

# To søstre med cerebrale, faciale, kutane og kardiale symptomer og mutasjoner i to forskjellige RAS-gener

Oddmund Søvik<sup>1,2</sup>, Pål R. Njølstad<sup>1,3</sup>, Anders Molven<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Seksjon for pediatri, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Bergen,

<sup>3</sup>Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus,

<sup>4</sup>Gades institutt, Universitetet i Bergen, og

<sup>5</sup>Avdeling for patologi, Haukeland Universitetssykehus, Bergen

## Sammendrag

Vi presenterer langtidsobservasjoner hos to mentalt tilbakestående søstre med cerebrale, faciale, kutane og kardiale symptomer og mutasjoner i RAS/MAPK-signalveien. Hos den eldste, en nå 48 år gammel kvinne med Costello syndrom, ble det funnet en mutasjon i genet *HRAS*. Den yngste, nå 33 år gammel, frembød et cardio-facio-cutant (CFC) syndrom med hypertrofisk kardiomyopati som svant med årene, mens hun utviklet en alvorlig epilepsi. Hun hadde en mutasjon i *KRAS*-genet. Begge mutasjoner var oppstått *de novo*. Muligheten for at mutasjonene kunne ha oppstått uavhengig av hverandre diskuteres.

En eksakt, molekylær-genetisk diagnose av kroniske sykdommer er viktig selv etter mange års sykdom. Om ikke diagnosen får terapeutiske konsekvenser, vil den kunne sette punktum for en langvarig prosess med diagnostiske frustrasjoner og uklarhet med hensyn til arvegang.

<sup>2</sup>: Korrespondanse til:  
Professor Oddmund Søvik  
Seksjon for pediatri  
Institutt for klinisk medisin  
Universitetet i Bergen  
5021 Bergen  
E-post: oddmund.sovik@pedi.uib.no

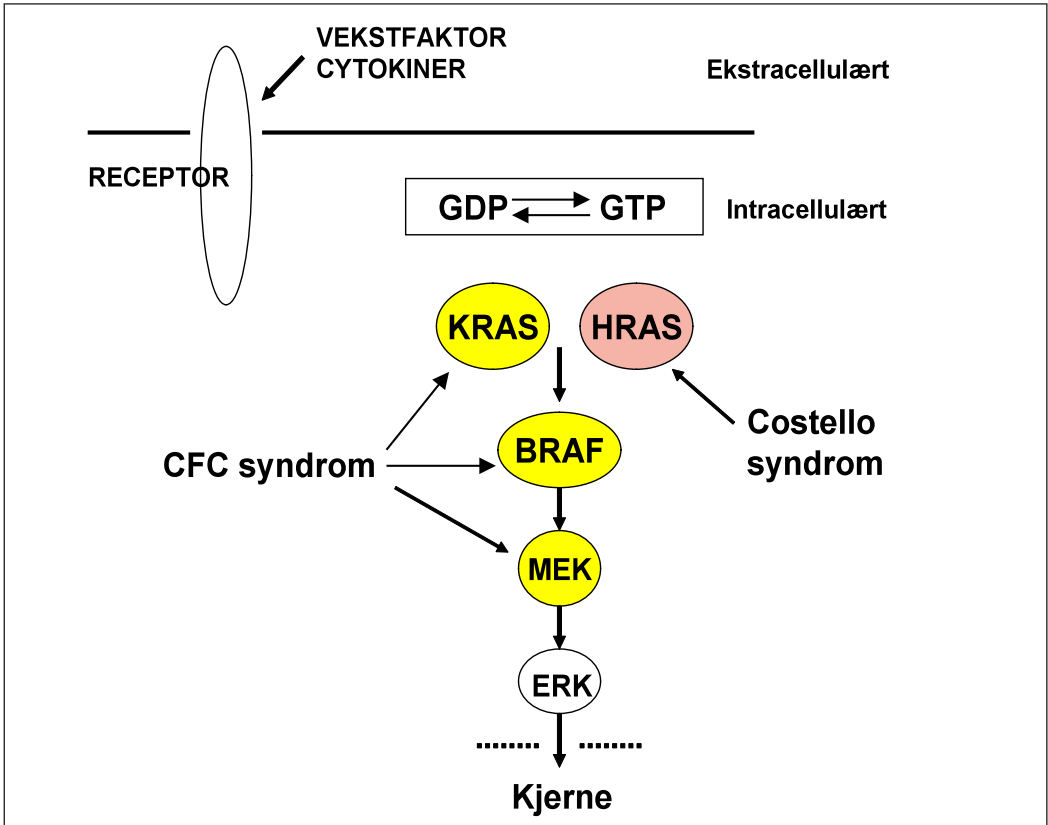
Forkortelser:  
MAPK, mitogen-aktivert protein kinase  
CS, Costello syndrom  
CFC, cardio-facio-cutant syndrom

## Innledning

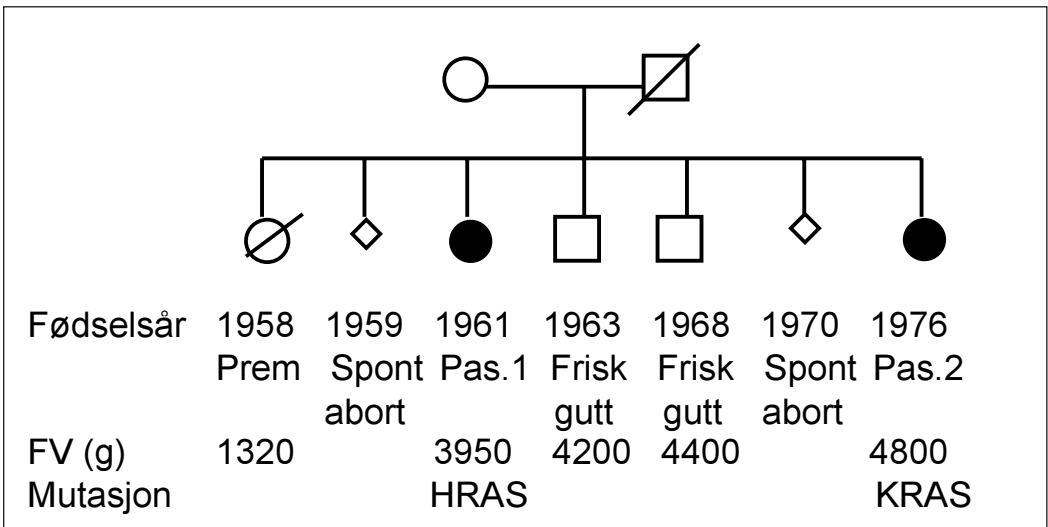
Et syndrom defineres ofte som et gjenkjennbart bilde av spesielle symptomer og tegn hvor en formell sykdom ikke er definert. Det problemområdet som er kalt "syndromologi" har tradisjonelt vært en ren klinisk disiplin. Mye verdifull kunnskap er etablert ved nitide og nøyaktige observasjoner, men det har som regel manglet data som kunne belyse etiologi og patogenese. De siste tiårene har det her skjedd en dramatisk endring, takket være utviklingen i molekylær genetik. Som en følge av dette har det oppstått et nytt fagfelt, betegnet som *Inborn errors of development* (1), analogt med *Inborn errors of metabolism*. Noe skarpt skille mellom disse fagfeltene er det for øvrig ikke.

I denne artikkelen (basert på en tidligere publisert engelsk-språklig versjon, ref. 3) presenterer vi sykehistoriene til to søstre, som er fulgt av en av oss (OS) i mer enn en mannsalder. Vi følger utviklingen fra et antatt "nytt" syndrom (2) fram til klarleggingen på det molekylære nivå (3). Overraskende nok hadde de to søstrene separate, men nært beslektede genfeil i RAS-genene i MAPK-signalsystemet (Figur 1). Denne signalveien står sentralt i cellevekst og differensiering. Den er også et predileksjonssted for somatiske mutasjoner ved en rekke kreftformer.

Vi diskuterer spørsmålet om det usannsynlige har skjedd, at mutasjonene hos våre pasienter har



Figur 1  
MAPK-signalveien



Figur 2  
Familietrete for to pasienter med hhv Costello og CFC-syndrom.

oppstått uavhengig av hverandre, eller om det her foreligger en hittil ukjent genetisk fellesnevner.

## Familiehistorien

Pasientene kommer fra en familie uten inngifte og uten kjente arvelige sykdommer. Slekstreet for familien er vist i figur 2. Våre pasienter har to friske brødre med fødselsvekt (FV) henholdsvis 4,2 og 4,4 kg. Foruten sine fire nålevende barn, hadde moren to spontane aborter og et barn som ble født etter 29 ukers svangerskap og som døde som nyfødt (FV 1320 g). Fars og mors høyde er henholdsvis 186 cm og 176 cm. Far døde 68 år gammel av multiple myelomer.

### Pasient 1

Hun ble født i 1961 mens familien bodde i Sverige. Hun var seks uker prematur (FV 3.950 gram, L 50 cm, HO 35,5 cm) og lå som nyfødt på Vesterås sjukehus med lett asfyksi. Hun hadde følgende dysmorfe trekk: Hyperteleorisme, epikantus, dysplastiske ytre ører, lett pterygium colli, korte ekstremiteter og brede fingrer. Hun kastet opp og tok maten dårlig og ble holdt i sykehuset i tre uker. Hun viste forsinket utvikling og ved fire måneders alder kunne hun knapt reise hodet fra liggende stilling. Fem måneder gammel ble hun igjen hospitalisert med vedvarende brekninger. Man bemerket da en økt pigmentering i huden. Dette reiste mistanke om binyrebark-insuffisiens, noe som ble avkreftet ved hormonanalyser. Hun hadde en kardial bilyd, og EKG viste høyre ventrikkelhypertrofi. Det var normal oftalmoskopi og det var normalt skjelett ved røntgenundersøkelse. Kromosomanalyse viste normal kvinnelig karyotype 46, XX. Ett år gammel viste hun markert mental og motorisk forsinkelse. Hun hadde hatt hyppige øvre luftveisinfeksjoner. Ved undersøkelsen hadde hun lett økt behåring og kyfose i thoracalcolumna. Det ble bemerket lett hypertrofi av labia majora. Hun hadde nystagmus og noe hest skrik. Der var ingen korneafor dunklinger. EEG viste langsom bakgrunnsaktivitet. Aminosyrescreening av urinen var normal. Serum kolesterol var 7,3 mmol/liter. Samlet ga funnene en viss mistanke om Hurlers sykdom, noe som ble avkreftet ved enzymanalyser (se pasient 2). Ved to års alder kunne hun stå med støtte, og hun kunne si noen få ord. Hun hadde bilateral plattfot. Det ble

bemerket hypertrofi av clitoris. Hun hadde en kardial bilyd, men der var ingen holdepunkter for hjerteforstørrelse. Serumkolesterol var 10,8 mmol/liter. Ved fem års alder hadde hun en markert myopi og hudforandringer som kunne minne om *acanthosis nigricans*. Hun var operert for en ovarial cyste og hun hadde også hatt urinkonkrementer inneholdende calciumoxalat, calciumfosfat og urinsyre. Seksten år gammel brakk hun lårhalsen etter et fall. Hun hadde menarche 19 år gammel. Tretti år gammel var hun i en institusjon for mentalt tilbakestående. Tretti-ni år gammel var



Figur 3

Pasient 1, 31 år gammel. Merk kruset hår, økt pigmentering (*acanthosis nigricans*), og faciale papillomer



Figur 4

Bemerk den løse huden i håndflaten hos pasient 1.

hennes høyde 153 cm, med vekt 58 kg. Fire asymptomatiske og lavgradige, papillære blærekarzinomer ble fjernet da hun var 44 år gammel. Førti-åtte år gammel har hun tynt hodehår og intet kroppshår. Hun har tallrike papillomatøse vorter i ansiktet (Figur 3). Histologisk undersøkelse av en av disse har vist hyperkeratose, men ikke malignitet. Det er løs hud på hender og føtter (Figur 4). Hun bor sammen med sin søster i egen leilighet. Hun angis å ha god hukommelse. Hun har en varm og sosial personlighet, om ikke så utpreget som sin søster.

#### Pasient 2

Hun var født i 1976, til termin etter et normalt svangerskap (FV 4.800 gram, L 55 cm, HO 36 cm). Hun hadde dysmorfe ansiktstrekk med innsunken neserot, lavtsittende ører, prominent antihelix og antimongoloid øyestilling. Det ble også bemerket en høy gane og hender med firefingerfure. Under de første leveukene hadde barnet hyppige brekninger og tok maten dårlig. Hun var hypoton med forsinket motorisk utvikling. Ved fire måneders alder ble det konstatert en forstørret lever og en bilyd over hjertet. Det ble utført hjertekateterisering som viste obstruktiv kardiomyopati. På dette tidspunkt var følgende prøver normale: Hemoglobin, hvite blodlegemer, urinundersøkelse, T3, T4, TSH og cortisoløkning etter stimulering med ACTH, aminosyrescreening av urin, turbiditetstest for mucopolysakkarider i urinen, og prøve på reduserende substans i urinen. Det var også normalt røntgen kranium og normalt røntgen av hender og bekken. Likeledes var det et normalt EEG og kromosomanalyse viste normal kvinnelig karyotype. Ettersom barnet vokste opp, bemerket moren en spesiell kroppslukt og noe økt pigmentering i huden. Da hun var sju år gammel ble det tatt fibroblaster til undersøkelse og disse viste negativt funn med henblikk på følgende tilstander: Mucopolysakkaridose 1, 2, 3, 6 og 7, multippel sulfatidose, metakromatisk leukodystrofi, fucosidose, mannosidose, GM1 og GM2 gangliosidose, mucopolidose 2 og 3. Disse analysene (utført i Lund, Sverige) ga negative funn også hos hennes søster. Det ble bemerket en lett økt urinutskillelse av glycin og tyrosin. Elektronmikroskopi av leverbiopsi viste økt fettinnhold. Serumkolesterol og triglyserider var normale. Hun hadde epileptiske anfall behandlet med karbamazepin. Da hun var ni år gammel viste CT lett cerebral atrofi. Hun hadde på dette tidspunkt norm-

alt fasteinsulin i serum og likeledes normal serumammoniakk. Hun hadde en lett metabolsk acidose fra tid til annen, men der var ingen tegn til organisk aciduri (dr Sweetman, La Jolla). Gjennom årene har hennes hjertesykdom vist tilbakegang med normalisering av venstre ventrikelhypertrofi. Hennes hudpigmentering har økt og har tatt preg av *acanthosis nigricans*. Hun er mentalt tilbakestående, men bor sammen med sin søster i egen leilighet. Hun har en vanskelig epilepsi og et abnormt EEG. Cerebralt MR har vist forkalkninger i hippocampus. Hun angis å ha god hukommelse. Hun har en utpreget varm og hjertelig væremåte. Hennes slutt-høyde er 157 cm (Figur 5).



Figur 5

Bildet illustrerer den betydelige vekstretardasjon hos pasient 2 sammenliknet med sin mor.

## Molekylærgenetiske undersøkelser

Etter påvisningen av HRAS-mutasjoner hos pasienter med Costello syndrom (4, 5), var det naturlig å undersøke dette genet hos de to søstrene. I DNA fra pasient 1 ble det i HRAS ekson 2 påvist en heterozygot nukleotidsubstitusjon, 35G>C. Denne substitusjonen forandrer aminosyren i posisjon 12 fra glycin til alanin (G12A). G12A-substitusjonen endrer proteinets fosfatbinding og predikerer en nedsettelse av RAS GTPase-aktivitet-

en. Mutasjonen ble funnet i det paternelle HRAS-allelet. Den var ikke tilstede verken hos foreldrene eller brødrene, og måtte derfor være en *de novo* mutasjon. Mutasjonen er tidligere beskrevet hos CS-pasienter (6) og har også vært sett som en somatisk mutasjon ved kreft (7), men har etter det vi vet ikke vært rapportert ved blærecarcinom.

Overraskende nok ble denne HRAS-mutasjonen ikke funnet hos pasient 2. I stedet ble det hos denne pasienten påvist en 466T>C nukleotidsubstitusjon i ekson 4B av KRAS-genet. Mutasjoner i dette genet er bl.a. funnet ved CFC-syndrom (8, 9). Den nevnte nukleotidsubstitusjonen fører til endring av fenyylalanin til leucin i aminosyreposisjon 156 (F156L). Heller ikke denne mutasjonen ble påvist hos foreldrene, og antas derfor også å være oppstått *de novo*. Kimcelle-opprinnelsen kunne derimot ikke fastslås. Funksjonelle analyser (Kevin Shannon, UCSF) viste at F156L KRAS resulterte i økt mengde av fosforylert MEK i COS-7 celler.

## Diskusjon

### *Arvegang og molekylærgenetiske undersøkelser*

Det likeartede, men ikke identiske kliniske bilde hos våre pasienter ble først oppfattet som uttrykk for samme tilgrunnliggende sykdom. Forskjellen mellom de to pasientene kunne i utgangspunktet tilskrives en variabel ekspressivitet av samme genetiske defekt. Med friske foreldre, et barn med tidlig død, og to aborter var det mest nærliggende å anta recessiv arv. Dessuten var det normal kromosomanalyse og normal komparativ genomisk hybridisering. På denne bakgrunn var påvisningen av to forskjellige *de novo* RAS-mutasjoner høyst uventet. Det er to mulige forklaringer på et slikt genetisk sammen treff: 1) Vi står overfor et tilfeldig og høyst usannsynlig sammen treff, 2) det foreligger i denne familien en spesielt høy mutagenisitet i MAPK-systemet. De to abortene samt et barn med tidlig død kunne støtte alternativ 2), under antakelse av letale mutasjoner. Pasientenes far døde av multiple myelomer, men det var ingen opphoping av kreft eller annen kronisk sykdom i familien. Heller ikke var det holdepunkter for spesiell strålebelastning eller påvirkning av kjemiske stoffer hos foreldrene. Ved dominante tilstander med *de novo* mutasjoner er det som oftest det paternelle allelet som er affisert, og det er kjent at hyppigheten av

kimcellemutasjoner øker med fars alder (10). Men fars alder ved de sju konsepsjonene hadde en helt ordinær variasjon, fra 21 til 39 år. Hos pasient 1 kunne vi fastslå den paternelle opprinnelse av HRAS-mutasjonen, mens KRAS-mutasjonens opprinnelse ikke kunne fastslås. Man kan tenke seg at RAS-mutasjoner er relativt vanlige i spermatogenesisen, men at de blir fjernet ved kontrollmekanismer i cellesyklus. Svikt i et kritisk kontrollpunkt kan da gi økt prevalens av slike mutasjoner. En annen mulighet er at muterte kimceller har en selektiv fordel i utviklingen. Eksempel på dette har man ved defekter i genet for fibroblast vekstfaktor receptor 2 (FGFR2) (11, 12).

Konklusjonen blir at det ikke har vært mulig å påvise noen sammenheng mellom de to mutasjonene. Det er mulig at framtidig forskning kan belyse det eiendommelige sammen treff av to RAS-mutasjonene som her er observert.

### *Kliniske observasjoner*

Det kliniske bilde hos våre pasienter var forenlig med Costello syndrom (CS), først beskrevet i et sammendrag i New Zealand Medical Journal i 1971 (13) og deretter i en artikkel i 1977 (14). Men det er ikke noe skarpt klinisk skille mellom CS og "cerebro-facial-cutaneous syndrome" (CFC), som beskrevet av Reynolds og medarbeidere (15). CFC er på sin side uskarpt avgrenset overfor Noonan syndrom. Den kliniske forskjellen mellom våre to pasienter har tiltatt med årene, og pasient 2 har utmerket seg med kardiomyopati og en alvorlig epilepsi. Selv om forskjellen mellom de to kunne ha passert som varierende intra-familier fenotype, ble vi etter at den molekylære diagnostikken forelå, stående med at pasient 1 har CS, mens pasient 2 har CFC.

Epilepsien hos pasient 2 har gjennom mange år representert et terapeutisk problem som vi ikke skal drøfte nærmere her. Som ledd i epilepsiiutredningen ble hun undersøkt med cerebral MR, med påvisning av hippocampus-sklerose. Dette er et interessant funn fordi MAPK-aktivering er vist å inngå i den synaptiske transmisjon i hippocampus (16). Dysfunksjon av RAS/MAPK-signalveien kan være relevant for både epilepsi og mental retardasjon ved CFC-syndromet.

RAS-mutasjoner fører til permanent aktivering RAS/MAPK-signalveien. Dette kan forklare at somatiske RAS-mutasjoner kan gi uhemmet cellevekst og kreftutvikling. Funnene hos våre

Tabell 1

Kliniske funn og laboratoriedata hos to søstre med Costello og CFC-syndrom

Funn	Pasient 1 Costello syndrom	Pasient 2 CFC-syndrom
<b>Vekst og utvikling</b>		
Fødselsvekt > 90 perc	+	+
Ernæringsproblemer	+	+
Psykomotorisk retardasjon	+	+
Lav sluthøyde	+	+
<b>Dysmorfe trekk/utseende</b>		
Grove ansiktstrekk	++	+
Hypertelorisme	+	+
Lavtsittende ører	+	+
Løs hud	++	+
Dysmorfe negler	+	+
Hyperkeratose	+	+
Kruset hår	++	-
Kutane papillomer	++	-
Acanthosis nigricans	++	+
<b>Organdysfunksjon</b>		
Kardiomyopati	(+)	+
Epilepsi	-	+
Hippokampussklerose	iu	+
Nystagmus	+	-
Myopi, høygradig	+	-

+, til stede; ++, markert; -, ikke tilstede; iu, ikke undersøkt

pasienter, med høy fødselsvekt og kardiomyopati, særlig markert hos pasient 2, kan henge sammen med aktivering av RAS/MAPK-systemet. Vekststimuleringen må ha særlig gjort seg gjeldende prenatalt. Hos pasient 1 normaliserte hjertefunnene seg i første leveår. Hos pasient 2 normaliserte kardiomyopatien seg gradvis under oppveksten, og hun hadde normal tykkelse av myokard 15 år gammel. Begge pasienter endte opp med lav sluthøyde. Disse observasjonene tyder på at RAS-aktiveringen hos denne type pasienter avtar eller blir borte med årene. Uviklingsforstyrrelsene må også antas å henge sammen med RAS-mutasjonene, antakelig med påvirkning særlig i svangerskapets første trimester som er den kritiske periode med hensyn til utvikling av misdannelser. Men det er i dag ikke mulig å danne seg noe klart bilde av hvordan RAS-mutasjoner leder til komplekse sykdomsbilder med multiorgan- affeksjon.

Multiorgan-affeksjonen understrekes av at begge pasientene i tillegg til kliniske funn som antas å være spesifikke for henholdsvis CS og CFC-syndrom, hadde funn som tydet på metabolsk-endokrine funksjonsforstyrrelser. Pasient 1 hadde som spedbarn hypertrofi av clitoris og labia majora, hun hadde urinkonkrementer, ovarialcyste, forsinket menarche og forbigående hyperinsulinisme og hyperkolesterolemi. Pasient 2 hadde økt fettinnhold i leveren og varierende, lett metabolsk acidose. Det foreligger en oversikt over endokrine funn ved utviklingsforstyrrelser (17). Ved CS er det beskrevet partiell veksthormonmangel, kortisolmangel og hypoglykemi (18), og spesielt hyperinsulinisme (19). Hyperinsulinismen skyldes antakelig hyperplasi av de Langerhanske øyer som et ledd i en prenatal organomegali.

#### *Kreftutvikling. Terapeutiske aspekter*

Somatiske, aktiverende mutasjoner i RAS-protein-

ene er angitt å forekomme ved 30-50 % av all kreft hos menneske (20). *KRAS* mutasjoner finnes hyppig ved kreft i pankreas, galleveier, colon og rectum. *HRAS*-mutasjoner finnes ved blærekreft og melanomer. Det er beskrevet flere kreftformer ved CS, med rhabdomyosarkom som det mest vanlige (21). Men blærecarcinom, som hos pasient 1, er også rapportert. Videre er kreft også beskrevet ved CFC-syndrom, men sjeldnere enn ved CS.

På bakgrunn av den hyppige forekomst av somatiske RAS-mutasjoner ved kreft, har man tatt i bruk kjemisk hemning av det aktivererte RAS/MAPK-signalsystem (22). Det provokative spørsmål reiser seg om slike kreftmedikamenter kan brukes til behandling av fødselsdefekter. Det er utviklet en musemodell for Apert syndrom (23), hvor avkommet dør i de første leveuker med kraniofaciale symptomer. Det er rapportert at injeksjon av en spesifikk signalhemmer på den gravide moren gjør at avkommet overlever, vokser opp og har kunnet reproducere seg. Mulighetene for slik behandling i humanmedisinen er ikke særlig gode. Hos mennesker dreier det seg ofte om *de novo* mutasjoner som er vanskelig å oppdage prenatalt. Intrauterin medikamentell behandling er teknisk komplisert, og medikamentelle bivirkninger vil alltid være et problem.

Vår historie understreker betydningen av langtidsobservasjon ved kroniske sykdommer. Den medisinske utvikling bringer med seg nye diagnostiske muligheter. Om ikke dette får terapeutiske konsekvenser, vil en eksakt diagnose kunne sette punktum for en langvarig prosess med diagnostiske frustrasjoner og uklarhet med hensyn til arvegang.

#### *Epilog: Om Nosologi og bruk av eponymer*

Utviklingen av molekylær diagnostikk reiser viktige spørsmål vedrørende sykdomsklassifisering (nosologi) og bruk av eponymer (personers navn knyttet til en sykdomstilstand). Costello syndrom er et eponym, mens CFC-syndrom er en deskriptiv betegnelse (forkortet). I tillegg til eponymer og deskriptive betegnelser har man nå fått molekylære diagnoser. Så hva skal man velge? Ta som eksempel et tilfelle som klinisk har cerebrale, kutane og kardiaale manifestasjoner. Man velger å kalle det et CFC-syndrom. Men så viser den molekylære diagnostikken en *HRAS*-mutasjon. Man vil da antakelig skifte til betegnelsen CS. Men da legger man de molekylære funn til grunn, og ser bort fra sin egen kliniske vurdering. Det man

egentlig sier, er at CS er en nosologisk enhet, noe som er vanskelig å hevde uten en klarlagt etiologi og patogenese. Situasjonen er særlig komplisert når det gjelder Noonan syndrom (se artikkel i dette nummer av Ped Endokrinologi), som er satt i forbindelse med mutasjoner i fem forskjellige gener. Noonan syndrom er verken klinisk eller molekylær-genetisk entydig avgrenset overfor CFC-syndromet. I den molekylære tid kan eponymene bli forvirrende heller enn avklarende. En framtidig løsning kunne være å basere diagnostikken på molekylær-genetiske funn kombinert med en kortfattet og konsis klinisk beskrivelse, men eponymene er vel innarbeidet og lar seg ikke lett fjerne.

## Referanser

1. Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A (Eds). *Inborn Errors of Development*, 2nd Edition, New York 2008, Oxford University Press.
2. Søvik O. Siblings with mental retardation, cardiomyopathy, dysmorphic features, increased skin pigmentation, and a peculiar odor. *Proceedings of the 30<sup>th</sup> Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, Leuven, Belgium, 8<sup>th</sup>-11<sup>th</sup> Sept 1992, Abstract Book p.237.
3. Søvik O, Schubbert S, Houge G, Steine SJ, Norgård G, Engelsen B, Njølstad PR, Shannon K, Molven A. De novo *HRAS* and *KRAS* mutations in two siblings with short stature and neuro-cardio-facio-cutaneous features. *J Med Genet*. 2007;44:e84.
4. Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Tanaka Y, Filocamo M, Kato K, Suzuki Y, Kure S, Matsubara Y. Germline mutations in *HRAS* proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 2005;37:1038-40.
5. Gripp KW, Lin AE, Stabley DL, Nicholson L, Scott CI Jr, Doyle D, Aoki Y, Matsubara Y, Zackai EH, Lapunzina P, Gonzalez-Meneses A, Holbrook J, Agresta CA, Gonzalez IL, Sol-Church K. *HRAS* mutation analysis in Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2006;140:1-7.
6. Kerr B, Delrue MA, Sigaudy S, Perveen R, Marche M, Burgelin I, Stef M, Tang B, Eden OB, O'Sullivan J, De Sandre-Giovannoli A, Reardon W, Brewer C, Bennett C, Quarell O, M'Cann E, Donnai D, Stewart F, Hennekam R, Cavé H,

- Verloes A, Philip N, Lacombe D, Levy N, Arveiler B, Black G. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: HRAS mutation analysis in 43 cases. *J Med Genet* 2006;43:401-5.
7. Suarez HG, du Villard JA, Severino M, Caillou B, Schlumberger M, Tubiana M, Parmentier C, Monier R. Presence of mutations in all three ras genes in human thyroid tumors. *Oncogene* 1990;5:565-70.
  8. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Hennekam RC, Gillissen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kavamura MI, Kurosawa K, Ohashi H, Wilson L, Heron D, Bonneau D, Corona G, Kaname T, Naritomi K, Baumann C, Matsumoto N, Kato K, Kure S, Matsubara Y. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet* 2006;38:294-6.
  9. Rodriguez-Viciana P, Tetsu O, Tidyman WE, Estep AL, Conger BA, Cruz MS, McCormick F, Rauen KA. Germline mutations in genes within the MAPK pathway cause cardio-facio-cutaneous syndrome. *Science* 2006;311:1287-90.
  10. Crow JF. The origins, patterns and implications of human spontaneous mutations. *Nat Rev Genet* 2000;1:40-7.
  11. Gorieli A, McVean GA, Røjmyr M, Ingemarsson B, Wilkie AO. Evidence for selective advantage of pathogenic FGFR2 mutations in the male germ line. *Science* 2003;301:643-6.
  12. Glaser RL, Broman KW, Schulman RL, Eskenazi B, Wyrobek AJ, Jabs EW. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm. *Am J Hum Genet* 2003;73:939-47.
  13. Costello JM. A new syndrome (abstract). *NZ Med J* 1971;74:397.
  14. Costello JM. A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata. *Aust Paediatr J* 1977;13:114-8.
  15. Reynolds JF, Neri G, Herrmann JP, Blumberg B, Coldwell JG, Miles PV, Opitz JM. New multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome with cardio-facio-cutaneous involvement-the CFC syndrome. *Am J Med Genet* 1986;25:413-27.
  16. English JD, Sweatt JD. A requirement for the mitogen-activated protein kinase cascade in hippocampal long term potentiation. *J Biol Chem* 1997;272:19103-6.
  17. Cappa M, Maghnie M, Loche S, Bottazzo GF (eds). *Endocrine Involvement in Developmental Syndromes*. Endocr Dev Basel, Karger, 2009, vol 14, pp. 95-113.
  18. Gregersen N, Viljoen D. Costello syndrome with growth hormone deficiency and hypoglycemi: A new report and review of the endocrine associations. *Am J Med Genet* 2004;129A:171-5.
  19. Kapoor RR, James C, Hussain K. Hyperinsulinism in Developmental Syndromes. In: Cappa M, Maghnie M, Loche S, Bottazzo GF (eds). *Endocrine Involvement in Developmental Syndromes*. Endocr Dev Basel, Karger, 2009, vol 14, pp. 95-113.
  20. Denayer E, de Ravel T, Legius E. Clinical and molecular aspects of RAS related disorders. *J Med Genet* 2008;45:695-703.
  21. Hennekam RCM. Costello syndrome: An overview. *Am J Hum Genet* 2003;117C:42-8.
  22. Ree AH, Bratland Å, Dueland S. Molekylært rettet behandling av kolorektal cancer. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008;128:190-3.
  23. Shukla V, Coumoul X, Wang RH, Kim HS, Deng CX. RNA interference and inhibition of MEK-ERK signaling prevent abnormal skeletal phenotypes in a mouse model of craniosynostosis. *Nat Genet* 2007;39:1145-50.

## Acknowledgement

Vi takker pasientene og deres mor for positivt samarbeid og erfaringsutveksling gjennom mange år. Vi takker også de kolleger som på forskjellig vis har hatt med pasientene å gjøre: Gunnar Rosland, Gunnar Norgård, Bernt Engelsen og Gunnar Houge. Takk også til RC Hennekam, London, som hos våre pasienter først foreslo diagnosen Costello syndrom. Vi takker også våre amerikanske samarbeidspartnere, Kevin Shannon og Suzanne Schubert ved Department of Pediatrics, UCSF, USA.