

Klinisk dysmorfologi: En oversikt

Dagfinn Aarskog¹, Pål Rasmus Njølstad og Robert Bjerknes

Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklivnikken, Haukeland sykehus,
5021 Bergen

Innledning

Det er i år 30 år siden David W. Smith (1926–1981) kom med første utgaven av ”*Recognizable Patterns of Human Malformations*”. Boken vant stor popularitet og er blitt stående som standard oppslagsverket for klinisk diagnostikk av ”dysmorfe syndromer” (1). I løpet av år 2000 vil den komme i 6. utgave. Før 1970 var diagnostikk av sjeldne syndromer hos barn med multiple dysmorfe manifestasjoner en heller sær interesse hos et fåtall pediatere som gjerne hadde en bakgrunn med endokrinologi og/ eller genetikk som spesialfelt. Større bevissthet og økende interesse for denne type klinisk diagnostikk førte til at det utover i 70-årene ble beskrevet en rekke ”nye” syndromer og mange ”gamle” ble gjenoppdaget. Både de ”nye” og de ”gamle” hadde naturligvis alltid vært tilstede, men oversett, og det i en tid da kliniske funn var langt mer vektlagt i klinisk diagnostikk enn nå. En del skeptikere vil nok fortsatt kunne mene at det kanskje var like så bra. For barnet og foreldrene stiller det seg imidlertid annerledes. Selvom det ikke finnes noen behandling, betyr det ofte svært mye for foreldrene til et barn med en funksjonshemming at det blir stillet en diagnose. Ofte setter dette punktet for en lang søken etter å få rede på hva som feiler barnet i håpet om at det skal finnes en behandling. Selv om dette ikke er tilfelle og prognosen er heller dårlig, kommer det ofte som en lettelse for foreldre å få en diagno-

se. Innenfor trygde – og helsebyråkratiet viser det seg også, rett som det er, at en diagnose kan være en døråpner for tilgang til hjelpe- og stønadsordninger. For noen foreldre kan en sikker diagnose også gi mulighet for genetisk rådgivning, og i enkelte tilfeller prenatal diagnostikk. Sjeldne kliniske syndromer har også vist seg å være et fruktbart forskningsområde for molekylær genetikk og biologi. Det går ikke bare på at det har lyktes å klonere en rekke sykdomsgener som i seg selv har begrenset praktisk verdi ved svært sjeldne tilstander, men at dette har kunnet gi ny innsikt i etiologi og patogenese for vanlige folkesykdommer. Et eksempel på det er molekylærgenetisk forskning av forskjellige former av arvetilstander som kan gi verdifull innsikt i de molekylære mekanismer som ligger til grunn for adipositas og diabetes. Forskning på sjeldne syndromer innenfor denne kategori har også bidratt til å avdekke nye genetiske prinsipper som ”*Contiguous gene syndrome*” ved kromosom mikrodelesjoner, parenteral imprinting, parenteral disomi, triplettrepetisjoner og rokket ved gamle dogmer som : et gen – et protein – en sykdom.

Generelle diagnostiske prinsipper

De fleste syndromer har sin bakgrunn i en *pleiotrofisk* effekt av et autosomt dominant gen, eller mindre vanlig homozygoti for et autosomt resessivt gen og sjeldnere et X-bundet gen.

Gener med pleiotrofisk effekt forårsaker multiple, vidt separerte og tilsynelatende ikke-relaterte manifestasjoner fra mange organsystemer, og den kliniske diagnose av et bestemt dysmorfogenetisk syndrom blir derfor avhengig av gjenkjenning av et bestemt mønster av misdannelser og anomalier, eller ”*Recogni-*

¹: Korrespondanse til:
Professor Dagfinn Aarskog
Seksjon for endokrinologi og metabolisme
Barneklivnikken, Haukeland sykehus
5021 Bergen
Tlf: 55975294
Fax: 55975147
E-post: dagfinn.aarskog@pedi.uib.no

zable patterns of malformations” som David W. Smith uttrykte det i tittelen på sin bok. En fullstendig registrering av anomalier er derfor spesielt viktig for en diagnose. Vi skiller gjerne mellom anomalia major og anomalia minor. Anomalia major er av medisinsk, kirurgisk eller kosmetisk betydning, mens anomalia minor er uten medisinsk eller kirurgisk interesse og av liten kosmetisk betydning. Forekomsten og mønsteret av de mindre anomalier er ofte de viktigste holdepunkter for en klinisk diagnose, så her gjelder mer enn i de fleste andre felter det medisinske utsagn: ”Ars Medica In Observationibus” Det er viktig å være oppmerksom på at mindre anomalier også forekommer med varierende frekvens i normalbefolkningen. Marden og medarbeidere (2) fant at 14 % av nyfødte hadde en singel mindre anomali. To slike anomalier ble funnet hos 0,8% av de nyfødte, og i denne gruppen ble en ytterligere anomalia major funnet hos 11%. Sammenhengen mellom flere mindre anomalier og tilstedeværelse av en betydelig fødselsdefekt forsterket seg hos 0,5% av nyfødte med 3 eller flere mindre anomalier, der frekvensen av en assosiert større defekt økte til 90%. Sammenhengen mellom flere mindre og /eller større anomalier og idiopatisk mental retardasjon er også velkjent. I en undersøkelse av 50 fortløpende pasienter med mental retardasjon ble det således funnet at 21 av dem hadde tre

eller flere assosierte minor eller major anomalier (3).

Ved registrering og vurdering av mindre anomalier kan det være nyttig å ha kjennskap til endel generelle prinsipper som er listet opp i tabell 1. Noen ganger kan det være vanskelig å skjelne mellom det som kan være et familiært dysmorfogent syndrom, og noe spesielle og uvanlige familiære ansiktstrekk. Det er derfor en god regel å undersøke foreldre og søsken for å fastslå om et noe spesielt utseende er uvanlig for den aktuelle familie. Noen syndromer forandrer seg med alderen. Det typiske mjauende skriket og det runde ansiktet ved cri-du-chat syndromet svinner i løpet av første leveår. De typiske ansiktstrekk ved Prader-Willi syndrom blir mindre fremtredende etter puberteten, mens de typiske ansiktstrekk ved andre syndromer som som f. eks. Williams syndrom og de Lange syndrom tenderer til å bli mer uttalt med årene. Ved noen syndromer som f. eks. Laurence-Moon-Biedel syndrom er både penetrans og ekspressivitet så varierende at diagnosen kan bli svært vanskelig i sporadiske tilfelle.

Mange syndromer er forbundet med vekstforstyrrelser som vekstretardasjon, overvekt, dysproporsjonert eller asymmetrisk vekst, og ikke sjelden er det nettopp vestforstyrrelsen som er grunnen for henvisning til en pediatrik undersøkelse. En grundig familieanamnese med hensyn til vekst og pubertetsutvikling,

Tabell 1

Anomalia minor.

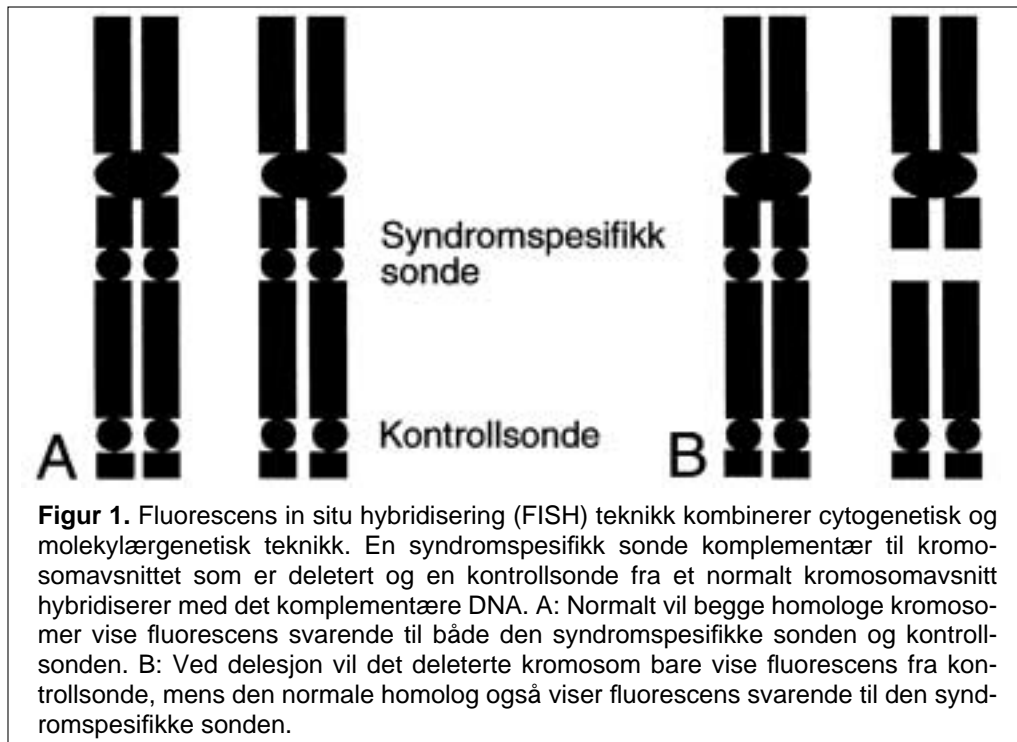
- Av mindre medisinsk og kirurgisk betydning og liten kosmetisk interesse
- Snarere resultat av inkomplett enn defekt morfogenese
- Forekommer oftest i komplekse strukturer: ører, øyne, nese, munn, hender og føtter
- De fleste synlige anomalier ved autosomale kromosomforstyrrelser og nesten alle med forstyrrelse i kjønnskromosomene hører til i gruppen anomalia minor
- Det finnes ingen anomali som er obligat for et dysmorfogent syndrom
- Det finnes ingen anomali som er patognomonisk for et dysmorfogent syndrom
- Graden av manifestasjon varierer fra pasient til pasient (varierende ekspressivitet)
- Anomalien kan forandres ved alder og vekst f. eks. mikrognati
- Frekvensen av manifestasjon av de forskjellige anomalier ved et dysmorfogent syndrom varierer (varierende penetrans)
- Anomalien tilhører et syndrom dersom den opptrer hyppigere ved syndromet enn i normalbefolkningen
- Alle anomalier som forekommer ved dysmorfogene syndromer, forekommer også hos normale

sammen med en registrering av tidligere og aktuell høyde- og vekt, kroppsproporsjoner og eventuelle asymmetrier kan derfor være svært viktig for en diagnose. Flere av de vanlig kjente syndromer med vekstretardasjon er tidligere omtalt i *Pediatrik Endokrinologi* slik som: Aarskog syndrom, de Lange syndrom, Laurence-Moon-Biedel syndrom, Noonan syndrom, Prader-Willi syndrom Russell-Silver syndrom og Williams syndrom. Overvekst er karakteristisk trekk ved: Beckwith-Wiedemann syndrom, Marfan syndrom, Marshall-Smith syndrom, Sotos syndrom og Weaver syndrom (1).

Syndromer med kromosomal mikrodelesjon

Ved rutine kromosomdiagnostikk blir det tilstrebet å oppnå en preparat kvalitet med en oppløsning på 450–550 bånd pr. haploid kromosomsett. Dette svarer til en oppløsningsgrense på 5–7 megabasepar (Mb), dvs. at en delesjon må omfatte 5–7 millioner basepar før den kan erkjennes ved lysmikroskopisk undersøkelse. Dette var mer enn god nok oppløsning

til å diagnostisere de klassiske kromosom delesjons syndromer som f. eks. 4p-, 5p-, 18 p- og 18 q- syndromene. Mikrodelesjoner omfatter vanligvis bare 1–5 Mb, og for å avsløre så små delesjoner brukes *Fluorescens in situ hybridisering*-teknikk (FISH analyse) som kombinerer cytogenetisk med molekylærgenetisk teknikk. FISH-analysen har som forutsetning at i det minste deler av DNA sekvensen i det deleterte område er kjent. Det gjør det mulig å fremstille en komplementær DNA sonde som merkes med et fluorescerende fargestoff. Når den merkede sonden settes til kromosompreparatet under spesielle forhold, hybridiserer den til det komplementære DNA-avsnitt (*in situ*-hybridisering). Dersom dette avsnittet er gått tapt ved en mikrodelesjon av et av kromosomene i et par, vil fluorens signalet mangle fra dette kromosomet, mens det homologe normale kromosom viser fluorescens. Som kontroll hybridiseres en kontrollsonde fra et normalt avsnitt av samme kromosom. Normalfunnet vil derfor være at begge homologe kromosomene viser fluorescens svarende til både den syndromspesifikke sonden og kontrollsonden. Ved delesjon vil det deleterte kromosom bare vise fluorescens



Figur 1. Fluorescens in situ hybridisering (FISH) teknikk kombinerer cytogenetisk og molekylærgenetisk teknikk. En syndromspesifikk sonde komplementær til kromosomavsnittet som er deleterert og en kontrollsonde fra et normalt kromosomavsnitt hybridiserer med det komplementære DNA. A: Normalt vil begge homologe kromosomer vise fluorescens svarende til både den syndromspesifikke sonden og kontrollsonden. B: Ved delesjon vil det deleterte kromosom bare vise fluorescens fra kontrollsonde, mens den normale homolog også viser fluorescens svarende til den syndromspesifikke sonden.

cens fra normalsonden, mens den normale homolog også viser fluorescens svarende til den syndromspesifikke sonden (Figur 1).

Det menneskelige genom omfatter ca tre milliarder basepar og vanligvis regnes det med ca 100.000 gener. Et gen inneholder i gjennomsnitt ca 30.000 basepar. En mikrodelesjon på størrelse med 3 Mb kan derfor føre til et tap på opptil 100 gener, og det er bakgrunnen for at begrepet "contiguous gene syndromes" blir brukt som samlebetegnelse for de fenotypiske manifestasjoner. Ved de fleste mikrodelesjonsyndromer er enkelte gener i delesjonsområdet kjent selv om en mer eksakt genfunksjon eller genotype-fenotype korrelasjon ikke er klarlagt. Andre forhold spiller også inn for de fenotypiske manifestasjoner som f. eks. imprinting ved Prader-Willi og Angelman syndrom.

Mikrodelesjonssyndromer som det er aktuelt å diagnostisere ved FISH-teknikk, er listet opp i tabell 2 sammen med kromosomlokalisasjonen av delesjonen. Som det fremgår av tabellen, kan ikke mikrodelesjonen påvises hos alle pasienter med FISH-teknikk. Den oppgitte frekvens av positive funn er omtrentlig, og spesielt for Miller-Dieker syndrom (4) og Rubinstein-Taybi syndrom (5) varierer frekvensen av positivt funn i de forskjellige materialer. For alle disse syndromer finnes kommersielle prober tilgjengelig, og analysene kan i prinsippet utføres ved alle våre cytogenetiske laboratorier. Ved rekvisisjon av en FISH-analyse må det spesifikt opplyses hvilke syndrom det skal undersøkes på, og spesielt for de mindre kjente syndromer som Miller-Dieker syndrom (4) og Smith-Magenis syndrom (6) bør det gis utførlige kliniske opplysninger i rekvisisjonen.

Dysmorfe syndromer grunnet uvanlige genetiske mekanismer

Den tradisjonelle inndelingen av genetisk sykdom etter kromosomalt, monogent (mendelsk) og multifaktorielt arvemønster har vist seg å være en forenkling. Dette gjelder også dogmet ett gen - en sykdom. En rekke syndromer er funnet å følge uvanlige arvemønstre. Videre kan en enkelt eller forskjellige mutasjoner i et og samme gen gi opphav til ulike syndromer.

Ekspansjon av trinukleotidrepetisjoner

Trinukleotid eller tripletrepetisjoner består av tre nukleotider som repeteres etter hverandre innen en DNA-region. Dette er ikke uvanlig i genomet til både mennesker og andre organismer. En helt ny type genmutasjoner ble oppdaget i 1991, dynamiske eller ekspansjonsmutasjoner. Ved dette fenomenet øker antallet tripletter og lengden blir ustabil. Siste ti år er minst 20 sykdommer funnet å være assosiert med ekspansjon av trinukleotidrepetisjoner. Ustabiliteten av den ekspanderte repetisjonen leder til oppsiktsvekkende arvemønstre for disse sykdommene, helt forskjellig fra det som er vanlig ved mendelsk arv (7). Fenotypisk kan dette medføre bærertilstand ved en moderat økt ekspansjon, eller sykdom dersom ekspansjonen er stor nok. Denne ekspansjonen kan øke fra generasjon til generasjon og forklarer fenomenet antepasasjon, en gammel observasjon at enkelte sykdommer får en mer alvorlig fenoty-

Tabell 2

Syndrom	Kromosomlokalisasjon	Positiv FISH-analyse
Prader-Willi syndrom	15q11.2 (pat)	70 %
Angelman syndrom	15q11.2 (mat)	70 %
Williams syndrom	7q11.23	95 %
Mikrodelesjon 22q		
Di George syndrom	22q11.2	85 %
Schprintzen syndrom	22q11.2	75 %
Miller-Dieker syndrom	17p13.3	60-90%
Smith-Magenis syndrom	17p11.2	100 %
Rubinstein-Taybi syndrom	16p13.3	10-25 %

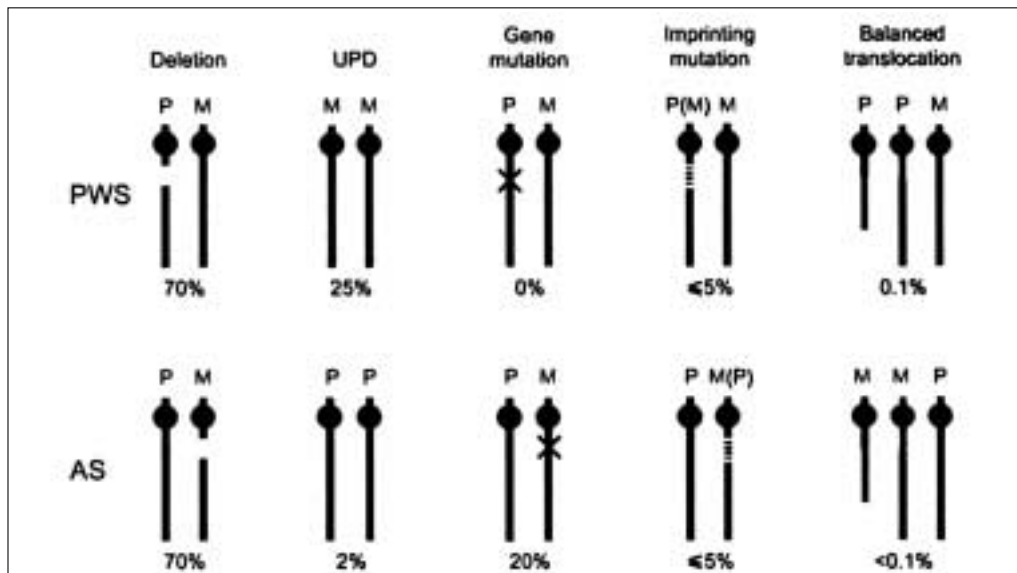
pe i påfølgende generasjoner. Fragil X-syndrom og dystrofia myotonica skyldes slike trinukleotidrepetisjonsekspanjoner. Direkte molekylærgenetisk diagnostisk testing er mulig ved å undersøke størrelsen på ekspansjonen.

Genomisk imprinting

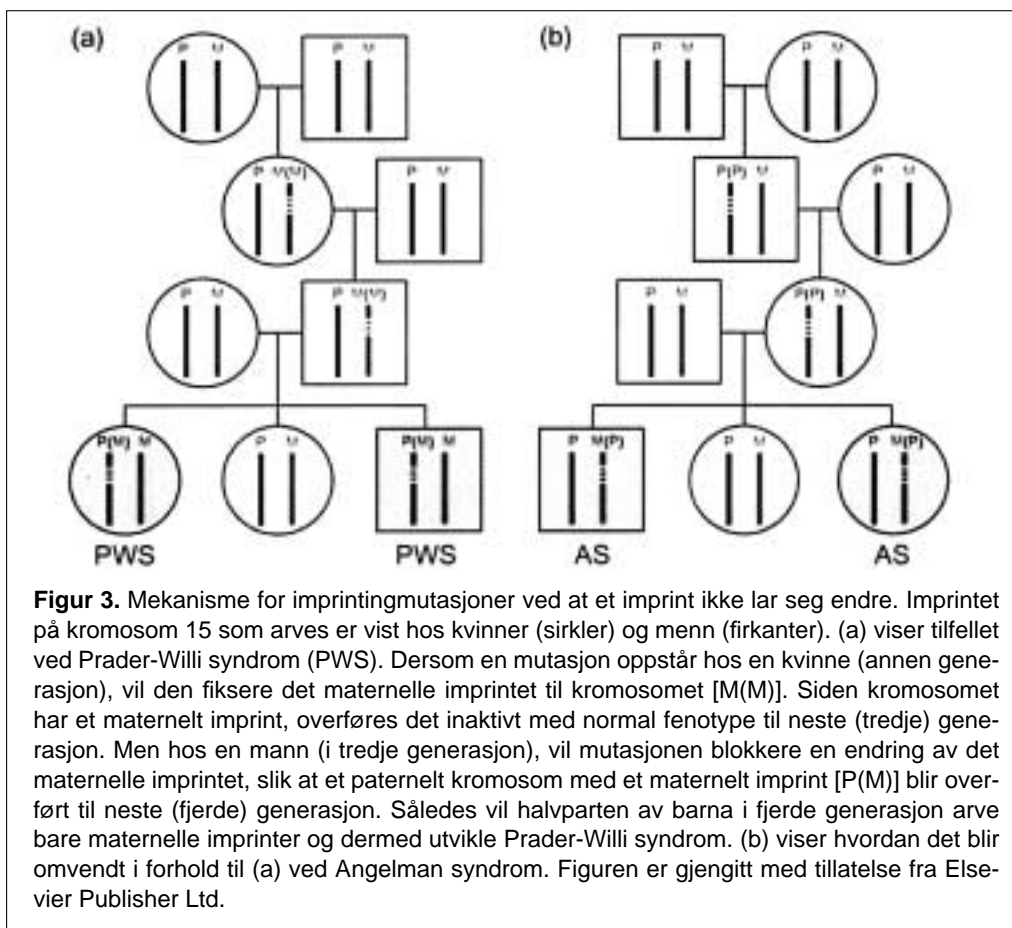
Et imprintet gen har et molekylært minne om det parentale opphavet. Minnet eller imprintet oppstår under gametogenesis og tillater at cellene kan skille mellom det parentale opphavet for hvert allel, der ett allel av det imprintede genet oftest er aktivt mens det andre er inaktivt etter fertiliseringen. Dette resulterer i at uttrykkningen under utviklingen kan bli ulik for de to allelene. Et imprintet gen er således et gen som bare uttrykkes enten fra den paternelle eller maternelle kopien. Uniparental disomi oppstår hvor begge allel kommer fra bare en av foreldrene. Tap av imprintet genuttrykkning spiller en viktig rolle for flere genetiske sykdommer

som for eksempel Prader-Willi, Angelman og Beckwith-Wiedemann syndrom samt ulike krefttyper (8,9).

Prader-Willi syndrom, karakterisert med dysmorphe ansiktstrekk, små hender, føtter og hypogonadisme, kortvoksthet, mild mental retardasjon, ukontrollert appetitt og adipositas, har multiple genetiske årsaker hvis fellesnevner er tap av uttrykkning av gener fra en region på kromosom 15 (15q11-q13) av det paternelle kromosomet (Figur 2 og 3) (10,11). Angelman eller 'happy puppet' syndrom kjennetegnes med alvorlig mental retardasjon, kramper, dysmorphe ansiktstrekk, ukontrollert latter og abnorm gange. Genetiske analyser har vist at de fleste tilfellene av Angelman syndrom skyldes partielle delesjoner av den maternelle regionen på kromosom 15q11-q13 (Figur 2 og 3). Ett gen i denne regionen er *UBE3A*, en ubiquitin-protein ligase, som er involvert i omsettingen av mange nøkkelproteiner. Det ser ut til at de fleste pasientene med Angelman syndrom



Figur 2. Arvemekanismer ved Prader-Willi og Angelman syndrom. Hver genetisk hendelse i disse to syndromene er spesifikke for det parentale opphavet. Delesjoner og imprintingsmutasjoner opptrer like hyppig for begge syndromene, mens uniparental disomi er mer vanlig ved Prader-Willi enn Angelman syndrom. Enkeltgenmutasjoner synes ikke å være tilstede ved Prader-Willi syndrom, noe som indikerer at denne tilstanden representerer et kontinuerende gensyndrom. Forkortinger og forklaringer: M, maternelt; M(P), maternell arv av en mutasjon i imprintingsenteret (IC) som har en paternel epigenotype; P, paternel; P(M), paternel arv av en mutasjon i imprintingsenteret (IC) som har en maternell epigenotype; UPD, uniparental disomi. Figuren er gjengitt med tillatelse fra Elsevier Publisher Ltd.



Figur 3. Mekanisme for imprintingmutasjoner ved at et imprint ikke lar seg endre. Imprintet på kromosom 15 som arves er vist hos kvinner (sirkler) og menn (firkanter). (a) viser tilfellet ved Prader-Willi syndrom (PWS). Dersom en mutasjon oppstår hos en kvinne (annen generasjon), vil den fikserte det materielle imprintet til kromosomet [M(M)]. Siden kromosomet har et maternelt imprint, overføres det inaktivt med normal fenotype til neste (tredje) generasjon. Men hos en mann (i tredje generasjon), vil mutasjonen blokkere en endring av det materielle imprintet, slik at et paternelt kromosom med et maternelt imprint [P(M)] blir overført til neste (fjerde) generasjon. Således vil halvparten av barna i fjerde generasjon arve bare materielle imprinter og dermed utvikle Prader-Willi syndrom. (b) viser hvordan det blir omvendt i forhold til (a) ved Angelman syndrom. Figuren er gjengitt med tillatelse fra Elsevier Publisher Ltd.

har tap av funksjonen til et *UBE3A*-produkt (transkript) som er imprintet (12,13). Mekanismene for imprinting er komplekse og ikke fullstendig kartlagt. DNA-metylering og dysregulering av et imprintingsenter (IC) synes å være involvert i patogenesisen (8,14).

Imprintede gener ser ut til å forekomme i klynger i genomet. *IGF2*-genet er paternelt uttrykt og er omgitt av maternelt uttrykte gener. Tap av imprinting av *IGF2* er den mest vanlige molekylære defekten hos pasienter med det føtale overvekstsyndromet Beckwith-Wiedemann syndrom (9).

Imprintede mutasjoner definerer en helt ny mekanisme for genetisk sykdom siden de ikke har direkte effekt hos den affiserte pasienten. Det er effekten gjennom den parentale kimselle ('germline') arvemekanismen som leder til sykdom hos etterkommerne (Figur 3).

Ett gen – ulike syndromer og ulike gener – ett syndrom: Mutasjoner i *FGFR*-gener

Kraniosynostosesyndromer og skjelettdysplasier er et godt eksempel på at ulike mutasjoner i ett gen kan forårsake forskjellige syndromer og at mutasjoner i ulike gener kan resultere i ett syndrom (Tabell 3) (15-20). Det finnes minst 100 vel karakteriserte syndromer med malformasjoner i hode og ansikt grunnet prematur lukking av suturer mens kraniet enda er under utvikling. Av disse skyldes minst syv syndromer mutasjoner i fibroblast vekstfaktorreseptorgener (*FGFR*). I tillegg er det funnet mutasjoner denne familien av gener ved fem ulike type skjelettdysplasier. Pfeiffer syndrom kan

Tabell 3

Gen	Syndrom	Kraniosynostose	Andre skjelettanomali	Annet
FGFR1	Pfeiffer	Ja	Syndaktyli hender og føtter, brede tomler og storetær	
FGFR2	Antley-Bixler	Ja. Proptose	Radiohumoral synostose	Genitale malformasjoner
	Apert	Ja	Alvorlig syndaktyli hender og føtter	
	Beare Stevenson	Ja	Acanthosis nigricans, hudfurer	
	Crouzon	Ja. Uttalt proptose	Oftest ikke	Ganesplate
	Jackson-Weiss	Ja. Variabel fenotype	Svært variabelt. Syndaktyli, brakydaktyli	
	Pfeiffer	Ja	Syndaktyli hender og føtter, brede tomler og storetær	
FGFR3	Akondroplasi	Nei	Rhizomelisk mikromeli, økt sakral lordose	
	Hypokondroplasi	Nei	Mildere enn akondroplasi	
	Crouzon med			
	acanthosis nigricans	Ja. Uttalt proptose	Oftest ikke	Acanthosis nigricans
	Kraniosynostose	Ja	Spina bifida	Ganespalte
	Skjelett-hud-hjerne (SSB)	Nei	Kortvoksthet	Mental retardasjon, acanthosis nigricans
	Tanatofo dysplasi I	Nei. Kløverbladskalle	Korte ekstremiteter og ribbein, kurvede og korte lårbein	
	Tanatofo dysplasi II	Nei. Kløverbladskalle hos enkelte	Korte ekstremiteter og ribbein, rette lårbein	

være årsaket i mutasjoner i *FGFR1*, mens akondroplasi, hypokondroplasi, tanatofo dysplasi (både type 1 og type 2), Crouzon syndrom, kraniosynostose syndrom og skjelett-hud-hjerne syndrom (SSB) kan skyldes mutasjoner i *FGFR3*. Apert, Antley-Bixler, Beare Stevenson, Crouzon, Jackson-Weiss og Pfeiffer syndrom kan ha mutasjoner i *FGFR2*-genet. Dette har vakt oppsikt siden disse syndromene har distinkte funn som gjør at de har vært sett på som ulike sykdommer. Når det gjelder kraniosynostosesyndromene har de ulike typene noe ulik hodeform, men det er mest malformasjonene i hender og føtter som har vært basis for inndelingen.

To andre interessante observasjoner er at Pfeiffer syndrom er funnet å kunne skyldes mutasjon i enten *FGFR1* eller *FGFR2* (21,22) og at mutasjoner i ett bestemt kodon (C342) i *FGFR2* er funnet hos både pasienter med Crouzon og Pfeiffer syndrom (22)! Med mer enn 100 kraniosynostosesyndromer og ni *FGFR*-gener med overlappende og homologe regioner er det tydelig at modellen en mutasjon, en sykdom kan være feil (16).

Hvordan kan dette forklares? Det er viktig å huske på noen av prinsippene for dysmorfologien. Et syndrom er en samling av symptomer og funn og sjelden basert på et enkelt funn. Videre kan et kardinalfunn mangle. Den originale familien med Jackson-Weiss syndrom viser at fenotypen kan variere mye. Dersom håndmalformasjoner er tilstede vil mange dysmorfologer ikke stille diagnosen Crouzon syndrom. Imidlertid er det likevel beskrevet håndabnormaliteter hos Crouzon-pasienter. Distinkte dysmorfiske trekk kan finnes ved

mange ulike syndromer. Det ser ut til at det er flere gener (60-100.000) det kan være feil i, enn måter den humane organismen anatomisk kan være unormal. Klassiske genetiske termer som variabel ekspressivitet og pleiotropi har lenge vært brukt for å forklare vår manglende viten om genaktivitet og fenotype-genotype korrelasjoner. Mye av dagens arbeid ligger i det å søke etter ulike gener for en gitt fenotype, noe flere benevner fenotypekloning.

Retningslinjer for genetisk diagnostikk

Det humane genomprosjektet nærmer seg nå sin avslutning, og det har knyttet seg store forhåpninger til hva dette gjennombrudd i den medisinske utvikling vil få for diagnose og behandling. Det gjenstår imidlertid svært mye arbeid før alle gener er kartlagt i detalj samt å finne ut hvilke funksjoner de har og reguleringsmekanismene som er involvert. Tingene skjer nå i et høyt tempo, og per dags dato kjenner vi i underkant av 300 gener som kan være mutert eller ha endret uttrykking ved humane sykdommer. Bare et fåtall av disse er imidlertid knyttet til pleiotrofiske dysmorfogene sykdommer. Hver enkelt tilstand er sjelden og den genetiske diagnostikken av mutasjonene foreløpig ressurskrevende. De enkelte laboratorier utfører derfor bare et fåtall genetiske tester og da oftest på forskningsbasis. Diagnostikken blir særlig krevende når det er tale om store

gener, hvor det kan foreligge et stort antall forskjellige mutasjoner. Ved noen tilstander slik som akondroplasi der nesten alle pasienter ha den samme punktmutasjonen i *FGFR3*-genet, ligger forholdene vel til rette for mutasjonsdiagnostikk. På grunn av de forhold som her er diskutert, vil genetisk diagnostikk oftest bare være indisert for å bekrefte en klinisk diagnose og ikke som screening når diagnosen er ukjent.

I praksis vil den viktigste gendiagnostikken av dysmorfogene syndromer være påvisning av mikrodelesjoner ved de syndromer som er ført opp i tabell 2. I tillegg vil alle landets genetiske laboratorier kunne utføre DNA-diagnostikk ved Prader-Willi, Angelman og Fragilt X-syndrom.

For å undersøke muligheten av å få utført mutasjonsanalyser, kan en ta kontakt med landets medisinske genetiske laboratorier (Tabell 4). Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin ved Haukeland Sykehus har også en hjemmeside som kan konsulteres (<http://info.haukeland.no/medgen>). Dersom avdelingene ikke rutinemessig utfører den aktuelle analysen, kan de ofte etter avtale sette opp analysen spesielt for den aktuelle pasient eller være behjelpelige med å henvise til andre som måtte utføre analysen innenfor et forskningsprosjekt. Vi vil ellers henvise til en artikkel av Professor Helge Boman i et tidligere nummer av *Pediatrik Endokrinologi* om retningslinjer for genetiske analyser (23).

Tabell 4

Avdeling	Telefon	Telefaks
Avdeling for medisinsk genetikk Ullevål sykehus Postboks 1036 Blindern 0315 Oslo	22 11 98 60	22 11 98 99
Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin Haukeland Sykehus 5021 Bergen	55 97 54 75	55 97 54 79
Medisinsk genetisk avdeling Regionsykehuset i Tromsø Postboks 55 9038 Tromsø	77 64 54 10	77 64 54 30

Referanser

1. Jones KL. Smith's Recognizable patterns of human malformation. 5. utgave. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997.
2. Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations: a study of 4412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin. *J Pediatr* 1964; 64: 357 - 71.
3. Smith DW, Bostonian KD. Congenital anomalies associated with mental retardation. *J Pediatr* 1964; 65: 189 - 96.
4. Kohler A, Hain J, Muller U. Clinical and molecular genetic findings in five patients with Miller-Dieker syndrome. *Clin Genet* 1955; 47: 161 - 4.
5. Blough RI, Petrij F, Dauwerse JG, Milatovich-Cherry A, Weiss L, Saal RM, Rubinstein JH. Variation in mikrodeletion of the cyclic AMP-responsive element-binding protein gene at chromosome band *16p13.3* in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 90: 29-34.
6. Juyal RC, Figuera LE, Hauge X, Elsea SH, Lupski JR, Greenberg F et al. Molecular analysis of *17p11.2* deletions in 62 Smith-Magenis syndrome patients. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 998 - 1007.
7. Timchenko LT, Caskey CT. Triplet repeat disorders: discussion of molecular mechanisms. *Cell Mol Life Sci* 1999;55:1432-47.
8. Nicholls RD, Saitoh S, Horsthemke B. Imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Trends Genet* 1998;14:194-200.
9. Maher ER, Reik W. Beckwith-Wiedemann syndrome: imprinting in clusters revisited. *J Clin Invest* 2000;105:247-52.
10. Ohta T, Gray TA, Rogan PK, et al. Imprinting-mutation mechanisms in Prader-Willi syndrome. *Am J Hum Genet* 1999;64:397-413.
11. Jong MT, Gray TA, Ji Y, Glenn CC, Saitoh S, Driscoll DJ, Nicholls RD. A novel imprinted gene, encoding a RING zinc-finger protein, and overlapping antisense transcript in the Prader-Willi syndrome critical region. *Hum Mol Genet* 1999;8:783-93.
12. Kishino T, Lalande M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome [published erratum appears in *Nat Genet* 1997;15:411]. *Nat Genet* 1997;15:70-3.
13. Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P, et al. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (*UBE3A*) in Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997;15:74-7.
14. Feil R, Khosla S. Genomic imprinting in mammals: an interplay between chromatin and DNA methylation? *Trends Genet* 1999;15:431-5.
15. Muenke M, Schell U. Fibroblast-growth-factor receptor mutations in human skeletal disorders. *Trends Genet* 1995;11:308-13.
16. Mulvihill JJ. Craniofacial syndromes: no such thing as a single gene disease [published erratum appears in *Nat Genet* 1995;9:451]. *Nat Genet* 1995;9:101-3.
17. Burke D, Wilkes D, Blundell TL, Malcolm S. Fibroblast growth factor receptors: lessons from the genes. *Trends Biochem Sci* 1998;23:59-62.
18. Passos-Bueno MR, Wilcox WR, Jabs EW, Sertie AL, Alonso LG, Kitoh H. Clinical spectrum of fibroblast growth factor receptor mutations. *Hum Mutat* 1999;14:115-25.
19. Reardon W, Smith A, Honour JW, et al. Evidence for digenic inheritance in some cases of Antley-Bixler syndrome? *J Med Genet* 2000;37:26-32.
20. Johnson D, Horsley SW, Moloney DM, et al. A comprehensive screen for *TWIST* mutations in patients with craniosynostosis identifies a new microdeletion syndrome of chromosome band *7p21.1*. *Am J Hum Genet* 1998;63:1282-93.
21. Muenke M, Schell U, Hehr A, et al. A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome. *Nat Genet* 1994;8:269-74.
22. Rutland P, Pulleyn LJ, Reardon W, et al. Identical mutations in the *FGFR2* gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nat Genet* 1995;9:173-6.
23. Boman H. Retningslinjer for genetiske undersøkelser. *Pediatrik Endokrinologi* 1996;10:113-9.