

Komplekse kraniofaciale synostoser

Sammendrag

Bakgrunn. Komplekse kraniofaciale synostoser er en gruppe sjeldne genetiske lidelser kjennetegnet ved prematur lukking av suturene i hode- og ansiktsskjelettet samt i varierende grad affeksjon av ekstremitetene.

Materiale og metode. På grunnlag av tilgjengelig litteratur presenteres en oversikt.

Resultater. Utseendemessig har de komplekse kraniofaciale synostosene mange likhetstrekk. Synostose av skalletakets suturer medfører hodeformsavvik. Formen avhenger av hvilke suturer som er involvert og i hvilken rekkefølge, samt det tidspunkt sømmene lukkes. Synostoser av suturene i skallebasis og ansiktsskjelettet medfører grunne orbitahuler, exophthalmus, hypertelorisme, tilbakeliggende mellomansikt og underbitt.

Fortolkning. Presis diagnostikk av komplekse kraniofaciale synostoser kan være vanskelig på et rent klinisk grunnlag. Flere av de hyppigst forekommende variantene skyldes mutasjoner i gener som koder for fibroblastvekstfaktorreseptorer (FGFR). Ved mistanke om kompleks kraniofacial synostose bør barnet henvises til genetisk diagnostikk.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Torstein R. Meling*

torsteinmeling@mailcity.com
Nevrokirurgisk avdeling

Karen Helene Ørstavik Arvid Heiberg

Avdeling for medisinsk genetikk
Rikshospitalet
0027 Oslo

* Nåværende adresse:

Department of Neurosurgery
Frenchay Hospital
Frenchay Park Road
Bristol BS16 1LE
United Kingdom

Kraniosynostose, dvs. prematur lukking av skallens sømmer, opptrer hos omkring 30–50 per 100 000 levendefødte (1). Mens de fleste tilfellene skyldes for tidlig lukking av én eller flere av skallens sømmer, såkalte enkle synostoser, finner man hos omkring 10% komplekse kraniofaciale syndromer hvor også mellomansiktets vekst er affisert (1). Disse pasientgruppene krever høyt spesialiserte tjenester både når det gjelder diagnostikk og behandling.

Embryologi

Hodeskallen utvikles fra mesoderm som omgir hjerneanlegget tidlig i fosterlivet. Beinanleggene er forbundet av bindevevsbroer (suturer). Hodeskallens pre- og postnatale vekst foregår i rette vinkler ut fra suturene, med derpå følgende økning av kranieknoklenes areal og nevrokranietets omfang. Den postnatale veksten er stor, idet nevrokraniet skal fordoble sitt volum i løpet av de første sju månedene etter fødsel for å tilpasse seg hjernens vekst.

Etiologi

Ved kraniosynostose lukkes en eller flere suturer prematurt in utero eller etter fødsel. Flere av de hyppigst forekommende komplekse kraniofaciale synostosene skyldes mutasjoner i gener som koder for fibroblastvekstfaktorreseptorer (FGFR) (tab 1). Man kjenner i dag til fire slike reseptorer. Under embryogenesen uttrykkes FGFR1 og FGFR2 samtidig i mesenkymalt vev hvor det skjer intramembranøs ossifikasjon (2). FGFR1 og FGFR2 uttrykkes dessuten distalt i ekstremitetsanleggene og spiller en viktig rolle i initieringen av ekstremitetsutvikling hos virveldyr.

Alle kjente mutasjoner i FGFR tillater tidlig embryogenese, men interfererer med senere fosterutvikling. FGFR-mutasjoner kan medføre en rekke forskjellige medfødte, autosomt dominant arvelige kraniofaciale syndromer, så vel som syndromer med abnorm vekst og utvikling av skjelettet (3).

De fleste mutasjoner finnes på FGFR2-genet, men det er også flere på FGFR3-genet og én på FGFR1-genet. Genet for FGFR4 uttrykkes i mange vev under embryogenesen, men det er ikke påvist mutasjon i dette genet hos pasienter med kraniofaciale syndromer eller kondrodysplasi.

Generelle kjennetrek

Synostose av skalletakets suturer medfører hodeformsavvik. Hodeformen avhenger av hvilke suturer som er involvert og i hvilken

rekkefølge suturene lukker seg. I de mest uttalte tilfellene er alle suturene lukket (kløverbladskalle). Det vanligste er for tidlig lukking av koronalsømmen, noe som medfører en kort, høy og bred hodeform, såkalt turribrakyekefali.

For tidlig lukking av sømmene i skallebasis medfører at også denne er kort og bred. Videre påvirkes orbitahulene, slik at disse er grunne og ofte står uvanlig langt fra hverandre (hypertelorisme). Den betydelige exophthalmus som oppstår, medfører økt risiko for traumer mot øynene. I uttalte tilfeller klarer ikke pasienten å lukke øynene, noe som gir residiverende keratitt og fare for synstap. I ekstreme tilfeller kan øyeeplet luksere ut av orbitahulene.

I tillegg er mellomansiktet lite utviklet og tilbakeliggende. Ansiktsprofilen blir konkav og pasientene har underbitt. Videre finnes alvorlige malokklusjoner. Munnen er åpen i hvileposisjon og de fleste er obligatoriske munnpuistere.

Mellomansiktet er underutviklet i alle tre plan, noe som gir svært trange forhold i nesekaviteten og nesesevelgrommet. Kompromitterte plassforhold gir en økt risiko for residiverende serøs otitt og konduktivt hørselstap. Pasientene har hyppig luftveisproblemer, som kronisk nesetetthet, støyende pusting, besværigheter ved mating, snorking, hypopige søvnavbrudd og søvnapné. Ofte trenger



Hovedbudskap

- Komplekse kraniofaciale synostoser er sjeldne genetiske tilstander kjennetegnet ved prematur lukking av suturene i hode- og ansiktsskjelettet
- Fenotypiske trekk som hodeformsavvik, hypertelorisme, exophthalmus, underutviklet mellomansikt og prognat ses i variende grad, og presis diagnostikk kan være vanskelig på et rent klinisk grunnlag
- Flere av de hyppigst forekommende variantene skyldes mutasjoner i gener som koder for fibroblastvekstfaktorreseptorer (FGFR)
- Pasienter med mistenkt kompleks kraniofacial synostose bør henvises til Rikshospitalets kraniofacialteam for videre genetisk diagnostikk og veiledning

Tabell 1 Karakteristika ved de vanligste komplekse kraniofaciale synostoser

Syndrom	Apert	Crouzon	Pfeiffer	Sæthre-Chatzen	Muenke
Forekomst	1,5 per 100 000 levendefødte	1,6 per 100 000 levendefødte	1 per 100 000 levendefødte	1,1 per 100 000 levendefødte	Trolig 2–3 per 100 000 levendefødte
Mutasjoner	FGFR2 kromosom 10	FGFR2 kromosom 10	FGFR1 kromosom 8 og FGFR2 kromosom 10	TWIST kromosom 7	FGFR2 kromosom 10
Arvegang	Autosomalt dominant med variabel ekspresjon Nesten alle er nye mutasjoner	Autosomalt dominant med variabel ekspresjon. Omkring halvparten nye mutasjoner	Autosomalt dominant med komplett penetrans, men variabel ekspresjon Som regel nye mutasjoner	Autosomalt dominant, høy penetrans, meget variabel ekspresjon	Autosomalt dominant
Karakter	Kompleks kraniofacial synostose, ofte med betydelig affeksjon av mellomansiktsskjelettet og alvorlige syndaktylier	Progredierende, kompleks kraniofacial synostose Debut første leveår og komplett synostose ved 2–3 års alder	Kompleks kraniofacial synostose med brede og mediant devierende tommer og stortær Tre alvorlighetsgrader	Kompleks kraniofacial synostose med variabel debut og alvorlighetsgrad ledsaget av lavt hårfeste og ptose	Kompleks kraniofacial synostose med svært variabel alvorlighetsgrad
Kraniosynostosegrad	Alvorlig	Moderat til alvorlig	Mild til alvorlig	Kraniosynostose hos 2 av 3 Oftest mild	Mild til moderat 20 % ingen
Suturer involvert	Multiple, nesten alltid sutura coronalis og metopica Skallebasissynkondrose	Multiple, nesten alltid sutura coronaria Skallebasissynkondrose	Multiple, nesten alltid sutura coronaria Skallebasissynkondrose	Multiple Oftest unilateral koronalsynostose Av og til skallebasissynkondrose	Oftest bilateral koronalsynostose
Nevrokraniet og skallebasis	Typisk kort, bredt og meget høyt calvarium (turribrakyekefali) Høy og steil panne, flatt bakhode Meget stor fremre fontanel	Kort og bredt calvarium (brakyekefali) Høy og steil panne Flatt bakhode Redusert hodeomkrets	Turribrakyekefali Kløverbladskalle ved type 2	Typisk asymmetrisk og kort calvarium, Høy og steil panne, liten hodeomkrets, store fontaneller	Asymmetrisk skalle ved unilateral (plagiokefali), brakyekefali ved bilateral synostose
Viscero-kraniet	Grunne orbitae Mellomansiktshypoplasi og maksillær retrusjon	Grunne orbitae Mellomansiktshypoplasi og maksillær retrusjon	Grunne orbitae Underutviklet mellomansikt og maksillær retrusjon	Mellomansiktshypoplasi og maksillær retrusjon Asymmetrisk	Mellomansiktshypoplasi og maksillær retrusjon
Ansikt	Flat, tidvis konkav ansiktsprofil Antimongoloid øyespalte Hypertelorisme Exophthalmus Strabisme Lavtsittende ører Ofte neseseptumdeviasjon Trang nasopharynx Høy og smal gane	Flat, tidvis konkav ansiktsprofil Antimongoloid øyespalte Hypertelorisme Betydelig exophthalmus Strabisme Kan ha lavtsittende ører Ofte neseseptumdeviasjon Trang nasopharynx Høy og smal gane	Flat ansiktsprofil Antimongoloid øyespalte Hypertelorisme Mild til ekstrem grad av exophthalmus Lavtsittende ører Trang nasopharynx ved de alvorlige typene Høy og smal gane	Lavt hårfeste Ptose Flat ansiktsprofil Ofte asymmetrier Kan ha antimongoloid øyespalte Dystopia canthorum Hypertelorisme Lavtsittende ører Ofte neseseptumdeviasjon Høy og smal gane	I varierende grad flat ansiktsprofil og ansiktsasymmetrier Varierende grad av exophthalmus og hypertelorisme Kan ha høy og smal gane
Hender	Komplett og symmetrisk syndaktyli 3 alvorlighetsgrader	Normale	Variabel braktydaktyli	Partiell kutan syndaktyli mellom 2. og 3. finger Braktydaktyli	± fusjon av metakarper
Tommelfinger	± fusjonert med de andre fingrene	Normale	Bred og mediant devierende tommel	Normale	Normale
Føtter	Komplett og symmetrisk syndaktyli	Normale	Variabel braktydaktyli	Partiell kutan syndaktyli mellom 3. og 4. tå Braktydaktyli	± fusjon av metatarser
Stortær	± fusjonert med de andre tærne	Normale	Bred og mediant devierende stortå	Normale	Normale
Intelligens	Varierende grad av mental retardasjon	Ofte normal hos 8 av 10 ved tidlig behandling	Ofte normal ved type 1 Ofte retardasjon ved type 2 og 3	Ofte normal til lett mental retardasjon	Oftest normal
Ledsagende anomalier	Hjertefeil hos 1 av 10 Urogenitale feil hos 1 av 10 Ventrikulomegali uten forhøyet intrakranielt trykk Hyppig residiverende otitter og mildt til moderat konduktivt hørselstap Uttalt akne	1 av 3 shunttrengende hydrocephalus 7 av 10 Chiari-malformasjon Hyppig residiverende otitter og mildt til moderat konduktivt hørselstap	Hyppig residiverende otitter og mildt til moderat konduktivt hørselstap 2 av 3 har ankylose i albueleddet	Hyppig residiverende otitter og mildt til moderat konduktivt hørselstap	Hyppig residiverende otitter og mildt til moderat konduktivt hørselstap



Figur 1 Aperts syndrom. Merk betydelig kraniofacialt avvik pga. synostoser i hode- og ansiktsskjelettet, noe som bl.a. gir hodeformsavvik, underutviklet mellomansikt med utstående øyne, trange forhold i øvre luftveier og obligatorisk munnpusting samt lavtstående ører. Tillatelse til å bruke bildene er gitt skriftlig av pasientenes foresatte

de trakeostomi i meget tidlig alder for å unngå alvorlige episoder med hypoksi og skader på sentralnervesystemet sekundært til dette. Puste- og søvnbesvær er ofte årsak til tidlig død.

Aperts syndrom

Aperts syndrom, også kalt akrocefalosyndaktyli, skyldes en mutasjon i FGR2-genet på kromosom 10 (4). Arvegangen er autosomt



Figur 2 Aperts syndrom. Merk alvorlig sammenvoksning av andre til femte finger (syndaktyli)

dominant. Nær samtlige tilfeller er sporadiske, da de affiserte svært sjelden får avkom. Forekomsten er omkring 1,5 per 100 000 nyfødte (1).

Aperts syndrom har de alvorligste kraniofaciale misdannelsene og omfatter skalletaket, skallebasis og ansiktsskjelettet (5) (tab 1).

Ved fødselen er det alltid koronalsynostose. I pannen er det en svær midtlinjedefekt (fig 1) som klinisk arter seg som en forstørret fremre fontanell. Skallebasis er betydelig kortere og bredere enn normalt. Kilebeinsvingene er fremskutte, hvilket bidrar til å redusere orbitavolumet.

Hodeskallen vokser primært i høyden og gir turribrakyecefali og et karakteristisk flatt bakhode.

Orbitahulene er antimongoloid vinklet og pasientene har exophthalmus og hypertelorisme. Øyemotilitetsforstyrrelser er vanlig. Blikket følger gjerne et V-mønster, dvs. esofori ved blikk nedover og divergens ved blikk oppover. Videre finnes ofte refraksjoneringsfeil (5).

Nesen er meget kort og disproporsjonalt bred. Neseroten er nedtrykt og nesetippen er gjerne kuleformet.

Aperts syndrom er assosiert med flere misdannelser i sentralnervesystemet. De viktigste er megalencefali (abnormt stor hjerne) og en ikke-progredierende ventrikulomegali (6) som meget ofte mistolkes som hydrocephalus. Videre finner man ikke sjelden corpus callosum-agenesi og septum pellucidum-anomalier (5).

Over 50 % av personer med Aperts syndrom er psykisk utviklingshemmet (IQ under 70), de fleste av disse i lett grad (7).

Det foreligger alvorlige misdannelser av hender og føtter. Typisk ses sammenvoksninger (beinet syndaktyli) av andre, tredje og fjerde daktyl (fig 2). Alvorlighetsgraden av syndaktyli korrelerer med de kraniofaciale misdannelsene. Vanligvis utføres en flertrinnsprosedyre i løpet av de første leveårene for å frigjøre de sammenvokste fingrene, men hendene blir aldri fullgode.

Progredierende fusjonering av fotrotsknoklene gjør at bevegelser i ankel og fot blir stadig mer hindret. Behovet for kirurgisk behandling er individuelt, men tiltar generelt med alderen.

Fusjoner i cervikalcolumna forekommer i ca. 75 % av tilfellene. Videre finnes ofte traktbryst, skoliose og lordose. Hos de fleste pasientene finner man progredierende bevegelsesbegrensninger i flere ledd, bl.a. skulder, albue, hofte og kne. Et annet særtrekk ved Aperts syndrom er kort humerus og femur. Anatomisk sett er kort femurlengde hovedårsaken til at slutt høyden ligger under gjennomsnittet (5).

Betydelig aknefrembrudd er vanlig under puberteten, men ses også hyppig allerede i nyfødtp perioden. Aperts syndrom kan også være ledsaget av flere kardiovaskulære og urogenitale anomalier (5).

Crouzons syndrom

Crouzons syndrom skyldes i nesten alle tilfeller mutasjoner i FGFR2-genet (8), men i en undergruppe av pasienter med akantose finner man mutasjonen i FGFR3-genet (9). Arvegangen er autosomt dominant. Ekspresjonen er svært variabel fra kløverbladskalle til en subklinisk fenotype, også innen den enkelte slekt. Omkring halvparten av tilfellene er nye mutasjoner. Insidensen har på klinisk grunnlag blitt beregnet til 1,6 per 100 000 nyfødte (1).

Samtlige pasienter har progredierende kraniosynostose som ofte begynner prenatalt, men som også kan debutere klinisk først i spedbarnsperioden (10). Omkring tre av fire har prematur lukning av koronal-, sagittal- og lambdoideasuturen, mens en av fem bare har prematur lukning av koronal- og sagittalsuturen. Vanligvis er nevrokraniet høyt, kort og bredt (turribrakyecefali) (tab 1). Ubehandlet vil avvikene tilta med alderen.

Øyehulene er grunne og brede, samt antimongoloid vinklet. Personer med Crouzons syndrom har mest uttalt exophthalmus blant gruppen med komplekse kraniofaciale synostoser (fig 3). Visus kan være redusert, dels pga. okulære traumer og keratitter, dels pga. papillødem ved forhøyet intrakranielt trykk. Øyemotilitetsforstyrrelser forekommer hyppig, vanligst i form av divergerende strabisme (11).

Hendene og føttene har normalt utseende og funksjon, men mindre anomalier finnes ofte ved radiologisk undersøkelse. Begrenset bevegelighet i albueleddet er et vanlig funn. Videre har omkring to av tre anomalier i columna (10).

Chiari-malformasjon er hyppig forekommende ved Crouzons syndrom og finnes hos omkring 70 % (10). De fleste pasientene har utvidede ventrikler, men bare en av tre trenger shunt. Intrakraniell hypertensjon uten hydrocephalus ses også, trolig betinget i kompromittert cerebralt venøst avløp pga. innsnevrede foramina i skallebasis (12). Forekomsten av psykisk utviklingshemning (IQ < 70) er omkring 10 % (6).

Pfeiffers syndrom

Syndromet inndeles i tre fenotypiske undergrupper (13). De fleste tilfellene av Pfeiffers syndrom tilhører type 1, som er karakterisert ved få og milde symptomer, normal intelligens og god prognose. Typene 2 og 3 er karakterisert ved at den kraniofaciale og den neurologiske utvikling i alvorligere grad er affisert, og har i de fleste tilfeller resultert i psykisk utviklingshemning og tidlig død. Imidlertid kan tidlig og aggressiv medisinsk og kirurgisk behandling bedre prognosen.

Pfeiffers syndrom skyldes mutasjoner i genene for FGFR1 (14) og FGFR2 (15). FGFR1-genet sitter på kromosom 8 og har foreløpig bare én kjent mutasjon som gir Pfeiffers syndrom, mens FGFR2-genet på



Figur 3 Crouzons syndrom. Pasienten har en bred, høy og kort hodeform (brakykefali), underutviklet mellomansikt og utstående øyne (exophthalmus). Tilstanden gir en progredierende kraniosynostose som begynner prenatalt eller i spedbarnsperioden



Figur 4 Pfeiffers syndrom type 2. Pasienten har den alvorligste form for kraniosynostose, såkalt kløverbladskalle, hvor alle hovedsuturene er prematurt lukket



Figur 5 Muenkes syndrom. Pasienten har en relativt mild form for kompleks kraniofacial synostose, med kort og høy skalle samt et lite utviklet mellomansikt

kromosom 10 foreløpig har ca. 30 kjente mutasjoner som kan gi tilstanden. Arvegangen er autosomal dominant. Ekspresjonen er variabel, hovedsakelig relatert til syndaktyli (13). De fleste tilfeller av Pfeiffers syndrom type 1 er familiære, mens samtlige tilfeller av typene 2 og 3 har vært sporadiske. Den samlede insidensen av Pfeiffers syndrom er trolig omkring en per 100 000 nyfødte.

Alle typene har bilateral koronalsynostose (tab 1). For type 1 er dette gjerne den eneste sømmen som lukkes prematurt. Type 2 er definert ved kløverbladskalle (fig 4) og har den mest aggressivt progredierende synostosen. Type 3 representerer et mellomnivå og involverer i varierende grad også koronal-, sagittal- og lambdoideasuturen.

Type 1 har som regel mild grad av exophthalmus, type 2 har alvorlig grad, og type 3 beskrives ofte som «ekstrem» grad.

Pasienter med Pfeiffers syndrom har ofte brede og medialt devierende tommer og stortær (13). Det synes å være en viss sammenheng mellom graden av skjelettanomalier og graden av kraniosynostose. Omkring to av tre pasienter har i varierende grad ankylose i albueleddet, mens man i uttalte tilfeller finner fullstendig fusjon.

Sæthre-Chotzens syndrom

Syndromet ble første gang beskrevet i 1931 av den norske psykiateren Haakon Sæthre (16) og året etter av den tyske psykiateren Chotzen. Sæthre-Chotzens syndrom er en genetisk forstyrrelse med kraniosynostose, ptose (uni- eller bilateral), små og runde ører med markert antiheliks, kutan syndaktyli mellom andre og tredje finger, samt brede stortær (17). I tillegg ses ofte lavt hårfeste i pannen, ansiktsasymmetri og svært korte fingrer (brakydaktyli). Intelligensen er vanligvis normal (17).

Mutasjoner i TWIST-genet på kromosom 7 er årsak til Sæthre-Chotzens syndrom (18, 19). Til nå har man funnet over 50 mutasjoner. Arvegangen er autosomalt dominant, med ufullstendig penetrans og variabel ekspresjon. Det synes å være flere familiære enn sporadiske tilfeller.

Kraniosynostose forekommer i over 65 % av tilfellene. Koronalsynostose er vanligst, men man finner også metopica-, sagittal- og lambdoideasynostose hos enkelte. Synostosen er ofte unilateral, og derfor har mange av pasientene ansiktsasymmetrier (17).

Muenkes syndrom

I 1997 ble syndromet definert på molekylært grunnlag ved mutasjonen Pro250Arg i FGFR3-genet (20). 30–40 % av pasientene hadde tidligere fått diagnosen «ikke-syndromal koronalsynostose». Svært variabel ekspresjon kombinert med fravær av diagnosespesifikke tegn, gjør det vanskelig å skille Muenkes syndrom fra andre syndromale kraniosynostoser, særlig Sæthre-Chotzens syndrom. Kvinner er oftere og alvorligere affisert enn menn (21). Intelligen-

sen er oftest normal. Arvegangen er autosomalt dominant, med ufullstendig penetrans og svært variabel ekspresjon. De fleste tilfeller er familiære. Forekomsten er trolig 2–3 per 100 000, hvilket betyr at denne tilstanden er den klart hyppigste syndromale kraniosynostosen.

Ved Muenkes syndrom ses forskjellige typer synostose, men hyppigst opptrer bilateral koronalsynostose (brakykefali), som man finner ved 60 % av tilfellene. 12 % har ensidig koronalsynostose, mens opptil 20 % har normal hodefasjon uten kraniosynostose. Flertallet av pasientene har affeksjon av ansiktsskjelettet, med hypertelorisme, exophthalmus og underutviklet mellomansikt (fig 5).

Under halvparten av pasientene har kliniske hånd- og fotdeformiteter. Imidlertid regnes påvisning av fusjonerte hånd- og vristknokler å være diagnostisk for syndromet.

Diagnostikk

Ved Aperts syndrom kan diagnosen relativt enkelt stilles på klinisk grunnlag like etter fødselen på grunn av karakteristiske syndaktylier (fig 2). Imidlertid kan det være tilfeller hvor det er vanskelig å skille mellom Crouzons, Pfeiffers og Sæthre-Chotzens syndrom på klinisk grunnlag.

Mens man ved de alvorligste syndromale kraniosynostosene nesten alltid finner nye mutasjoner, ser man ikke sjelden at tilstanden nedarves fra affisert mor eller far ved de mildere formene, som Sæthre-Chotzens og Muenkes syndrom.

De identifiserte mutasjonene i FGFR-genene muliggjør genetisk testing ved en rekke kraniofaciale synostoser. Dette har avslørt en betydelig feildiagnostisering på klinisk grunnlag. For eksempel har opptil 1/3 av pasientene med klinisk diagnose Crouzons syndrom en annen diagnose, de fleste Sæthre-Chotzens.

Imidlertid er også det genetiske bildet meget komplekst, ettersom samme mutasjon kan føre til flere av syndromene. Videre kan samme syndrom være forårsaket av mutasjon i flere enn ett gen. For eksempel kan ca. ti av de foreløpig vel 30 kjente mutasjoner på FGFR2-genet som gir Crouzons syndrom, også resultere i Pfeiffers syndrom.

Påvisning av en mutasjon hos en pasient med kompleks kraniofacial synostosestilstand vil ofte bidra til en mer presis avklaring av diagnose og dermed fastslå at det dreier seg om en arvelig tilstand. Dette har stor betydning for den genetiske veiledningen av familien. Videre gir det mulighet for prenatal diagnostikk av sykdommen i familien ved chorionbiopsi (22).

Litteratur

1. Cohen MM jr. Epidemiology of craniosynostosis. I: Cohen MM jr, MacLean R, red. Craniosynostosis: diagnosis, evaluation, and management. New York: Oxford University Press, 2000: 112–8.
2. Wilkie AO. Craniosynostosis: genes and mechanisms. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1647–56.
3. Hertz JM, Juncker I, Christensen L, Ostergaard JR, Jensen PK. The molecular genetic background of hereditary craniosynostoses and chondrodysplasias. *Ugeskr Læger* 2001; 163: 4862–7.
4. Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ, Hockley AD et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet* 1995; 9: 165–72.
5. Cohen MM jr. Apert syndrome. I: Cohen MM jr, MacLean R, red. Craniosynostosis: diagnosis, evaluation, and management. New York: Oxford University Press, 2000: 316–53.
6. Camfield PR, Camfield CS, Cohen MM jr. Neurologic aspects of craniosynostosis. I: Cohen MM jr, MacLean R, red. Craniosynostosis: diagnosis, evaluation, and management. New York: Oxford University Press, 2000: 177–83.
7. Renier D, Arnaud E, Cinalli G, Sebag G, Zerah M, Marchac D. Prognosis for mental function in Apert's syndrome. *J Neurosurg* 1996; 85: 66–72.
8. Reardon W, Winter RM, Rutland P, Pulleyn LJ, Jones BM, Malcolm S. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat Genet* 1994; 8: 98–103.
9. Meyers GA, Orlow SJ, Munro IR, Przylepa KA, Jabs EW. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Nat Genet* 1995; 11: 462–4.
10. Cohen MM jr. Crouzon syndrome. I: Cohen MM jr, MacLean R, red. Craniosynostosis: diagnosis, evaluation, and management. New York: Oxford University Press, 2000: 361–5.
11. Bertelsen TI. The premature synostosis of the cranial sutures. København: Universitetet i København, 1958.
12. Rollins N, Booth T, Shapiro K. MR venography in children with complex craniosynostosis. *Pediatr Neurosurg* 2000; 32: 308–15.
13. Cohen MM jr. Pfeiffer syndrome. I: Cohen MM jr, MacLean R, red. Craniosynostosis: diagnosis, evaluation, and management. New York: Oxford University Press, 2000: 354–60.
14. Muenke M, Schell U, Hehr A, Robin NH, Losken HW, Schinzel A et al. A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome. *Nat Genet* 1994; 8: 269–74.
15. Schell U, Hehr A, Feldman GJ, Robin NH, Zackai EH, Die-Smulders C et al. Mutations in FGFR1 and FGFR2 cause familial and sporadic Pfeiffer syndrome. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 323–8.
16. Sæthre H. Ein Beitrag zum Turmschädelproblem. *Dtsch Z Nervenheilkunde* 1931; 117: 533–55.
17. Cohen MM jr. Saethre-Chotzen syndrome. I: Cohen MM jr, MacLean R, red. Craniosynostosis: diagnosis, evaluation, and management. New York: Oxford University Press, 2000: 374–5.
18. Howard TD, Paznekas WA, Green ED, Chiang LC, Ma N, Ortiz de Luna RI et al. Mutations in TWIST, a basic helix-loop-helix transcription factor, in Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 36–41.
19. El Ghouzzi V, Le Merrer M, Perrin-Schmitt F, Lajeunie E, Benit P, Renier D et al. Mutations of the TWIST gene in the Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 42–6.
20. Muenke M, Gripp KW, McDonald-McGinn DM, Gaudenz K, Whitaker LA, Bartlett SP et al. A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 555–64.
21. Lajeunie E, El Ghouzzi V, Le Merrer M, Munnich A, Bonaventure J, Renier D. Sex related expressivity of the phenotype in coronal craniosynostosis caused by the recurrent P250R FGFR3 mutation. *J Med Genet* 1999; 36: 9–13.
22. Schwartz M, Kreiborg S, Skovby F. First-trimester prenatal diagnosis of Crouzon syndrome. *Prenat Diagn* 1996; 16: 155–8.