

6. Milhavel F, Cuisset L, Hoffman HM et al. The infivers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat* 2008;29:803-8.
7. Booth DR, Lachmann DJ, Gillmore JD et al. Prevalence and significance of the familial Mediterranean fever gene mutation encoding pyrin Q148. *QJM* 2001;94:527-31.
8. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-885.
9. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287:1302.
10. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD et al. Anakinra: new therapeutic approach in children with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine* 2008;75:504-5.
11. Van der Meer JW, Vossen J, Radl J et al. Hyperimmunoglobulin D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984;1:1087-90.
12. Padeh S, Brezniak N, Zemer D et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135:98-101.
13. Steichen O, van der Hilst J, Simon A et al. A clinical criterion to exclude the hyperimmunoglobulin D syndrome (mild mevalonate kinase deficiency) in patients with recurrent fever. *J Rheumatol* 2009;36:1677-81.
14. Mandey SH, Kujik LM, Frenkel J et al. A role for geranylgeranylation in IL-19 secretion. *Arthritis Rheum* 2006;11:3690-5.
15. Bodar EJ, van der Hilst JC, Drenth JP. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med* 2005;63:260-4.
16. Van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulin D syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:301-10.
17. Shendi HM, Walsh D, Edgar JDM. Etanercept and anakinra can prolong febrile episodes in patients with hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *Rheumatol Int* 2009, 18. december (Epub ahead of print).
18. Ryan JG, Kastner DL. Fever, genes and innate immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008;321:169-84.
19. Dode C, Le Du N, Cuisset L et al. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet* 2002;70:1498-506.
20. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J Pediatr* 1981;99:79-83.
21. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581-92.
22. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001;3:301-5.
23. Aksentjevich I, Nowak M, Mallah M et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002;46:3340-8.
24. Tin JP, Lovering RC, Alnemri ES et al. The NLR gene family: a standard nomenclature. *Immunity* 2008;28:285-7.
25. Kubota T, Koike R. Cryopyrin-associated periodic syndromes: background and therapeutics. *Mod Rheumatol* 2010;20(3):213-21.
26. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kummerle-Deschner JB et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416-25.
27. Stahl N, Radin A, Mellis S. Rilonacept – CAPS and beyond. *Ann NY Acad Sci* 2009;1182:124-34.
28. Williamson LM, Hull D, Mehta R et al. Familial hibernian fever. *Q J Med* 1982;51:469-80.
29. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996;334:1717-25.
30. Mullberg J, Durie FH, Otten-Evans C et al. A metalloprotease inhibitor blocks shedding of the IL-6 receptor and the p60 TNF receptor. *J Immunol* 1995;155:5198-205.
31. McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133-44.
32. Toutou I. INFEVERS: the repertoire of Familial Mediterranean Fever (FMF) and hereditary autoinflammatory disorders mutations. <http://fmf.igh.cnrs.fr/infervers> (10. juli 2007).
33. Weyhreter H, Schwartz M, Kristensen TD et al. A new mutation causing autosomal dominant periodic fever syndrome in a Danish family. *J Pediatr* 2003;142:191-3.
34. Hull KM, Drewe E, Aksentjevich I et al. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:349-68.
35. Aksentjevich I, Galon J, Soares M et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet* 2001;69:301-14.
36. Drewe E, Powell P, Isaacs JD et al. Prospective study of anti-tumor necrosis factor superfamily 1a and 1b fusion proteins in tumor necrosis factor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of six patients. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:235-9.
37. Stjernberg-Salmela S, Ranki A, Karenko L et al. Low TNF-induced NF-kappaB and p38 phosphorylation levels in leucocytes in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:382-90.
38. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58:1516-20.
39. Lindor N, Arsenault T, Solomon H et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997;72:611-5.
40. Shoham NG, Centola M, Mansfield E et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;23:13501-6.

Forstørret nakkefold kan ses ved osteogenesis imperfecta

Bitten Schönewolf-Greulich¹, Lillian Skibsted², Lisa Leth Maroun³, Allan Meldgaard Lund⁴ & Karen Brøndum-Nielsen¹

I Danmark er tilslutningen til nakkefoldskanning med risikovurdering for kromosomale abnormiteter stor. Således får 80-90% af alle gravide foretaget nakkefoldskanning af deres foster her i landet. Ud over kromosomale abnormiteter findes en del andre sygdomme erfaringsmæssigt at være associeret til forstørret nakkefold [1], herunder skeletdysplasier. Osteogenesis imperfecta (OI) type II er den sværeste form for OI og ledsages af multiple frakturer, intrauterin væksthæmning, manglende mineralisering af

kalvariet og perinatal eller neonatal død. Hydrops ses også. Sygdommen skyldes oftest en dominant de novo-mutation i *COL1A1* eller *COL1A2* og er i de fleste tilfælde sporadisk forekommende. Ikke desto mindre er der beskrevet en forøget gentagelsesrisiko [2].

SYGHEHISTORIE

En tidligere sund gravid kvinde (3. gravida, 1 para) fik foretaget rutinemæssig nakkefoldskanning i 13. gestationsuge. Ultralydsundersøgelsen viste en for-

KASUISTIK

- 1) Genetisk Rådgivningsklinik, Kennedy Centret,
- 2) Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Roskilde Sygehus,
- 3) Patologifdelingen, Rigshospitalet, og
- 4) Klinisk Genetisk Afdeling, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet

 FIGUR 1

Post mortem-røntgen af 20 uger gammelt foster med multiple frakturer og karakteristiske korte, irregulære og buede ekstremiteter.



øget nakkefold (NF) på 3,2 mm, og kombineret med materielle serumbiomarkører og alder var den kombinerede estimerede risiko for Downs syndrom 1:123. En chorion villus-biopsi med kromosomanalyse viste normal mandlig karyotype, 46, XY – og graviditeten fortsatte herefter. Den rutinemæssige misdannelsesskanning ved 20-ugers-gestationsalder viste tegn på svær skeletdysplasi med universelt forkortede ekstremiteter og multiple frakturer samt dårligt mineraliseret kalvarium og ansigtsknogler (**Figur 1**). Parret valgte efter rådgivning at afbryde graviditeten i 20. uge. Fostersektionen inklusive post mortem-røntgenundersøgelse bekræftede de tidligere fundne multiple frakturer og viste korte, buede og irregulære lange rørknogler samt manglende ossifikation af kalvariet. Skeletdysplasien fandtes at være forenelig med osteogenesis imperfecta type II. Der blev dyrket fibroblaster fra en achillesenebiopsi fra fostret til yderligere undersøgelser af kollagensammensætningen og til DNA-isolering. Der blev foretaget *sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis*-analyse af kollagen, der var isoleret fra dyrkede fibroblaster. Analysen viste abnorm migration af begge alfakæder af kollagen I.

Sekventering af *COL1A1*-genet viste en heterozygot mutation i exon 21: c.1391G>A; G464E, som tidligere er beskrevet hos to patienter med osteogenesis af type II [3]. Efter ni måneder var kvinden gravid igen, og der blev foretaget chorion villus-biopsi med henblik på DNA-analyse for mutationen i *COL1A1*-genet. Analysen påviste ikke mutationen, hvilket var foreneligt med at fostret var raskt.

DISKUSSION

Siden 2001 er der publiceret seks tilfælde med øget NF hos fostre med OI [4-5]. I de fleste tilfælde var der – som i det aktuelle – ingen tegn på skeletabnormiteter hos det tidlige foster, men typiske ultralydsfund tilkom senere. I kun et enkelt af de beskrevne tilfælde blev der foretaget mutationsanalyse [4]. Det føtale skelet undergår et programmeret ossifikationsmønster, som starter i første trimester, og som kan visualiseres ved ultralyd i andet trimester. Når ultralydsskanning med henblik på nakkefold foretages i 12.-13. gestationsuge, er kalvariet kun lige begyndt at kalcificere, og kun den midterste del af de lange rørknogler er synlig. Derfor vil det som oftest ikke være muligt at se skeletabnormiteter i dette tidlige stadie. Patogenesen bag den øgede nakkefold og hydroks ved OI er uafklaret, men har muligvis sammenhæng med den snævre thoraxform med costafrakturer, ændret sammensætning af ekstracellulær matrix eller nedsatte fosterbevægelser.

Denne sygehistorie understreger, at OI er en af de tilstande, som bør overvejes hos fostre med øget NF. Diagnosen er vigtig, idet gentagelsesrisikoen er estimeret til at være helt op til 6% med baggrund i gonademosaicisme hos en af forældrene [2]. Det må derfor anbefales, at der foretages opfølgende analyser af fostre med symptomer på OI. Analyserne bør omfatte kollagenanalyse og herefter mutationsanalyse af *COL1A1* og *COL1A2*. Ved påvist mutation i et af de to gener kan der tilbydes prænatal diagnostik ved fremtidige graviditeter.

KORRESPONDANCE: Bitten Schönewolf-Greulich, Kennedy Centret, Genetisk Rådgivningsklinik, Gl. Landevej 6, 2600 Glostrup. E-mail: bsc@kennedy.dk

ANTAGET: 29. juni 2010

FØRST PÅ NETTET: 4. oktober 2010

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

TAKSIGELSER: Vi takker Morten Dunø på molekylærgenetisk laboratorium på Rigshospitalet for udførelse af mutationsanalyse af *COL1A1*.

LITTERATUR

1. Sonek J. First trimester ultrasonography in screening and detection of fetal anomalies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;145C:45-61.
2. Byers PH, Tsiouras P, Bonadio JF, Starman BJ et al. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta (OI Type 11): A biochemically heterogeneous disorder usually due to new mutations in the genes for type I collagen. *Am J Hum Genet* 1988;42:237-48.
3. Marini JC, Forlino A, Cabral WA et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: Regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat* 2007;28:209-21.
4. Aerts M, Van Holsbeke C, de Ravel T et al. Prenatal diagnosis of type II osteogenesis imperfecta, describing a new mutation in the *COL1A1* gene. *Prenat Diagn* 2006;26:394.
5. Hsieh CT, Yeh GP, Wu HH et al. Fetus with osteogenesis imperfecta presenting as increased nuchal translucency thickness in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 2008;36:119-22.