

Syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobulinémie D

Auteur : Docteur Gilles Grateau¹

Date de création : mars 1999

Mises à jour : janvier 2000

mai 2001

juin 2003

fevrier 2005

Editeur scientifique : Professeur Loïc Guillevin

¹Service de médecine interne, CHU Hôpital Hôtel-Dieu, 1 Place du Parvis Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 4, France. gilles.grateau@htd.ap-hop-paris.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et de ses synonymes](#)

[Maladies exclues](#)

[Critères diagnostiques/définition](#)

[Diagnostic différentiel](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Mode de prise en charge incluant les traitements](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

Résumé

Le syndrome de fièvre avec hyperIgD se traduit par des accès de fièvre périodique qui surviennent toutes les 4 à 8 semaines avec une réaction inflammatoire intense, accompagnée d'adénopathies, de douleurs abdominales, de diarrhées, de douleurs articulaires, d'hépatosplénomégalie, et de signes cutanés. Le premier accès a lieu le plus souvent lors de la petite enfance. Le traitement est difficile. Contrairement à la fièvre méditerranéenne familiale, la colchicine n'a aucun effet de prévention sur les épisodes fébriles. La simvastatine, qui inhibe l'enzyme en amont de la mévalonate kinase, a montré dans un petit essai contrôlé, une légère réduction de la durée de l'accès. Chez quelques malades des médicaments inhibiteurs du TNF ont aussi montré un effet favorable. Le gène dont les mutations sont responsables de ce syndrome a été découvert, il s'agit du MVK qui code pour une enzyme : la mévalonate kinase. Il est situé en 12 q24 et se transmet de manière autosomique récessive. Le déficit en mévalonate kinase est connu, il donne chez l'enfant une maladie du développement appelée acidurie mévalonique. Le diagnostic est fondé sur un ensemble de signes cliniques associés à une franche augmentation de la concentration sérique des immunoglobulines D (toutefois peu spécifiques et inconstantes). Le meilleur critère diagnostique actuel est la mise en évidence du déficit enzymatique révélé soit par une mévalonaturie pendant les accès fébriles, soit par dosage de la mévalonate kinase lymphocytaire pendant ou en dehors des accès.

Mots-clés

hyperIgD, adénopathies, douleurs, de diarrhées, signes cutanés, gène MVK, mévalonate kinase, locus 12q24

Nom de la maladie et de ses synonymes

- Syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobulinémie D (SHIGD);
- Syndrome de fièvre avec hyperIgD;
- Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome;
- Hyper IgD syndrome (HIDS);
- Fièvre périodique de type hollandais.

Maladies exclues

- [Fièvre Méditerranéenne familiale](#),
- [TRAPS](#) fièvre autosomique dominante liée à des mutations du récepteur du TNF

Critères diagnostiques/définition

le diagnostic est fondé sur un ensemble de signes cliniques associés à un marqueur biochimique: l'augmentation de la concentration sérique des immunoglobulines D. Cette dernière est secondaire à un déficit en mévalonate kinase une enzyme clé de la voie de synthèse du cholestérol et d'autres molécules incluant les dérivés des isoprènes.

Diagnostic différentiel

Il est très large et de nombreuses affections peuvent être discutées en fonction des divers symptômes cliniques prédominants.

Incidence

Elle est inconnue

Description clinique

Le syndrome de fièvre avec hyperIgD se traduit par des accès de fièvre périodique qui surviennent toutes les 4 à 8 semaines avec une réaction inflammatoire intense, accompagnée d'adénopathies, de douleurs abdominales, de diarrhées, de douleurs articulaires, d'hépatosplénomégalie, et de signes cutanés. Le premier accès a lieu le plus souvent lors de la petite enfance.

Mode de prise en charge incluant les traitements

Le traitement est difficile. Contrairement à la fièvre méditerranéenne familiale, la colchicine n'a aucun effet de prévention des accès. La simvastatine, qui inhibe l'enzyme en amont de la mévalonate kinase, a montré dans un petit essai contrôlé, une légère réduction de la durée de l'accès. Chez quelques malades des médicaments inhibiteurs du TNF ont aussi montré un effet favorable.

Etiologie

Le gène dont les mutations sont responsables du SHIGD a été découvert, il s'agit du *MVK* qui code pour une enzyme : la mévalonate kinase. Il

est situé en 12 q24 et se transmet de manière autosomique récessive. Le déficit en mévalonate kinase est connu, il donne chez l'enfant une maladie du développement appelée [acidurie mévalonique](#). Un déficit partiel donne un phénotype de type SHIGD.

Méthodes de diagnostic biologique

Le diagnostic peut être orienté par la franche élévation des immunoglobulines de type D dans le sérum, supérieures à 100U/mL ou 141 mg/L, pendant ou entre les crises. Cette élévation n'est certainement pas spécifique et peut être observée dans d'autres maladies inflammatoires, incluant la fièvre méditerranéenne et le TRAPS. Il est aussi établi que la sensibilité d'une élévation des IgD n'atteint pas la spécificité de 100%. L'étalon or du diagnostic est maintenant la mise en évidence du déficit enzymatique soit par mise en évidence d'une mévalonaturie pendant les accès fébriles, soit par dosage de la mévalonate kinase lymphocytaire pendant ou en dehors des accès.

Questions non résolues et commentaires

Le mécanisme de l'inflammation dans cette maladie métabolique reste à découvrir.

Références

- Drenth** JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JG, Beckmann JS, van der Meer JW, Delpech M: Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet* 1999, 22:178-181
- 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.
- Frenkel** J, Houten SM, Waterham HR, Wanders RJ, Rijkers GT, Kimpen JL, Duran R, Poll-The BT, Kuis W. Mevalonate kinase deficiency and Dutch type periodic fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18: 525-532.
- Houten** SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, Frenkel J, Dorland L, de Barse MM, Huijbers WA, Rijkers GT, Waterham HR, Wanders RJ, Poll-The BT: Mutations in *MVK*, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999, 22:175-177.
- Van der Meer** JWM, Vossen JM, Radl J *et al*. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984;1(8386): 1087-1090.