

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/20539>

Please be advised that this information was generated on 2019-09-17 and may be subject to change.

# LE SYNDROME HYPER-IMMUNOGLOBULINE D

J.P.H. Drenth, N.E.J. Denecker, A.M. Prieur, J.W.M. Van der Meer

## HYPER-IMMUNOGLOBULIN D SYNDROME

The hyper-IgD syndrome is a rare entity characterized by early onset of attacks of periodic fever. All patients have an elevated serum IgD (> 100 U/ml). Symptoms during attacks include joint involvements (arthralgias/arthritis), abdominal complaints (vomiting, pain, diarrhoea), skin lesions, swollen lymph nodes, and headache. In 1992 an International hyper-IgD study group was established, and to date the diagnosis has been made in 60, mainly European patients; 14 come from France. The disorder occurs in families and is transmitted by autosomal recessive inheritance. Linkage studies indicate that the gene encoding for familial Mediterranean fever is different from the gene for the hyper-IgD syndrome. In children the hyper-IgD syndrome should be distinguished from two other periodic febrile disorders. CINCA (chronic inflammatory, neurological, cutaneous and articular syndrome) and FAPA (periodic fever, adenopathies, pharyngitis, and aphthous stomatitis) share some symptoms with the hyper-IgD syndrome but in these syndromes serum IgD is normal. The pathogenesis remains to be elucidated but during attacks all patients have an acute-phase response with elevated C-reactive protein concentrations. During the febrile episodes, the inflammatory cytokines such as IL-6 TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  are increased together with natural occurring inhibitors such as IL-1ra and sTNFr. There is no therapy for the syndrome and patients will experience attacks during their entire life although frequency and severity tend to diminish with age.

*Presse Med* 1995;24:1211-13

En 1984, Van der Meer *et al.* signalaient dans la littérature anglo-saxonne une nouvelle entité caractérisée par l'existence de poussées fébriles récurrentes d'origine inexplicée, qu'ils ont appelée «fièvre périodique», associée à la présence d'un taux élevé d'immunoglobuline (Ig) D dans le sérum [1]. L'année précédente, Prieur et Griscelli avaient individualisé, dans un groupe de 16 enfants atteints de forme systémique d'arthrite juvénile ayant débuté dès la première année de vie, 8 enfants se différenciant par la courte durée des poussées fébriles, souvent favorisées par une stimulation antigénique, et la bénignité des atteintes articulaires qui restaient très transitoires et n'entraînaient jamais de destruction articulaire. Dans ce groupe de patients, un taux particulièrement élevé d'IgD et d'IgA était rapporté [2].

Ultérieurement, d'autres cas furent reconnus dans divers pays européens, comme l'Italie, l'Espagne, le Royaume-Uni, la Belgique [3-6]. La multiplication des cas correspondant à ce nouveau syndrome conduisit en 1992 à former l'«International Hyper-IgD Study Group» (IHDSG), afin de mieux préciser les critères diagnostiques, cliniques et biologiques, et de stimuler les axes de recherche pour tenter d'en comprendre la physiopathogénie. Ce groupe est formé de cliniciens ayant suivi des patients atteints de ce syndrome, et de chercheurs en immunologie et immunogénétique. Nous faisons une mise au point des connaissances actuelles de ce syndrome.

## CLINIQUE

Une soixantaine de patients (29 femmes, 34 hommes) sont répertoriés par l'IHDSG. Trente-trois sont originaires des Pays-Bas, 14 sont suivis en France [2, 7, 8]. Les autres patients proviennent d'autres pays européens [4-6].

Curieusement, à ce jour, aucune observation n'est signalée en Amérique du Nord. Les premiers symptômes sont signalés dès la première année de vie dans 83 p. 100 des cas. Les accès fébriles paraissent relativement stéréotypés.

Ils sont très souvent précédés de frissons, la température s'élève rapidement à environ 40 °C et diminue progressivement en quelques jours. Ils durent en général 3 à 7 jours et se répètent toutes les 4 à 8 semaines, mais la variation individuelle est grande. Ces poussées s'accompagnent dans 92 p. 100 des cas de polyadénopathies surtout cervicales, mais aussi axillaires et inguinales. Elles sont souvent sensibles à la palpation. Les manifestations articulaires se traduisent dans 83 p. 100 des cas par des douleurs, et dans 70 p. 100 des cas par de véritables arthrites [9]. Les articulations touchées sont le plus souvent les genoux et les chevilles, de façon symétrique ou non. Ces manifestations articulaires ne durent que le temps de la poussée et régressent sans séquelles. Les signes digestifs

Département de Médecine interne, Hôpital Universitaire St Radboud, Nimègue, Pays-Bas (JPHD, NEJD, JWMVDM).

Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France (AMP).

Correspondance : J.P.H. Drenth, Département de Médecine interne, Hôpital Universitaire St Radboud, PO Box 9101, NL-6500 HB Nimègue, Pays-Bas.

Joost P.H. Drenth a obtenu une bourse de recherche scientifique (KWO 900-716-065).

Reçu le 9 mai 1995 ; accepté le 19 mai 1995.



sont très fréquents. Des douleurs abdominales sont observées dans 75 p. 100 des cas et s'associent à des vomissements dans 57 p. 100 des cas. Chez 4 patients sur 5 est observée une diarrhée. Les signes cutanés sont observés dans 82 p. 100 des cas [10-12]. Le plus souvent, il s'agit d'érythèmes maculo-papuleux, parfois urticarien ou pétié-chial. Des nouures ont également été signalées. Certains patients développent des aphtes muqueux. La biopsie des lésions cutanées révèle une inflammation de la paroi vasculaire avec infiltration de cellules mononucléées autour des capillaires de la peau.

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel se pose avec toutes les fièvres récurrentes d'origine inflammatoire. Chez le très jeune enfant, une fois toute cause infectieuse éliminée, plusieurs affections inflammatoires se discutent. Une autre maladie, généralement de début néonatal et relativement rare, associant fièvre, éruption maculo-papuleuse, poussées fébriles et atteinte articulaire, a été décrite sous le nom de CINCA (Chronic, Inflammatory, Neurological, Cutaneous and Articular syndrome) [13]. Un des caractéristiques principales de ce syndrome est une atteinte du système nerveux central dont l'élément le plus constant est une méningite chronique avec présence de polynucléaires dans le liquide céphalorachidien. Cette atteinte neurologique se manifeste progressivement au cours des années par des céphalées, parfois des crises convulsives. Les atteintes articulaires, lorsqu'elles apparaissent précocement, se traduisent parfois par des lésions radiologiques majeures touchant les épiphyses et les cartilages de croissance [14]. Le taux des IgD est normal dans ce syndrome. Une forme systémique d'arthrite chronique juvénile peut débuter dès la première année de vie. Curieusement, dans cette période de vie, il s'agit uniquement de petites filles [2]. La maladie débute après l'âge de 6 mois dans l'immense majorité des cas. La courbe thermique est très différente de celle observée dans le syndrome hyper-IgD puisque, prise toutes les 4 heures, elle décrit une seule grande oscillation, au même moment de la journée chez un même enfant, et descend dans les heures qui suivent à 37 °C voire plus bas. Cette fièvre se répète chaque jour et dure plusieurs semaines. Des éruptions morbilliformes très fugaces sont très fréquentes. Parfois survient une atteinte séreuse, pleuro-péricardite notamment.

Les signes articulaires sont inconstants. Lorsque l'atteinte articulaire est importante, contrairement au syndrome hyper-IgD, des lésions radiologiques surviennent progressivement. Il n'y a pas d'hyper-IgD. Après la première année de vie, d'autres affections inflammatoires peuvent également être évoquées.

La maladie périodique survient chez l'enfant plus grand [15]. Elle se manifeste par de nombreux symptômes pouvant en imposer pour un syndrome hyper-IgD : poussées itératives de fièvre, douleurs abdominales, parfois signes cutanés. Le diagnostic est cependant évoqué en raison du terrain spécifique touchant les juifs sépharades et les arméniens. La colchicine est le traitement de choix,

diminuant la gravité et la fréquence des poussées, et prévenant le risque de survenue d'amylose. Il n'y a pas d'augmentation du taux des IgD.

Chez le grand enfant, Marshall *et al.* ont décrit en 1987 un groupe de 12 patients ayant des accès fébriles s'accompagnant d'aphtose, de pharyngite et d'adénopathies connues sous le nom de FAPA (Periodic fever, Adenopathies, Pharyngitis, Aphtous stomatitis) [16]. Ce syndrome, d'évolution résolutive sans séquelles avec le temps, présente de lointaines analogies cliniques avec le syndrome hyper-IgD, mais le taux des IgD est normal. Si le diagnostic de syndrome hyper-IgD est évoqué pour la première fois chez un adulte, parmi de très nombreux diagnostics étiologiques de fièvre d'origine non infectieuse, la maladie de Still de l'adulte peut être discutée [17]. Là encore, une bonne analyse des manifestations cliniques, en particulier les caractères et la durée de la fièvre, l'éruption fugace et variable dans le temps, et les signes articulaires lorsqu'ils sont présents, permet d'affirmer le diagnostic. De plus, le taux des IgD est normal.

## BIOLOGIE

Par définition, le diagnostic de ce syndrome implique un taux d'IgD sériques élevé (> 100 U/ml). L'élévation du taux des IgD n'est cependant pas en relation avec la gravité ou la fréquence des poussées. Le rôle des IgD dans le mécanisme physiopathogénique du syndrome n'est pas clair. Il a été rapporté 3 patients chez lesquels le taux des IgD est resté longtemps normal. Ce n'est qu'après une période d'observation de 26 à 41 mois que les IgD ont été trouvées à un taux dépassant 100 U/ml, permettant alors d'affirmer le diagnostic [18]. Les concentrations des autres immunoglobulines peuvent être élevées. Dans 80 p. 100 des cas, le taux des IgA est particulièrement élevé. Par ailleurs, un syndrome inflammatoire biologique non spécifique est constant : hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, accélération importante de la vitesse de sédimentation. Les diverses protéines de l'inflammation sont élevées (protéine C réactive, phospholipase A2, glycoprotéine acide  $\alpha_1$ ) [19]. Ces manifestations biologiques inflammatoires persistent entre les poussées cliniques. Il n'y a aucun auto-anticorps, le complément est normal ou élevé. Dans 20 p. 100 des cas, il existe des complexes immuns circulants. Il n'y a pas de déficit immunitaire. Les manifestations cliniques très particulières de ce syndrome nous ont incité à étudier de possibles anomalies du réseau des cytokines. Les cytokines sont des protéines impliquées dans les interactions cellulaires pouvant provoquer une série d'effets biologiques dont la fièvre et la production de protéines de l'inflammation [19]. Au moment d'une poussée, nous avons mis en évidence des concentrations élevées d'interleukine 6 (IL-6), d'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) et, de façon moindre, de tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) [19].

De plus, nous avons trouvé une augmentation nette des inhibiteurs de l'IL-1 et du TNF $\alpha$ , à savoir de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1ra) et des récepteurs solubles p55 et p75 du TNF (sTNFr p55 et sTNFr p75). Ces ano-



malies suggèrent une activation possible du réseau des cytokines pouvant jouer un rôle dans la physiopathogénie de la maladie. La néoptérine est un dérivé de la ptéridine qui est libéré par les macrophages, en particulier en présence d'IFN- $\gamma$ . Les variations du taux de néoptérine reflètent l'importance de l'activation du système immunitaire. La néoptérine est éliminée telle quelle par voie rénale et son dosage dans les urines est aisé. L'étude de l'excrétion urinaire de la néoptérine au cours du syndrome hyper-IgD a montré un taux élevé lors des poussées (638  $\mu\text{mol/mol}$  créatinine), alors qu'il est significativement plus bas en dehors des poussées (268  $\mu\text{mol/mol}$  créatinine) [20]. La mesure séquentielle de la néoptérine montre un pic maximum au quatrième jour de la poussée, alors que la température a déjà commencé à baisser. Ceci reflète probablement la persistance de l'activation du système immunitaire, en particulier des macrophages, alors même que la température se normalise. Le dosage de la néoptérine dans les urines pourrait donc représenter un moyen simple et non invasif d'étude de l'activation du système immunitaire dans le syndrome hyper-IgD.

## GÉNÉTIQUE

Plusieurs cas ont été observés dans 10 familles. La transmission paraît se faire sur un mode récessif autosomique. Dans la mesure où le syndrome hyper-IgD se rapproche cliniquement de la maladie périodique, il peut être postulé que des mutations dans le même gène soient responsables des deux maladies [21].

Grâce aux techniques d'analyse de liaison génétique, nous avons pu exclure une localisation du gène de ce syndrome sur le bras du chromosome 16 où a été localisé le gène de la maladie périodique. De la même façon, nous avons pu exclure une localisation du gène sur le bras long du chromosome 17 où se trouvent les gènes codant pour les immunoglobulines. Un plus grand nombre de familles permettra de poursuivre la recherche en vue de la localisation du gène responsable du syndrome hyper-IgD.

## PRONOSTIC ET THÉRAPIE

La gravité et la fréquence des poussées semblent diminuer avec l'âge. Dans la cohorte répertoriée par l'IHDSG, deux patients sont décédés pour des raisons *a priori* indépendantes de la maladie inflammatoire elle-même : l'un en raison d'une hémorragie cérébrale survenue à l'âge de 69 ans, et l'autre par suicide. Il s'agit d'une affection ne mettant pas en jeu le pronostic vital. Aucune complication liée à la maladie n'est jusqu'à présent rapportée, en particulier aucun cas d'amylose et pas de séquelles articulaires. Les poussées paraissent peu influencées par les médicaments. La colchicine, traitement de choix de la maladie périodique, est peu active dans le syndrome hyper-IgD. Ni les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ni la corticothérapie *per os* ne paraissent contrôler ni prévenir les poussées. Quelques résultats positifs ont été signa-

lés lors de l'administration de corticoïdes par voie veineuse. Aucun effet des immunoglobulines intraveineuses n'a été observé.

## CONCLUSION

En conclusion, ce nouveau syndrome paraît rare. En fait, une meilleure information sur les diverses manifestations le caractérisant permettra peut-être d'y penser lors de fièvres inexplicables et d'accroître le nombre de cas. Le taux élevé des IgD est essentiel pour l'instant pour le diagnostic. Cependant, une meilleure connaissance de la physiopathogénie pourrait aider à mieux cerner ce syndrome, en particulier comprendre le rôle exact des IgD, phénomène clé du syndrome, ou épiphénomène engendré par une activation immunitaire dont la cause reste à découvrir ?

## Références

1. Van der Meer JWM, Vossen JM, Radl J, Van Nieuwkoop JA *et al.* Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: A new syndrome. *Lancet* 1984 ; i:1087-90.
2. Prieur AM, Griscelli Cl. Aspect nosologique des formes systémiques d'arthrite juvénile à début très précoce. A propos de dix-sept observations. *Ann Pediatr* 1983 ; 30:565-9.
3. Reeves WG, Mitchell JRA. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever. *Lancet* 1984 ; i:1463-4.
4. Scolozzi R, Boccafogli A, Vicentini L *et al.* Recurrent fever associated with serum hyper-IgD and inverted kappa/lambca ratio in the lymphocyte surface IgD. *Immunol Clin Sper* 1985 ; 4:269-76.
5. Ostuni PA, Lazzarin P, Ongaro G, Gusi R, Todesco S, Gambari PF. Hyper-IgD syndrome: a new case treated with colchicine. *Clin Rheumatol* 1988 ; 7:398-401.
6. Demonty J, Salmon J. Hyperimmunoglobulinemia D syndrome with periodic fever. *Acta Clin Belg* 1993 ; 48:135.
7. Fadlallah JP, Belmatoug N, Chollet-Martin M, Meyer O, Kahn MF. Pseudo-maladie périodique avec hyper-IgD. Un nouveau cas. *Ann Med Interne* 1990 ; 141:294-5.
8. Morand C, Bressolette L, Motier D, Granier H, Roegel JC, Dien G. Pseudo-maladie périodique à hyper-IgD. *Ann Med Interne* 1993 ; 144:293-4.
9. Loeliger AE, Kruize A, Bijlsma JWJ, Derksen RHW. Arthritis in hyperimmunoglobulinemia D. *Ann Rheum Dis* 1993 ; 52:81.
10. Boom BW, Daha MR, Vermeer BJ, Van der Meer JWM. IgD immune complex vasculitis in a patient with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever. *Arch Dermatol* 1990 ; 126:1621-4.
11. Miyagawa S, Kitamura W, Morita K, Saishin M, Shirai T. Association of hyperimmunoglobulinemia D with erythema elevatum diutinum. *Br J Dermatol* 1993 ; 128:572-4.
12. Drenth JPH, Boom BW, Toonstra J, Van der Meer JWM and the International Hyper-IgD Study Group. Cutaneous manifestations and histological findings in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Arch Dermatol* 1994 ; 130:59-65.
13. Meyerhoff J. Familial Mediterranean fever: report of a large family, review of the literature, and discussion of the frequency of amyloidosis. *Medicine (Baltimore)* 1980 ; 59:66-7.
14. Prieur AM, Griscelli G, Lampert F *et al.* A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol* 1987 ; 69:57-68.
15. Kaufman RA, Lovell DJ. Infantile-onset multisystem inflammatory disease: radiologic findings. *Radiology* 1986 ; 160:741-6.
16. Marshall S, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphtous stomatitis. *J Pediatr* 1987 ; 110:4346.
17. Pouchot J, Sampalis JS, Beudet F *et al.* Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991 ; 70:118-36.
18. Haraldson A, Weemaes CMR, De Boer AW, Bakkeren JAJM, Stoeltinga GBA. Immunological studies in the hyper-immunoglobulin D syndrome. *J Clin Immunol* 1992 ; 12:424-8.
19. Drenth JPH, Van Deuren M, Van der Ven-Jongekrijg J, Schalkwijk CG, Van der Meer JWM. Cytokine activation during attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Blood* 1995 ; 85:3586-93.
20. Drenth JPH, Powel RJ, Brown NS, Van der Meer JWM. Interferon- $\gamma$  and urine neopterin in attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Eur J Clin Invest* 1995 (à paraître).
21. Drenth JPH, Mariman ECM, Van der Velde-Visser SD, Ropers HH, Van der Meer JWM, and the International Hyper-IgD study group. The location of the gene causing hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome differs from that for familial Mediterranean fever. *Hum Genet* 1994 ; 64:616-20.