı, juvenil idiyopatik artrit ve Behçet hastalığını kapsar (10, 13, 18, 19). HİDS birçok yönden PFAPA sendromuna benzer, ancak HİDS erken başlangıç yaşı, ateş periyotlarının ve ataklar arası intervallerin uzun olması, kusma ve karın ağrısının daha sık olması ile ayırt edilebilir. Ek olarak HİDS'te tonsillofarenjit yoktur, ancak oral aftöz ülserler sık görülür. FMF'deki karın ağrısı HİDS'e göre daha şiddetli olur. Karın ağrısı ile birlikte erizipel benzeri döküntüler ve plörezi eşlik edebilir. FMF'in aksine HİDS atağında, genellikle de karın ağrısı atağının sonuna doğru ishal görülür. TRAPS'da ateş, serozal-sinovyal inflamasyon, cilt bulguları, periorbital ödem, ağrı ve konjunktivit görülür. TRAPS'ta ataklar genel olarak bir haftadan uzun sürer (1-4 hafta). Konjunktivit ve periorbital ödem TRAPS'ı diğer otoinflatuvar sendromlardan ayırt etmeye yardımcıdır.

Hastalığın günümüzde kabul görmüş bir tedavisi yoktur (22). Atakları önlemek için çeşitli immünomodülatör ilaçlar (örneğin; metotreksat, azatioprin, salazopirin, takrolimus, dapson, intravenöz immünoglobülin, montelukast, simetidin, ranitidin) denenmiştir. Bazı hastaların anti-interlökin 1 ilaçlara (kanakunimab, anakinra ve rilonasept) yanıt verdiği rapor edilmiştir. Atakların başlangıç döneminde alınan yüksek doz kortikosteroid dikkate değer sayıda hastada atakların şiddetini azaltabilir. Etanercept, infliximab ve tokilizumab diğer alternatif tedavilerdir (3, 9, 22, 23).

Sonuç olarak rekürren ateş, oral aft, lenfadenopati, cilt döküntüsü, gastrointestinal bulgular ve kas-iskelet sistemi semptomları olan hastalarda nadir görülmesine rağmen HİDS ön tanı olarak akılda tutulmalıdır. Özellikle altı ay içinde üç veya daha fazla ateş atağı ile birlikte yukarıdaki semptomlar olan hastalarda, aşırı yükselmiş IgD, IgA, CRP, eritrosit sedimentasyon hızının olması durumunda öncelikle HİDS düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. van der Meer JW, Vossen JM, Radl J et al. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984; 1: 1087-90.
2. Berger R, Smit GP, Schierbeek H et al. Mevalonic aciduria: an inborn error of cholesterol biosynthesis? *Clin Chim Acta* 1985; 152: 219-22.
3. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748-57.
4. Coban E, Terzioğlu E. A patient with hyper-IgD syndrome in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 177-8.
5. 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.
6. 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.
7. Houten SM, Romeijn GJ, Koster J 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.
8. Houten SM, Koster J, Romeijn GJ et al. Organization of the mevalonate kinase (MVK) gene and identification of novel mutations causing mevalonic aciduria and hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 253-9.
9. Houten SM, Frenkel J, Waterham HR. Isoprenoid biosynthesis in hereditary periodic fever syndromes and inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 1118-34.
10. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS 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.
11. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S et al. Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology* 2007; 46: 1597-600.
12. Zhang Z, Li C, Wu F, Ma R, Luan J, Yang F, Liu W, Wang L, Zhang S, Liu Y, Gu J, Hua W and 13 others. Genomic variations of the mevalonate pathway in porokeratosis. *eLife* 4: e06322, 2015. Note: Electronic Article. Erratum: *eLife* 5: e14383, 2016.
13. 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.
14. Mandey SH, Kuijk LM, Frenkel J, Waterham HR. A role for geranylgeranylation in interleukin-1beta secretion. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3690-5.
15. Bodar EJ, van der Hilst JC, van Heerde W, van der Meer JW, Drenth JP, Simon A. Defective apoptosis of peripheral-blood lymphocytes in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Blood* 2007; 109: 2416-8.
16. 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.
17. 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.
18. Berody S, Galeotti C, Koné-Paut I et al. A retrospective survey of patients's journey before the diagnosis of mevalonate kinase deficiency. *Joint Bone Spine* 2015; 82: 240-4.
19. Schlabe S, Schwarze-Zander C, Lohse P, Rockstroh JK. Hyper-IgD and periodic fever syndrome (HIDS) due to compound heterozygosity for G336S and V377I in a 44-year-old patient with a 27-year history of fever. *BMJ Case Rep* 2016; 29: 2016.
20. 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.
21. Stoffels M, Simon A. Hyper-IgD syndrome or mevalonate kinase deficiency. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 419-23.
22. van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, Frenkel J. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic auto-inflammatory disease. *Clin Immunol* 2013; 147: 197-206.
23. Santos JA, Aróstegui JI, 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.