

Aarskog syndrom

Dagfinn Aarskog^{1,2} og Jerome L. Gorski³

¹Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben, Haukeland sykehus, 5021 Bergen og ³Division of Pediatric Genetics, Department of Pediatrics, University of Michigan, Ann Arbor, USA

Historikk

I mars 1966 ble en knapt 11 år gammel gutt henvist til poliklinisk undersøkelse ved Barneklubben i Bergen p.g.a. vekstretardasjon. Høyden lå 6 cm under 2.5 percentilen og både skjelettmodningen og høydealder svarte til 7,5 år. Han frembød en rekke anomalier lokalisert til ansikt, hender og føtter, skjelett og genitalia som er blitt kjent som de karakteristiske trekk ved Aarskog syndrom. Spesielt iøyenfallende var en kløftet scrotum med en fold som strakte seg over og rundt basis av penis (figur 1). Moren opplyste at han hadde 2 yngre brødre som også var vekstretardert og som lignet på den eldre broren (figur 2), og likeså hadde hun en søster med 2 sønner som var små av vekst og med påfallende likt utseende med sine 3 fetre (figur 3). En morbror av disse 5 guttene var også liten av vekst og hadde spesielt som barn lignet på sine nevøer. Senere fikk en annen morsøster en gutt som også viste de samme karakteristiske trekk (figur 4). På grunnlag av funnene hos disse 7 pasienter i to generasjoner ble syndromet publisert i *The Journal of Pediatrics* i november 1970, og med basis i slektstavlen ble det foreslått at syndromet ble transmittert x-bundet recessivt (1).

I 1972 publiserte David Smiths gruppe i Seattle en familie med 4 affiserte gutter (2). Det ble bemerket at 2 av de obligate kvinnelige bærere og en søster av en affisert gutt hadde hypertelorisme, og dette ble tolket som en heterozygot manifestasjon. Smith introduserte



Figur 1. Propositus 12 år gammel. Bemerk rundt ansikt, hypertelorisme med antimongoloid øyenstilling. Uttalt skrotalfold.

³Korrespondanse til:
Professor Dagfinn Aarskog
Barneklubben
Haukeland Sykehus
5021 Bergen
Telefon: 55975250
Telefax: 55975249



Figur 2. To yngre brødre av propositus. Ansiktstrekene er mindre karakteristiske og skrotalfoldene mindre uttalt.



Figur 3. To fetter av propositus. Fetteren til venstre er 6 år gammel. Bemerk "widow's peak", og brede føtter. Begge har relativt lang kropp i forhold til underekstremiteter, hypertelorisme, lett ptose, kort nese med anteverterte nostriller.



Figur 4. Fire mndr. gammel gutt som har sikre tegn på Aarskog syndrom, men de karakteristiske ansiktstrekkene er ikke særlig uttalte.

betegnelsen Aarskog syndrom. Innen dette hadde Charles Scott fra Baltimore rapportert en familie i 1971 med 9 affiserte i 3 generasjoner (3). Denne publikasjonen brakte ikke inn noe prinsipielt nytt, men syndromet er likevel av enkelte, og spesielt amerikanske forfattere, blitt betegnet som Aarskog-Scott syndrom. I en tidlig publikasjon av Sugarman og medarbeidere fra 1973 (4) ble det nevnt at et mulig tilfelle av syndromet var tatt med i en oversikt over tilstander med camptodactyli av Welch og Tetamy fra 1966 (5). Ved nøye gjennomgang av denne artikkelen finnes det imidlertid ikke noen beskrivelse av noen pasient som passer med syndromet. Sugarman viste også til en artikkel av Hanley og medarbeidere fra 1966 som omtaler to brødre med osteochondritis dissecans (6). I artikkelen finnes et bilde av de to brødrene som nok viser endel trekk av syndro-

met, men dette er ikke kommentert av forfatterne som fokuserer på at osteochondritis dissecans er dokumentert hos to brødre. Artikkelen gir derfor ikke på noen måte en adekvat beskrivelse av syndromet. Ikke desto mindre siteres disse 2 referansene fra tid til annen som mulige tidligere beskrivelser av syndromet før 1970.

I 1984 rapporterte Bawle og medarbeidere full ekspresjon av syndromet hos en mor og hennes sønn som begge hadde en tilsynelatende balansert translokasjon mellom kromosom nr. 8 og X-kromosomet. Bruddstedet på X-kromosomet ble bestemt til den proksimale del av den lange arm av X-kromosomet i posisjonen Xq13. (7) De fenotypiske manifestasjoner både hos mor og barn ble tolket som et resultat av at translokasjonen hadde ført til en liten delesjon av X-kromosomet på bruddstedet. Følgelig ble det foreslått at Xq 13 var lokus for genet for Aarskog syndrom. Ved hjelp av høyoppløselig kromosombanding teknikk reviderte Glover og medarbeidere bruddstedet til den distale delen av den korte armen på X-kromosomet i posisjonen Xp 11.21. Ved hjelp av DNA prober og FISH teknikk kunne de også lokalisere bruddstedet, og det presumptive lokus for Aarskog syndrom, til å ligge mellom markørene ALAS2 og DXS323 i bånd Xp 11.21 (8).

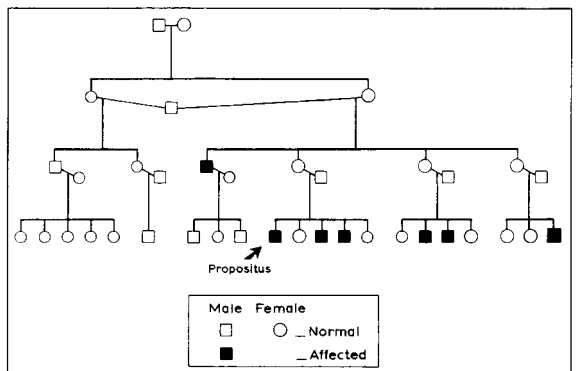
Distansen mellom ALAS2 og DXS 323 ble beregnet til mindre enn 350 Kb. Forholdene lå derfor nå til rette for at Gorski og hans gruppe i Ann Arbor kunne isolere og karakterisere genet ved hjelp av posisjonell kloning i 1994 (9). De gav genet betegnelsen FGD 1 genet der FGD står for Facio Genital Dysplasi. For første gang påviste de også en punktmutasjon i FGD 1 genet hos en heterozygot mor og hennes 2 sønner med Aarskog syndrom.

Forekomst og arv

Der foreligger ingen data som kan gi et sikkert grunnlag for beregning av insidens eller prevalens. Til nå er det publisert mer enn 200 tilfeller av Aarskog syndrom med variert etnisk bakgrunn fra alle deler av verden. I Norge kjenner vi til 30 tilfeller og 20 av disse er diagnostisert ved Barneklubben i Bergen. Syndromet viser varierende ekspressivitet og penetrans og er i utgangspunktet forbundet med lite sykdom. Dette kan bidra til at syndromet blir oversett ved en vanlig klinisk undersøkelse.

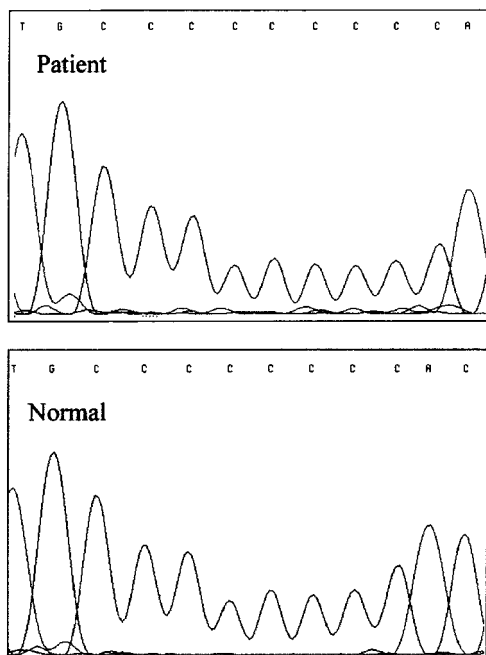
Skjevfordelingen av diagnostiserte tilfeller i Norge tyder også på at syndromet er underdiagnostisert og da spesielt i Østlandsområdet. Ved sentra med spesiell interesse for dysmorfologi hører Aarskog syndrom med til de mer hyppige diagnostiserte syndromer. I en 20 års periode ble det således diagnostisert 52 tilfeller ved Senter for human genetikk i Leuven (10). I svært mange tilfeller kommer pasienten første gang til undersøkelse på grunn av kortvoksthet. Ved vekstklubben ved Institute for Child Health i London blir Aarskog syndrom regnet for et av de hyppigste syndromer forbundet med vekstretardasjon (professor J. Tanner, personlig meddelelse.)

I originalartikkelen fra 1970 ble det som nevnt foreslått at syndromet ble nedarvet X-bundet recessivt slik at det bare manifesterer seg med full ekspressivitet hos sønner av mødre som er heterozygote friske bærere. De heterozygote anleggsbærere kan imidlertid av og til vise lett grad av hyperteleorisme og mild vekstretardasjon. Slektstavlen som ble publisert i 1970 er i overensstemmelse med en slik arvegang (Figur 5). Senere har datteren til den affiserte mannen i tredje slektsledd fått en affisert sønn. Denne arvegangen gjennom affisert mann til uaffisert heterozygot datter og fra henne til affisert sønn, var tidligere regnet som bevis for X-bundet recessiv arv. Denne familien er nå fulgt i mer enn 30 år, og det er nå 12 affiserte gutter/menn i 3 generasjoner. Slektstavlen viser et uvanlig sterkt innslag av affiserte menn og heterozygote kvinner i forhold til det forventede etter Mendels lov for X-bundet recessiv arv som forutsetter at halvparten av



Figur 5. Slektstavle fra første publikasjon i 1970 som indikerte X-bundet recessiv arvegang.

Aarskog syndrome FGD1 ins C 1249



Figur 6. Sekvensering av FGD 1 genot hos pasient fra den originale familie viser en ekstra cytosin base i en sekvens med 8 cytosinbaser i exon 3.

sønnene til en anleggssbærer er affiserte, og halvparten av døtrene nye anleggssbærere. En slik preferanse mot det muterte X-kromosomet er ikke beskrevet i andre publiserte familier (11) og lar seg vanskelig forklare.

Basert på transmisjon fra en affisert mann til en affisert sønn i en større hollandsk familie ble autosomal dominant arvegang foreslått (12). Ved en kritisk gjennomgang er det imidlertid ytterst tvilsomt om den "affiserte sønn" virkelig var affisert. Funnene i en annen familie med en affisert far og to sønner virker langt mer overbevisende (13). Genetisk heterogenitet med fenotypiske manifestasjoner som ligner på de som finnes ved Aarskog syndrom, kan derfor ikke avvises.

Som nevnt ble genot for Aarskog syndrom lokalisert til Xp11.21 og senere klonet i 1994 (FGD 1). I samarbeid med Avdeling for Medisinsk genetik ved Haukeland sykehus er genot

sekvensert hos en pasient fra den originale familie, og det ble funnet en insersjon av en ekstra cytosin base i exon 3 i en sekvens med 8 cytosin baser i rekkefølge (Figur 6). I en slik sekvens lar det seg ikke gjøre å bestemme hvilken base som er ekstra. I henhold til internasjonal konsensus får derfor ekstrabasen nummer umiddelbart før den første i den normale rekke. I dette tilfelle blir betegnelsen på mutasjonen FGD 1 1249 ins C (14). Denne mutasjonen predikerer et rammeskifte som fører til at avlesningen faseforskyves og treffer på et stopcodon som vanligvis resulterer i et trunkert protein. Det er således hevet over enhver tvil at mutasjon i FGD 1 genot virkelig fører til en fenotype som den som ble beskrevet ved originalbeskrivelsen av Aarskog syndrom i 1970.

Til nå er det beskrevet ytterligere to mutasjoner. Den første beskrevne var en insersjon av en ekstra guanidin base lokalisert til nuklotid 2122 som resulterte i rammeskifte, prematur terminering av translasjonen og et trunkert protein (9). Den siste var en guanidin til adenin transisjon ved nucleotid 2296 som førte til utskiftning av aminosyre 522 fra arginin til histidin (15).

Symptomer og tegn

Aarskog syndrom er i første rekke karakterisert ved vekstretardasjon, dysmorphe trekk i ansiktet, genitale manifestasjoner og anomalier i hender og føtter. Denne fremstillingen er basert på personlige erfaringer og nyere oversiktsartikler (10, 16).

Vekst

De aller fleste pasienter med Aarskog syndrom søker lege på grunn av forsinket vekst i småbarns- eller skolealder. Fødselsvekt og lengde er vanligvis normal for gestasjonsalderen, og veksten er også normal i første leveår. Deretter avtar tilvekst-hastigheten slik at høyden etter hvert ligger ved eller under 2,5 percentilen i 2-4 års alder. Den påfølgende tilveksten er tilnærmet normal, slik at vekstkurven ligger parallelt, men under 2,5 percentilen fremover mot puberteten. Pubertetsspurten er forsinket og benkjernealderen er tilsvarende retardert. Den endelige voksne høyde hos de fleste vil derfor ligge vel innenfor det normale variasjonsområdet. Den minste rapporterte voksne

høyde har vært 158 cm, men vår erfaring er at det bare er ganske få som har endt med en voksen høyde under 2,5 percentilen. I den enkelte familie er imidlertid høyden hos voksne affiserte menn mindre enn hos de uaffiserte. Enkelte pasienter viser disproporsjonal vekst med relativt lang kropp (17). Dette trekk er tydelig hos de 2 brødrene på figur 3.

De fleste pasienter viser normal respons på veksthormon stimulasjonstester. Siden det er tale om en tilstand med bare moderat vekstforstyrrelse, vil eventuelt behandlingsforsøk med veksthormon bare kunne overveies helt unnødvendig. Nytt av veksthormonbehandling hos kortvokste barn uten påvist veksthormonsvikt er ikke endelig avklart. Imidlertid er det nå publisert studier som viser at veksthormonbehandling, spesielt hos gutter, bare kan resultere i en svært beskjeden økning av den endelige voksne høyde selv etter mange års behandling i relativt stor dose (18).

Ansiktstrekk

De viktigste dysmorfe trekk i ansiktet (fig. 1-4, 7) inkluderer et V-formet hårfeste som strekker



Figur 7. Samme gutt som på figur 4 nå 8 år gammel viser at de karakteristiske ansiktstrekkene er blitt mer uttalt med alderen. Merk ptose og antimongoloid øyenstilling.

seg litt ned i pannen (widow's peak) som finnes hos 60%, hypertelorisme (90%), bred neserygg (85%), kort nese med anteverterte nostriller (90%), langt philtrum (85%) og anomalier av ytre øre (75%). Ptose finnes hos omtrent halvparten, og andre øyenfunn inkluderer antimongoloid øyenstilling, oftalmoplegi, strabisme og astigmatisme (19).

I spebarnsalderen kan disse ansiktstrekk være mindre uttalte (fig. 3) og blir vanligvis mer markante frem mot skolealder (fig. 7). Etter puberteten blir de karakteristiske ansiktstrekkene igjen mindre fremtredende ettersom neseryggen kommer fremover og ansiktet blir lengre (10).

Genitalia

Det mest karakteristiske enkeltfunn ved Aarskog syndrom er en fold av skrotum som strekker seg over og rundt basis av penis. I de fleste tilfeller blir diagnosen stillet på grunn av denne anomalien. Ekspresjonen kan imidlertid variere meget også innenfor samme familie (fig. 1-4,8), og undersøkelse i familier med mange affiserte medlemmer viser at skrotalfolden kan mangle hos individer som ellers fyller kriteriene for diagnosen. På grunn av det litt spesielle utseendet av skrotum kan minne om sadelskene på en eselrygg, er anomaliene blitt benevnt som "saddelskrotum", og har også gitt inspirasjon til betegnelsen "shawl-scrotum". Anomalien har vært antatt å skyldes en manglende kaudal embryonal vandring av de



Figur 8. Karakteristisk scrotalfold.

sammensmeltede labioskrotalfoldene (1). Hos voksne kan kraftig pubesbehåring skjule skrotalfolden, og det har også vært observert at den svinner med alderen (10).

Ensidig eller dobbeltsidig kryptorkisme finnes hos 75% av pasientene og inguinalhernie hos ca. 2/3. Hypospadi kan forekomme i enkelte tilfeller, og sammen med skrotalfolden og kryptorkisme tyder dette på at FGD 1 gen er involvert i den mannlige kjønnsdifferensiering. Der er ingen sikre data når det gjelder fertilitet, men flere rapporterte slektstavler viser at affiserte menn har fått barn (fig. 5).

Hender og føtter

Anomalier av hender og føtter er også fremtredende manifestasjoner av syndromet og omfatter kort og bred hånd (80%), firfingerfure (70%), mild syndaktyli hos ca. 60%, kort 5. finger med singel bøyefure (70%) og klinodaktyli (60%,) (fig. 9). Når pasienten blir oppfor-



Figur 9. Bred hånd med mild syndaktyli.



Figur 10. Ved ekstensjon av fingrene fremkommer en karakteristisk håndstilling med hyperekstensjon i de proksimale interfalangiale ledd og fleksjon i de distale.



Figur 11. Forføttene er brede med distalt oppdrevne stortær.

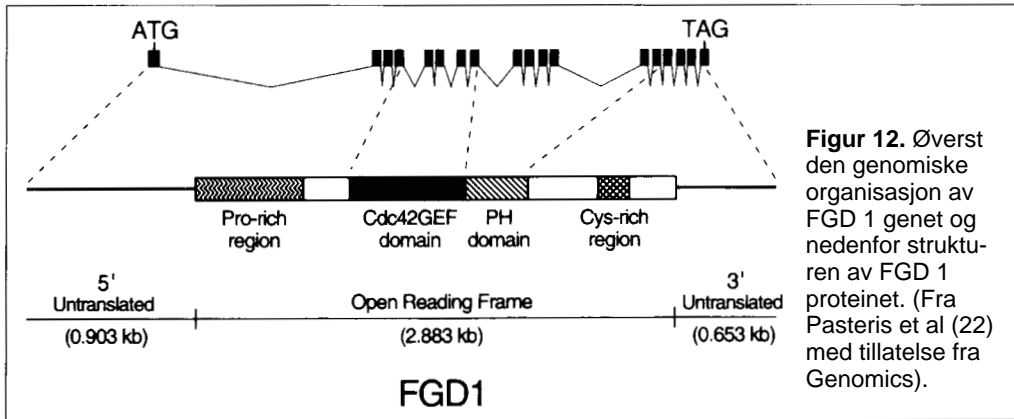
dret til å ekstenedere fingrene maksimalt fremkommer en hyperekstensjon i de proksimale interfalangiale ledd samtidig som de distale fingerledd flekteres (fig. 10.) Når dette tegnet finnes, er det ganske karakteristisk for syndromet. Brede føtter med noe oppdrevne tær fortil er rapport hos 75% (fig. 11).

Andre funn

De aller fleste har normal intelligens (90%), men mild mental retardasjon og lærevansker forekommer nok hyppigere enn i normalbefolkningen. Pasientene har normale leveutsikter. Pectus excavatum og metatarsus adductus er relativt hyppige funn. Radiologiske forandringer av cervical columna har vist at spina bifida eller vertebrale defekter finnes i endel tilfeller. Forsinket tannframbrudd er vanlig og manglende tenner forekommer (20). Etter pubertet er det bemerket at de sentrale fortenner i overkjeven blir påfallende brede (10). Kongenitt hjertefeil har vært rapportert en sjelden gang (1, 21).

Molekylær genetikk og cellebiologi

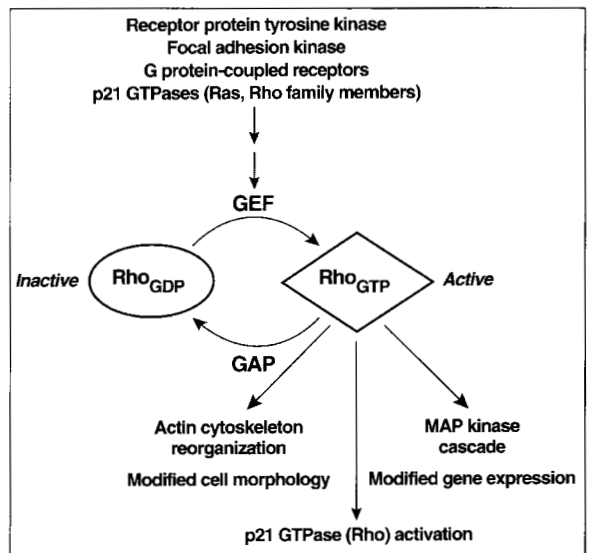
Som nevnt ble FGD 1 genet isolert ved hjelp av posisjonell kloning i 1994. Figur 12 viser et skjematisk diagram av den genomiske organisasjon av genen, og den strukturelle organisasjon av FGD 1 proteinet. FGD 1 genet består av 18 exoner og spenner over 51-kb genomisk DNA innenfor Xp 11.21 regionen. Exonenes størrelse varierer fra 1210 til 31 bp, og figuren viser deres relative posisjon innenfor genen. Som vist på samme figur, koder exonene 1-4



Figur 12. Øverst den genomiske organisasjon av FGD 1 genot og nedenfor strukturen av FGD 1 proteinet. (Fra Pasteris et al (22) med tillatelse fra Genomics).

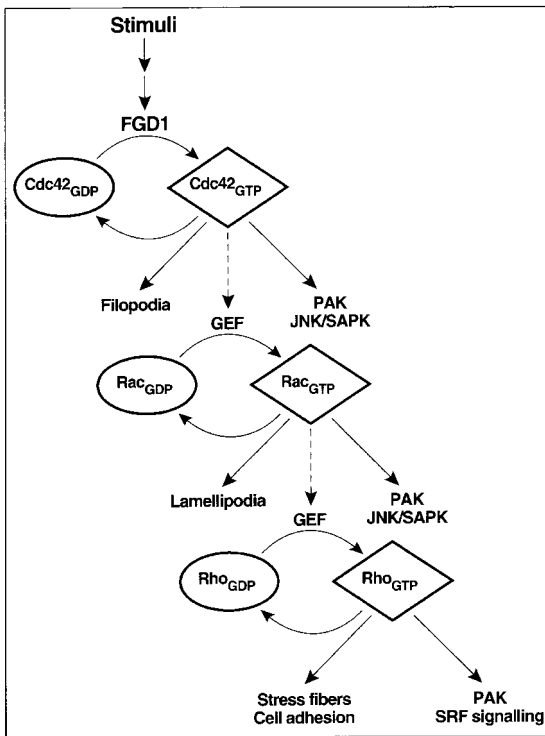
for en prolin rik region med potensielle SH3 bindende domener; exonene 5-8 koder for et Cdc GEF domene, exonene 9-14 et plekstrin homologi (PH) domene og exonene 15-17 et cystein rikt sink-finger domene (22).

Komparative sekvensanalyser har vist at FGD 1 koder for en "guanine nucleotide exchange faktor" (GEF) for et medlem av Rho familien av P21 GTP aser (9). Rho GTPaser er igjen en subgruppe av Ras superfamilien av 20-30 kD GTP-bindingsproteiner som regulerer et vidt spekter av cellefunksjoner. Likesom de andre medlemmer av Ras superfamilien fungerer Rho GTP asene som molekylære brytere ved at de veksler mellom to tilstander; en der de er inaktive og binder GDP; og en aktiv tilstand der de binder GTP. Interaksjon med effektor molekylar skjer bare i den GTP bundne fase (fig. 13). Ratio mellom de to former blir regulert av den motsatte effekt av GEF som øker omformingen av inaktivt GDP til aktivt GTP, og det "GTP ase activating protein" (GAP) som øker hydroksyleringen av bundet GTP til GDP (fig. 13). Forskjellige andre stimuli kan aktivere Rho GEF som f.eks. p21 GTP aser, receptor for protein tyrosin kinaser og G protein-koblede receptorer (fig. 13.). FGD 1 koder for en spesifikk GEF som aktiverer Cdc 42 som er et medlem av Rho familien av p21 GTP aser (fig. 14). Aktivering av Cdc 42 skjer i en hierarkisk kaskade som fører til en sekvensert aktivering av Rac og Rho (fig. 14). Rho proteiner har effekt på morfogenesen gjennom regulering av aktin cytoskjelettet, modulering av cellemorfologi, migrasjon og adhesjon. Videre påvirkes gentranskripsjon ved aktivering av mitogen-aktivert protein



Figur 13. Rho GEF aktiverer Rho protein GTP ase ved å katalysere en utbytting av GDP bundet til Rho mot GTP. Aktivert Rho har en rekke effekter som er nærmere beskrevet i teksten. (Fra Gorski (25) med tillatelse fra Humane Press)

(MAP) kinase signal kaskaden (fig. 13). Gjennom FGD 1 aktivert Cdc 42 og Rac aktiveres også C Jun N-terminal kinase (JNK) signal kaskaden (fig. 14) som regulerer celledifferensiering, cellevekst og apoptose (23, 24). Figur 14 viser også hvordan sekvensert aktivering av Cdc 42 og Rac aktiverer stress-aktivert protein kinase (SAPK) kaskaden via Ser/Thr kinase PAK. Rho er også involvert i signaloverføring via PAK som påvirker gen transkripsjon gjennom serum respons faktor (SRF) signal kjeden.



Figur 14. Rho familien av proteiner blir aktivert i en hierarkisk kaskade som resulterer i effekter på aktin cytoskjelettet, cellemorfologi, cellevekst og differensiering og apoptose. Se tekst for nærmere beskrivelse. (Fra Gorski (25) med tillatelse fra Human Press).

Bare 4 år etter FGD 1 genet ble klonet er det gjort betydelige framskritt i å klargjøre hvordan genet påvirker viktige, komplekse og sammenvevde signaloverføringssystemer i cellene og derigjennom regulerer fundamentale cellulære prosesser som celledifferensiering, vekst, migrasjon, adhesjon og apoptose som igjen har betydning for morfogenese. Dette for-

klarer hvorfor utviklingsforstyrrelsene ved Aarskog syndrom involverer så mange vev og organer (pleiotrofisk effekt). Da syndromet ble beskrevet for 28 år siden var dysmorfologi og diagnostikk av syndromer en ren klinisk virksomhet for spesielt interesserte. Etterhvert har fremskritt i cytogenetikk og DNA diagnostikk muliggjort en mer presis diagnose for endel syndromer, men fortsatt er den kliniske diagnostikk enerådende for de fleste slike tilstander. Foreløpig krever DNA diagnostikk av Aarskog syndrom kostbar og tidrøvende sekvensering av hele genet, og utføres ikke noe sted på rutinemessig basis. Den teknologiske utvikling går imidlertid raskt fremover og trolig vil nye metoder og teknologi innen få år gjøre DNA diagnostikk langt mer tilgjengelig.

I de seneste år har vi vært vitne til en nesten eksplorasjonsartet økning av antall gener som er lokalisert til bestemte kromosomer, og antallet klonede gener øker også raskt spesielt innenfor gruppen inborn error of metabolism. Kloning av sykdomsgener er selvsagt avgjørende for DNA diagnostikk, men stadig flere vender seg nå mot problemstillinger relatert til hvilke molekylærbiologiske konsekvenser mutasjoner i genene har. I dette henseende tegner det til at Aarskog syndrom kan bli et viktig "modellsyndrom". Ikke bare er det et dysmorfologi syndrom med klonet gen og påviste mutasjoner, men på svært kort tid har den molekylærbiologiske forskning på FGD 1 proteinet gitt de første glimt av den molekylære og cellebiologiske patogenese for dysmorfogenese. Men ennå er svært meget uavklart, og i det ligger store utfordringer til fortsatt forskning som på generell basis kan skape ny innsikt og kanskje nye muligheter for behandling av dysmorfologi syndromer.

Referanser

1. Aarskog, D: A familial syndrome of short stature associated with facial dysplasia and genital anomalies. *J Pediatr* 1970; 77:856-61.
2. Furukawa CT, Hall BD, Smith DW: The Aarskog syndrome. *J Pediatr* 1972; 81:1117-22.
3. Scott CI: Unusual facies, joint hypermobility, genital anomaly and short stature: A new dysmorphic syndrome. New York, Alan R Liss, Inc., for the National Foundation - March of Dimes. *BD: OAS* 1971 VII (6): 240-6.
4. Sugarman GI, Rimoin DL, Lachman RS: The facial-digital-genital (Aarskog) syndrome. *Am J Dis Child* 1973; 248:248-52

5. Welch JP, Tetamy SA: Hereditary contractures of the fingers. *J Med Genet* 1966; 3: 104-13.
6. Hanley WB, Mc Kusick V, Barranci FT: Osteochondritis dissecans with associated malformations in two brothers. *J Bone Joint Surg* 1967; 44A: 925-37.
7. Bawle E, Tyrkus M, Lipman S, Bozimowski; Aarskog syndrome: Full male and female expression associated with an X-autosome translocation. *Am J Hum Genet* 1984; 17: 595-602.
8. Glover TW, Verga V, Rafael J, Barcroft C, Gorski JL et al: Translocation breakpoint in Aarskog syndrome maps to Xp 11.21 between ALAS 2 and DXS323. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1717-8.
9. Pasteris NG, Cadle A, Logie LJ, Porteous M E M, Schwartz CE, Stevenson RE et al: Isolation and characterization of the facio-genital dysplasia (Aarskog Scott syndrome) gen: A putative Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor. *Cell* 1994; 79:669-78.
10. Fryns JP: Aarskog syndrome: The changing phenotype with age. *Am J Hum Genet* 1992; 43:420-7
11. Escobar V, Weaver DD: Aarskog syndrome: New findings and genetic analysis. *JAMA* 1978;240: 2638-41.
12. Van De Vooren MJ, Niermeijer MF, Hoo-geboom AJM: The Aarskog syndrome in a large family, suggestive for autosomal dominant inheritance. *Clin Genet* 1983; 24: 439-45.
13. Grier RE, Farrington FH, Kendig R, Mamunes P: Autosomal dominant inheritance of the Aarskog syndrome. *Am J Hum Genet* 1983; 15: 39-46.
14. Boman H, Knappskog PM, Aarskog D: FGD-1 mutation 1249 ins C in the original Aarskog family. Manuskript under utarbeidelse.
15. Neri G, May M, Cappa M, Steindl K, Schwartz C: Second mutation found in the FGD-1 gene causing Aarskog syndrome. *Am J Hum Genet* 1997; 61, Suppl, A341.
16. Tebi AS, Rucquio JK, Meyn MS: Aarskog syndrome: Report of a family with review and discussion. *Am J Hum Genet* 1993; 46: 501-9.
17. Porteous MEM, Goudie DR: Aarskog syndrome. *J Med Genet* 1991; 28: 44-7.
18. Root AW: Does growth hormone have a role in the management of children with nongrowth hormone deficient short stature and intrauterine retardation? *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1067-9.
19. Brodsky ML, Keppen LD, Rice CD, Ranells JD: Ocular and systemic findings in the Aarskog (Facial-digital-genital) syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 450-6.
20. Halse A, Bjorvatn K, Aarskog D: Dental findings in patients with Aarskog syndrome. *Scand J Dent Res* 1979; 87:253-9.
21. Farnandez I, Tsukahava M, Mito H, Yoshii H, Uchida M, et al: Congenital heart defects in Aarskog syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 50: 318-22.
22. Pasteris NG, Buckler JM, Cadle AB, Gorski JL: Genomic organization of the facio-genital dysplasia (FGD 1; Aarskog syndrome) gene. *Genomics* 1997; 43: 390-4.
23. Zheng Y, Fisher DJ, Santos MF, Tigyi G, Pasteris NG et al: Faciogenital dysplasia gene product FGD 1 functions as a Cdc 42 Hs-specific guanine - nucleotide exchange factor. *J Biol Chem* 1996; 271: 33169-72.
24. Olson MF, Pasteris NG, Gorski JL, Hall A: Faciogenital dysplasia protein (FGD 1) and Vav, two related proteins required for normal embryonic development, are upstream regulators for Rho GTP ases. *Curr Biol* 1996; 6: 1628-33.
25. Gorski JL: Aarskog-Scott syndrome. I: L Jameson, red. *Principles of Molecular Medicine*, Totowa, NJ, The Human Press Inc, 1998:1039.