

FØRST PÅ NETTET: 13. december 2010

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Lundorff L, Peuckmann V, Sjøgren P. Pain management of opioid-treated cancer patients in hospital settings in Denmark. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:137-42.
2. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104:570-87.
3. Woolf CJ. Intrathecal high dose morphine produces hyperalgesia in the rat. *Brain Res* 1981;209:491-5.
4. Célèrier E, Rivat C, Laulin J-P et al. Long-lasting Hyperalgesia Induced by Fentanyl in Rats. *Anesthesiol* 2000;92:465-72.
5. Vanderah TW, Gardell LR, Burgess SE et al. Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2000;20:7074-9.
6. Sjøgren P, Johnsson T, Jensen N-H et al. Hyperalgesia and myoclonus in terminal cancer patients treated with continuous intravenous morphine. *Pain* 1993;55:93-7.
7. Doherty M, White JM, Somogyi AA et al. Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain* 2001;90:91-6.
8. Chu LF, Clark DJ, Angst MS. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J Pain* 2006;7:43-8.
9. Ram KC, Eisenberg E, Haddad M et al. Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain – New perspectives of opioid-induced hyperalgesia. *Pain* 2009;139:431-8.
10. Chen L, Malarick C, Seefeld L et al. Altered quantitative sensory testing outcome in subjects with opioid therapy. *Pain* 2009;143:65-70.
11. Chia YY, Liu K, Wang JJ et al. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth* 1999;46:872-7.
12. Guignard B, Bossard AE, Coste C et al. Acute opioid tolerance: Intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiol* 2000;93:409-17.
13. Hood DD, Curry R, Eisenach JC. Intravenous remifentanyl produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesth Analg* 2003;97:810-15.
14. Mao J. Overview on opioid-induced hyperalgesia. I: Opioid-induced hyperalgesia. Mao J (ed.), Informa healthcare USA inc. 2010.
15. Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J et al. Mechanisms of opioid-induced pain and antinociceptive tolerance: descending facilitation and spinal dynorphin. *Pain* 2001;92:5-9.
16. Mao J. Clinical implications of opioid induced hyperalgesia. In Opioid-induced hyperalgesia, ed. Mao J, Informa healthcare USA inc. 2010.
17. Sjøgren P, Jensen N-H, Jensen TS. Disappearance of morphine-induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists. *Pain* 1994;59:313-6.
18. Ebert B, Thorkildsen C, Andersen S et al. Opioid analgesics as noncompetitive NMDA antagonists. *Biochem pharm* 1998;56:553-9.
19. Lossignol DA, Obols-Portis M, Body JJ. Successful use of ketamine for intractable cancer pain. *Support Care Cancer* 2005;13:188-93.
20. Joly V, Richebe P, Guignard B et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiol* 2005;103:147-55.

Arvelige periodiske febersyndromer

Troels Herlin, Nini Sørensen & Jens Veirum

OVERSIGTSARTIKEL

Børneafdelingen,
Århus Universitets-
hospital, Skejby

RESUME

Autoinflammatoriske sygdomme er karakteriseret ved udbrud af tilsyneladende uprovokeret inflammation uden tilstedeværelse af specifikke autoantistoffer eller antigenspecifikke T-celler. Inden for det seneste årti har man opdaget flere forskellige genetiske årsager til febersyndromerne: familiær middelhavsfeber, hyperimmunglobulinæmi D syndrom, cryopyrinassocieret periodisk syndrom og tumornekrosefaktor-receptor-associeret periodisk syndrom. De nylige opdagelser af patogene mekanismer for disse sygdomme har givet nye muligheder for målrettet behandling med biologiske præparater.

I 1999 introduceredes begrebet systemiske autoinflammatoriske sygdomme, der er karakteriseret ved episoder af tilsyneladende uprovokeret inflammation [1]. I modsætning til autoimmune sygdomme, mangler disse sygdomme antigenspecifikke antistoffer og antigenspecifikke autoreaktive T-celler. Da feber er hovedsymptomet ved disse autoinflammatoriske sygdomme, anvender man ofte betegnelsen periodisk feber [2]. De monogene hereditære periodiske febersygdomme omfatter blandt andet familiær middelhavsfeber (FMF), hyperimmunglobulinæmi D syndrom (HIDS), tumornekrosefaktor (TNF)-receptor-associeret periodisk febersyndrom (TRAPS) og cryopyrinassocierede periodiske febersyndromer

(CAPS). De seneste års forskning på området har afsløret betydelig ny viden om genetikken og de patologiske årsager til feber, hvilket danner baggrund for nærværende oversigtsartikel.

MATERIALE OG METODER

Der gennemførtes en systematisk litteraturgennemgang frem til april 2010 ved søgning på PubMed (MEDLINE) med søgekriterierne: *periodic fever syndromes* (543 ref.), *hereditary periodic fever* (2.447 ref.), *familial Mediterranean fever* (2.649 ref.), *cryopyrin-associated periodic syndromes* (75 ref.), *TNF receptor-associated periodic syndromes* (178 ref.), *hyper IgD syndrome* (211 ref.). Oversigten er baseret på en kritisk udvælgelse af de væsentlige referencer inden for emnekredsen.

FAMILIÆR MIDDELHAVSFEBER

FMF er en autosomal, recessivt arvelig sygdom, som ses hos mellemøstlige etniske grupper (sefardiske og ashkenazijøder, armenere, tyrkere, arabere og drusere). Selv om FMF er beskrevet i de bibelske skrifter, er den først beskrevet som nosologisk enhed i 1945. Genet, som er ansvarlig for FMF (*MEFV*), er kortlagt til den korte arm af kromosom 16 og koder for proteinet pyrin (græsk: feber) eller marenosttrin (latin: Middelhavet). Genet, der blev identificeret i 1997

[3, 4], findes udelukkende i granulocytter. Pyrin tilhører klassen af proteiner, der er involveret i reguleringen af apoptose og inflammation.

De kliniske karakteristika ved FMF er kortvarige (1-3 dage) feberattakker ledsaget af tegn på peritonitis, samt sjældnere pleuritis og synovitis. Mellem attackerne er patienten fuldstændig rask. Attackerne varierer typisk fra en gang om ugen til flere måneders interval. Omkring halvdelen har debut før fireårsalderen og ca. 80% har symptomer før tiårsalderen [5].

Mavesmerter ses hos 90% og optræder pludseligt samtidig med feberen. Ofte ses slipømhed og distenderet abdomen, hvilket kan mistolkes som akut appendicitis. Attackerne er som regel ovre efter 24 til 48 timer. Fibrøse adhærencer intraabdominalt kan hos kvinder give anledning til sterilitet. Akut arthritis kan ses og forekommer oftest i knæ og ankelled. Pleuritis ses hos 30% og forsvinder som regel i løbet af timer til få dage. Et erysipelaslignende udslæt ses hos op mod 40%, det er hyppigst lokaliseret over skinneben og hofter. Mere end halvdelen af patienterne oplever prodromalsymptomer i form af irritabilitet, svimmelhed, ændret smagssans og nedsat appetit.

Under attackerne påvirkes inflammationsmarkører (sænkingsreaktion (SR), C-reaktivt protein (CRP) og serumamyloid A), som atter normaliseres i rolig fase.

Genetiske analyser

Der er nu fundet mere end 80 mutationer i *MEFV*-genet [6], men langt de fleste og hyppigste mutationer (M694V, V726A, M680I, M694I) ved FMF er grupperet i exon 10, som koder for domænet B30.2/SPRY i den C-terminale ende af proteinet [6]. Prævalensen af mutationerne varierer alt efter hvilken population, der er undersøgt. I Danmark, hvor den tyrkiske herkomst udgør den største population, er mutationen M694V den hyppigste. I større genetiske undersøgelser af FMF-populationen havde 26% en enkelt mutation, 57% to mutationer (dobbelt heterozygote), mens 16% ikke havde nogen identificerbar mutation. Der er ikke enighed om, hvorvidt mutation E148Q på exon 2 er en sygdomsfremkaldende mutation. Denne mutation findes i populationer, hvor FMF er relativt sjælden (japanere, kinesere og punjabiindere) [7]. Mutationen optræder hos 3-18% af de vigtigste FMF-etniske populationer. Til trods for muligheden for mutationsdiagnostik forbliver FMF en klinisk diagnose [8].

Behandling

Kolkicin er et planteekstrakt af *Colchicum*, som har været anvendt til arthritis urica siden det 1. århund-



FORKORTELSER

ASC = *apoptosis-associated speck-like protein with a caspase recruiting domain*

CAPS = cryopyrinassocierede periodiske febersyndromer

CARD = *caspase-recruiting domain*

CINCA = kronisk infantilt neurologisk kutant og artikulært syndrom

CIAS1 = *cold-induced autoinflammatory syndrome-1*

CRP = C-reaktivt protein

FCAS = familiær kuldeinduceret autoinflammatorisk syndrom

FIIND = *filamin-interacting protein*

FMF = familiær middelhavsfeber

HIDS = hyperimmunglobulinæmi D-syndrom

IL = interleukin

LRR = *leucin rich repeats*

MK = mevalonatkinase

MWS = Muckle-Wells syndrom

NACHT = *nucleotide binding domain*

NLRP3 = *nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat, and pyrin domain containing protein 3*

NOMID = neonatal multisystemisk inflammatorisk sygdom

P10/P20 = to procaspase-1-molekyler (domæner)

PAPA = syndrom der består af pyogen arthritis, pyoderma gangraenosum og akne

PSTPIP1 = *proline, serine, threonine, phosphatase interactor protein 1*

PYD = *pyrin domain*

SR = sænkingsreaktion

TNFR1 = tumornekrosefaktorreceptor, type I

TNFR2 = tumornekrosefaktorreceptor, type II

TRAPS = tumornekrosefaktorreceptor-associeret periodisk syndrom

rede. Pyrin interagerer med tubulin og mikrotubuli, hvilket giver rationale for anvendelsen af kolkicin som mikrotubulidestabiliserende agens. *Goldfinger* [9] beskrev i 1972 effekten af kolkicin under FMF-attakker, hvilket i betydelig grad har ændret forløbet. En daglig dosis på 1-2 mg holder de fleste patienter symptomfri, og hos andre reduceres frekvensen og sværhedsgraden af attackerne. Desuden har kolkicin næsten fuldstændigt kunnet forhindre risikoen for udvikling af amyloidose, som tidligere var en frygtet komplikation. Hos omkring 10% kan kolkicin ikke forhindre feberattakker. Interleukin 1-receptor-antagonisten anakinra anbefales nu til FMF-patienter med et kolkicinresistent forløb [10].

HYPERIMMUNGLOBULINÆMI D-SYNDROM

Hyper-IgD syndrom (HIDS) blev første gang beskrevet i 1984 hos seks hollandske patienter med periodisk feber og forhøjet IgD [11]. HIDS nedarves autosomt recessivt og karakteriseres ved akutte febrile attackker, som opstår hver 4.-6. uge og varer 4-6 dage. Ofte vil attackerne begynde før etårsalderen, og de kan optræde hele livet, men hyppigheden af attackkerne er højest i barnealderen. De kan udløses af vaccination, traume eller stress. Feberen ledsages næsten altid af cervikal adenitis, mavesmerter, artralgi, opkastning og diare. Knap så ofte ses hepato-/splenomegali, hovedpine, arthritis, samt makulopapuløst ek-

santem. Laboratorieundersøgelse viser en brat stigning i CRP og leukocytose. IgD-niveauet vil være persisterende forhøjet (> 100 U/ml), dog kan lavere værdier optræde hos små børn. IgA er også hyppigt forhøjet. Aktiviteten af mevalonat kinase (MK), som er et nøgleenzym for kolesterolmetabolismen (isoprenoidbiosyntesen, som genererer vigtige komponenter for den cellulære funktion), er reduceret til 5-15% af det normale, hvorved udskillelse af mevalonsyre kan måles i urinen under angreb.

Diagnosen baseres på det kliniske forløb med forhøjet IgD, lav MK-aktivitet og mutationsanalyse af MK-genet (*MVK*), der er lokaliseret på den lange arm af kromosom 12 (12q24). Både FMF og PFAPA syndrom (et syndrom der består af periodisk feber, aftøs stomatitis, faryngitis og cervikal adenitis) kan ligne forløbet af HIDS. Forhøjet IgD er set hos 13% af patienter, der har FMF og hele 66% af patienter, der har PFAPA [12]. I et nyligt studie af børn med periodisk feber foreslog man et simpelt klinisk kriterium for at indsnævre HIDS-mistanken, idet alle patienter med påvist genmutation var enten < 5 år eller havde feberangreb med ledsmerter og en sygdomsvarighed på < 14 dage [13].

Der findes mere end 100 mutationer af *MVK*. Den hyppigste af disse er V377I, som medfører ustabilitet i MK. Sammenhængen mellem lav MK-aktivitet (nedsat isoprenoidbiosyntese) og periodisk feber er endnu ikke afklaret. Et nedsat niveau af isoprenoidderivatet geranylgeranyl stimulerer en række nøgleenzymer, hvorved caspase-1 aktiveres, og interleukin-1 β dermed produceres [14].

Der er endnu ikke fundet nogen effektiv behandling. Det mest logiske ville være en reduktion af mevalonatophobningen med statiner, og i en mindre undersøgelse medførte simvastatin en reduktion i antallet af feberdage. Der er endvidere beskrevet effekt af etanercept, en TNF α -blokker, samt af anakinra [15]. Hos ca. 80% af patienterne sås et vist respons på mindst et af disse stoffer [16], hvorimod andre har observeret forværring [17].

CRYOPYRINASSOCIEREDE PERIODISKE SYNDROMER

CAPS omhandler en gruppe dominant arvelige febersyndromer, som indbefatter familiær kuldeinduceret autoinflammatorisk syndrom (FCAS), Muckle-Wells syndrom (MWS) og kronisk infantilt neurologisk kulant og artikulært syndrom (CINCA)/neonatalt multisystemisk inflammatorisk sygdom (NOMID) [1, 18]. Ved alle tre undertyper ses feber og urticarialignende hududslæt med varierende grader af ledmæssig og neurologisk påvirkning. Således betragtes FCAS som den mildeste form og CINCA som den sværeste. FCAS debuterer i tidlig barnealder med kuldeinducerede



FAKTABOKS

Autoinflammation kan skyldes en proteindefekt i det innate immunsystem.

Monogene febersyndromer er betegnelsen for mere end ti forskellige febersyndromer.

Der er beskrevet 773 forskellige mutationer.

Autoinflammatoriske sygdomme er ikke associeret til antigen-specifikke antistoffer eller antigenspecifikke T-celler.

Hos børn med recidiverende feber bør en genetisk årsag altid overvejes.

Monogene febersyndromer kan opdeles i henhold til arvegang (autosomal dominant eller recessiv), febermønster, forandringer i huden, led eller andre organer.

feberanfald, der er ledsaget af artralgi, hvor anfaldene typisk går over af sig selv efter et døgn. MWS blev første gang beskrevet i 1962 af Muckle & Wells som en dominant nedarvet sygdom med urticaria, progressivt perceptiv hørenedsættelse og amyloidose. Debutalderen varierer, men symptomerne ses oftest i spædbarnsalderen med ikkekløende urticaria, subfebrilia og ofte arthritis og konjunktivitis. Høretabet starter i puberteten og udvikler sig gradvist til døvhed, senere udvikles amyloidose [19]. CINCA blev første gang beskrevet af Prieur & Griselli i 1981 [20] og har været kendt som sjælden børnerheumatologisk sygdom, længe før den genetiske årsag og association til hereditære febersyndromer forelå. Sygdommen starter neonatalt og varer hele livet. Feber og udslæt er dominerende. Involvering af centralnervesystemet erkendes ikke altid de første år, men hovedpine, kramper og neurologiske udfald er følger af kronisk aseptisk meningitis, som senere kan resultere i kognitive deficit [21]. Kranieanomalier kan være en følge af hydrocephalus eller fortykkelse af ossis frontalis (*frontal bossing*). Kronisk anterior uveitis ses hos omkring halvdelen, og progressiv synsnedsættelse kan ses i de svære tilfælde. Muskuloskeletale forandringer er karakteristiske med forkortelse af hænder og fødder og lav højdevækst. Ledsymptomer kan variere fra forbigående arthritis til svært deformerende arthropatier. Præmatur ossifikation af patella medfører ofte patellar overvækst. Forhøjet SR og kronisk anæmi ses hyppigt som følge af den kroniske inflammation.

I 1999 fandt man et locus for både FCAS og MWS på kromosom 1q, og i 2001 identificeredes mutationer i et 9-exon gen i såvel FCAS- som MWS-familier [22]. Året efter fandtes mutationer i samme gen hos patienter med CINCA, dog kun hos ca. halvdelen [23]. Genet kaldtes oprindeligt CIAS1 (*cold-induced*

autoinflammatory syndrom-1), senere NALP3, men har nu betegnelsen NLRP3 (*nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat, and pyrin domain containing protein 3*), og det koder for proteinet cryopyrin (NLRP3) [24]. Stimulering af cryopyrin medfører dannelse af et makromolekylekompleks, der kaldes »NLRP3-inflammasomet« (Figur 1). Den resulterende homooligomerisering af procaspase-1 faciliterer en autokatalytisk dannelse af caspase-1, som igen er ansvarlig for at spalte pro-IL-1 β til IL-1 β , som er udtalt proinflammatorisk. En mulig forklaring for patogenesen bag CAPS kan være, at NLRP3-genmutationen, der hyppigst sidder i exon 3 (NACHT-domænet), svækker interaktionen mellem inhibitorer og NLRP3, hvorved dannelsen af IL-1 β fremmes [18].

Tidligere var især CINCA resistent for behandling. Med erkendelsen af de patogenetiske årsager til CAPS synes det oplagt at hæmme IL-1 β . Således viste Goldbach-Mansky *et al* en markant effekt af anakinra, en IL-1-receptor-antagonist, hos samtlige 18 undersøgte patienter med CINCA [21]. Udslættet svandt, og de inflammatoriske parametre normaliseredes. Cerebral magnetisk resonans-skanning viste tydelig bedring af meningeale læsioner. Ophør af behandlingen med anakinra medførte hurtigt genkomst af symptomer. Anakinra har imidlertid en kort halveringstid (seks timer), men nyere IL-1-hæmmere med længere halveringstid som rilonacept (halveringstid syv dage) og canakinumab (halveringstid 3-4 uger) har ligeledes vist en markant effekt ved CAPS [25-27].

TUMORNEKROSEFAKTORRECEPTOR-ASSOCIERET PERIODISK SYNDROM

TRAPS blev første gang beskrevet i 1982 som en autosomal dominant arvelig sygdom, der er karakteriseret ved rekurrente feberattakker, abdominalsmerter og lokaliserede ømme hudområder, der forekommer i familier af irsk-skotsk afstamning, heraf den tidligere betegnelse *familial Hibernian fever* [28].

TNF α er et cytokin, som indgår i det innate inflammatoriske respons ved at stimulere betændelsesceller, blandt andet leukocytter og endotelceller, gennem specifikke TNF α -receptorer (TNFR1 og TNFR2), der er lokaliseret på cellemembranen [29]. Den TNF α -inducerede betændelsesreaktion aktiverer metalloproteaser, som kløver TNF α -receptorens ekstracellulære del til en solubel TNF α -receptor [30]. Den solubel receptor vil inaktivere TNF α og reducere inflammationen, et feedbackprincip som kan udnyttes behandlingsmæssigt.

Der er beskrevet flere end 45 mutationer i *TNFRSF1A*-genet, der er lokaliseret på kromosom 12p13.2, som koder for type 1-receptoren (p55 TNF α -receptoren) [31-33]. Mutationerne bevirker en

ændret foldning af receptorproteinet, hvorved metalloproteasernes evne til at danne solubel TNF α -receptor nedsættes (dette kaldes *shedding*-hypotesen). Herved øges TNF α 's intracellulære signal, den normale feedbackmekanisme sættes ud af spil, og der opstår en hyperinflammatorisk tilstand: TRAPS.

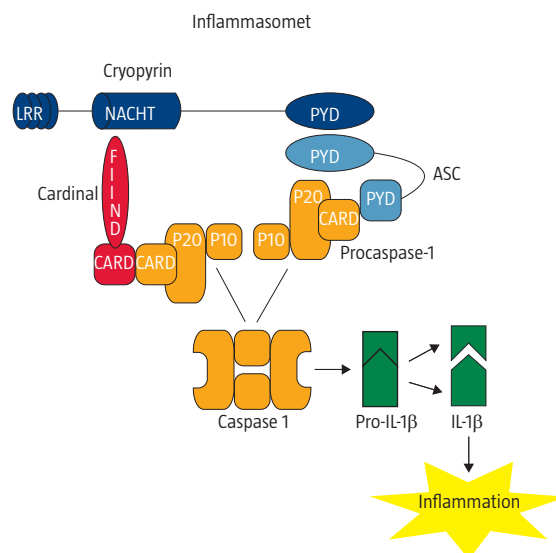
Debut af symptomer er beskrevet fra toudersalderen til godt 50 år med en medianalder på tre år. Feberattakkernes varighed er også meget varierende; fra få dage til mange uger med en gennemsnitlig varighed på tre uger og et meget varierende interval ca. 2-6 gange årligt. Nogle, men langt fra alle patienter, oplever at attackerne udløses af fysisk og emotionelt stress.

Feberepisoderne ledsages typisk af lokaliseret, intens myalgi og et erytematøst udslæt i samme område, der migrerer centrifugalt under anfaldet. Myalgierne skyldes ikke myositis, men mononukleær fasciitis [34]. Akutte abdominalsmerter ses hos 92% på baggrund af steril peritoneal inflammation [34]. Artralgi af store led kan ses, men arthritis er sjælden. Konjunktivitis, periorbitalt ødem og smerter optræder hyppigt. På lang sigt ses systemisk amyloidose hos op mod 10% [35].

Glukokortikoider er i stand til at nedsætte sværhedsgraden af et anfald, men er ikke i stand til at ændre hyppigheden af attackerne. Nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer har som regel ingen eller kun begrænset effekt på muskel-, led- og abdominalsmerter. Oprindeligt syntes etanercept, et solubelt p75: Fc-fusionsprotein, at være ideelt til substitution af den nedsatte soluble p55 TNFR1, og midlet har også

FIGUR 1

Mekanismer ved aktivering af inflammasomet medfører dysregulering af produktionen af interleukin-1 β som eksempelvis ved cryopyrinassocieret periodisk syndrom. Forkortelser: se boks.





TABEL 1

Oversigt over de forskellige monogene febersyndromer.

Forkortelser: se boks.

Sygdom	Opdagelse af mutation	Gen/kromosom	Protein	Arvelighed	Sygdomsdebut	Feberdage	Specifik organinvolvering
FMF	1997	<i>MEFV</i> 16p13	Pyrin	Autosomal recessiv	80% før 20 år	1-3 dage	Peritoneum, pleura, led, hud
HIDS	1999	<i>MVK</i> 12q24	Mevalonat-kinase	Autosomal recessiv	Medianalder 6 mdr.	3-7 dage	Led, hud, øjne, lymfeknuder
FCAS	2001	<i>NLRP3 (CIAS1)</i> 1q44	Cryopyrin (NLRP3)	Autosomal dominant	< 6 mdr.	< 1 dag	Hud, øjne, led
MWS	2001	<i>NLRP3 (CIAS1)</i> 1q44	Cryopyrin (NLRP3)	Autosomal dominant	< 15 år	1-2 dage	Hud, øjne, led, indre øre
CINCA/NOMID	2002	<i>NLRP3 (CIAS1)</i> 1q44	Cryopyrin (NLRP3)	Autosomal dominant/de novo	Neonatalt – tidlig spædbarnsalder	Kontinuerlig med opblussen	Hud, øjne, led, indre øre, meninges, epifyseal knoglehyperplasi
TRAPS	1999	<i>TNFRSF1A</i> 12p13	INFRI	Autosomal dominant	Medianalder 3 år	1-4 uger	Hud, øjne, led, peritoneum, pleura
PAPA	2002	<i>CD2BP1</i> 15q24-25	PSTPIP1	Autosomal dominant	Tidlig barnealder	Hyppig feber	Hud, led

vist effekt hos flere TRAPS-patienter [36]. Nyere data har imidlertid vist, at *shedding*-hypotesen ikke fuldt ud forklarer patofysiologien ved TRAPS, idet mutationer af TNFR1 resulterer i spontant øget aktivering af intracellulære signalmolekyler, mitogenaktiverede protein-kinaser som JNK og p38, hvilket bidrager til det hyperinflammatoriske respons [37]. Således har der også været vist effekt af anakinra hos patienter med TRAPS [38].

ANDRE

Et syndrom, der er karakteriseret ved pyogen, steril arthritis, pyoderma gangrænosum og svær cystisk akne (PAPA), blev første gang beskrevet i en amerikansk familie [39]. Familieundersøgelser viste kobling til kromosom 15q. Der er fundet mutation af genet *CD2BP1*, der koder for PSTPIP1 (*proline, serine, threonine, phosphatase interactive protein 1*), som er et protein, der interagerer med pyrin, det protein der er muteret ved FMF [40]. Med afsæt i studier i dyremodeller foreligger der nu antagelser om, at mutation af det homologe protein PSTPIP2 kan ligge til grund for sygdommen kronisk rekurrent multifokal osteomyelitis, men dette er endnu ikke verificeret i humane studier. Blau syndrom er en autosomal dominant arvelig sygdom, der er karakteriseret ved granulomatøs uveitis, arthritis, camptodactyli og hududslæt, for hvilket der er påvist mutation i *NOD2/CARD15*-genet, som også er fundet at være associeret til Crohns sygdom.

KONKLUSION

De monogene arvede periodiske febersyndromer er en samlebetegnelse for en række systemiske auto-

inflammatoriske sygdomme (se oversigten i Tabel 1). Disse lidelser har fået et fundament i de syndromspecifikke gener, der videre har dannet grundlaget for forskningen i patogenesen bag syndromerne og derved skabt koblingen fra genmutation til klinik. Ved FMF og CAPS er dette i store træk klarlagt, men det er i mindre grad tilfældet ved HIDS og TRAPS. Herudover har udviklingen i forståelsen af syndromerne medført nye muligheder inden for behandling: fra brugen af kolkicin ved FMF på baggrund af erfaringer fra kliniske observationer til brugen af IL1-hæmmere ved CAPS ud fra kendskab til patogenesen. Desværre har man endnu ikke for alle monogene febersyndromer fundet en specifik behandling med overbevisende effekt, og hos størsteparten af de patienter, der har periodisk feber, har vi stadig ikke nogen patogenetisk forklaring på, hvorfor feberen optræder. Trods talrige undersøgelser er der ved andre autoinflammatoriske sygdomme som systemisk juvenil idiopatisk arthritis, morbus Behçet og PFAPA ikke fundet nogen genetisk årsag.

KORRESPONDANCE: Troels Herlin, Børneafdelingen, Århus Universitetshospital, Skejby, 8200 Århus N. E-mail: t.herlin@dadlnet.dk

ANTAGET: 29. juni 2010

FØRST PÅ NETTET: 11. oktober 2010

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- McDermott MF, Azkentjevich I, Galon J et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133-44.
- Drenth JPH, van der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001;345:1748-57.
- The French FMF consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25-31.
- The International FMF consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797-807.
- Sohar E, Gaffi J, Pras M et al. Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 2007;43:227-53.

6. Milhøvet F, Cuisset L, Hoffman HM et al. The inborn 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, Breznick 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, Kuijk 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. Touitou I. INFEVERS: the repertoire of Familial Mediterranean Fever (FMF) and hereditary autoinflammatory disorders mutations. <http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers> (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, Arsenaault 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;100:13501-6.

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].

SYGEHISTORIE

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

KASUISTIK

- 1) Genetisk Rådgivnings-klinik, Kennedy Centret,
- 2) Gynækologisk/Obstetrisk Afdeling, Roskilde Sygehus,
- 3) Patologiafdelingen, Rigshospitalet, og
- 4) Klinisk Genetisk Afdeling, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet