

Molekylærdiagnostikk av endokrine sykdommer

Sammendrag

Påvisning av molekylære årsaker til endokrine sykdommer har foreløpig sin praktiske anvendelse begrenset til diagnostikk av sjeldne enkeltgensykdommer. Presis molekylærdiagnostikk har likevel stor betydning for å beskrive årsak til sykdom og behandlingsmuligheter hos den enkelte pasient. I tillegg er økt kunnskap om forholdet mellom genotype og fenotype nyttig for å identifisere sammenhenger mellom mutasjoner og funksjonen til proteinet som er endret på grunn av mutasjonen. Den betydelige genetiske predisposisjon for vanlige endokrine sykdommer som autoimmun tyreoidasykdom, type 2 diabetes, tilvekstforstyrrelser og osteoporose er i stor grad ukjent.

I Tidsskriftet nr. 21–23/2005 publiseres en serie artikler om diagnostisk molekylærbiologi. Serien er initiert av Jens Bjørheim og Jahn M. Nesland.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 2916

Jens P. Berg

j.p.berg@medisin.uio.no
Hormonlaboratoriet
Aker universitetssykehus
0514 Oslo

Robert Bjerknes

Barneklivnikken
Haukeland Universitetssjukehus

Molekylærdiagnostikken gir både pasient og lege en unik patofysiologisk beskrivelse og forståelse av grunnlaget for pasientens sykdom eller risiko for sykdom. Det er påvist endokrinologiske syndromer og sykdommer forbundet med mutasjoner i stort sett alle gener som koder for proteiner av

betydning for hormonsyntese og virkning (tab 1). For eksempel er det beskrevet over 30 enkeltgenfeil som gir sykdom i hypothalamus-hypofyse-binyre akse. Men de kjente mutasjonene er likevel ansvarlige for bare en liten fraksjon av de endokrine sykdommene, og bare i en undergruppe av disse igjen har den molekylærbiologiske diagnostikken i dag en direkte klinisk betydning. Det er et paradoks at store sykdomsgrupper innen endokrinologien, som autoimmun tyreoiditt, type 2-diabetes mellitus, overvekt, mange vekstforstyrrelser og osteoporose, har betydelige arvelige komponenter som ennå ikke er identifisert.

I denne oversiktsartikkelen presenteres noen få enkeltgensykdommer hvor hormonsyntese eller hormoneffekter er kompromittert. Utvalget illustrerer den kliniske betydningen det har å få fastsatt en molekylær diagnose i disse tilfellene. Det er viktig med henblikk på behovet for annen utredning og oppfølging for å utelukke differensialdiagnoser, og med henblikk på hvilke behandlingsmuligheter som foreligger.

Defekt kortisolsyntese og adrenogenitalt syndrom

Medfødt binyrebarkhyperplasi er forbundet med nedsatt aktivitet i ett av enzymene som er nødvendige for kortisolsyntesen (1). I > 95 % av tilfellene er det en defekt i enzymet 21-hydroksylase som omdanner 17-hydroksyprogesteron til 11-deoksykortisol (fig 1). Når kortisolsyntesen hemmes, øker sekresjonen av adrenokortikotrop hormon (ACTH) fra hypofysen. Enzymsvikten i binyrebarken fører sammen med økt ACTH-nivå til opphopning av binyrebarkmetabolitter. Flere av disse er svake androgener som kan føre til pubertetsforstyrrelser og til at affiserte jenter fødes med varierende grad av virilisering av de ytre genitalia. Enzymsvikten kan også resultere i redusert produksjon av mineralokortikoidet aldosteron som er essensielt for reabsorpsjon av natrium i distale tubuli i nyrene og dermed kroppens væskebalanse. I tråd med dette benyttes måling av 17-hydroksyprogesteron og reninaktivitet i diagnostikk og oppfølging av pasienter med 21-hydroksylasesvikt.

Genet for 21-hydroksylase befinner seg på kromosom 6. CYP21 betegner genet som koder for det aktive proteinet, mens CYP21P er et pseudogen som ikke gir opphav til proteinprodukt (2). I pseudogenet er det blitt akkumulert en rekke mutasjoner sammenliknet med det aktive genet, og disse kan intro-

duseres inn i CYP21 ved ubalanserte overkrysninger. Effektene av mutasjonene kan deles inn i tre hovedgrupper:

- Salttapende hvor mutasjonen fører til bortfall av all enzymatisk aktivitet, inkludert det som er nødvendig for aldosteronsyntese
- Kun viriliserende hvor det muterte enzymet har bevart ca. 1 % av normal aktivitet og
- Ikke-klassisk form med 20–50 % av normal enzymaktivitet (3)

21-hydroksylasesvikt er autosomt recessivt arvelig, og fenotypen bestemmes av det allelet som har den minst alvorlige defekten. Det betyr at en jente som er homozygot for to salttapende mutasjoner, vil få virilisering av ytre genitalia og hypoaldosteronisme, salt- og væsketap. Gutter med samme mutasjoner vil ha normale genitalia ved fødsel, men få salttapskriser i nyfødtp perioden. Både jenter og gutter vil ha tendens til å få tidlig pubertet dersom de gjennom barnealder blir kronisk underbehandlet og dermed utsettes for økte mengder androgener. Hvis barnet derimot er bærer av én salttapende og én viriliserende mutasjon, vil det føre til virilisering av ytre genitalia hos nyfødte jenter og tidlige pubertetstegn hos både jenter og gutter. I disse tilfellene vil produksjonen av aldosteron og dermed den saltretinerende evnen i nyrene være tilstrekkelig til å unngå salttap og hypovolemi. Ved den ikke-klassiske formen er det ingen virilisering av ytre genitalia hos nyfødte jenter, mens ubalansen i binyrebarkens steroidhormonsyntese kan gi seg uttrykk i tidlig pubertet hos gutter og jenter. I tillegg vil den sent debuterende formen kunne gi hyperandrogenisme hos unge



Hovedbudskap

- Det finnes endokrine sykdommer på grunn av mutasjoner i nesten alle kjente gener som koder for proteiner involvert i hormonsyntese eller respons
- Sykdommene er sjeldne, men økt kunnskap om dem kan belyse patofysiologiske mekanismer for de vanlige endokrine sykdommene
- For flere av dem har molekylær diagnostikk direkte betydning for behandlingsvalg og oppfølging

Tabell 1 Eksempler på mutasjoner som affiserer hormonsyntese eller virkning i samme signalkjede og fører til kliniske uttrykk som likner hverandre. Se OMIM-databasen (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM) for mer informasjon om sykdom og gen

Klinisk bilde	Mutert gen	Funksjon	Annet
Adrenogenitalt syndrom	21-hydroksylase (<i>CYP21</i>)	Omdanner 17-OH-progesteron til 11-deoksykortisol og progesteron til 11-deoksykortikosteron	Kan være salttapende
	3 β -OH-dehydrogenase (<i>HSD3B2</i>)	Omdanner 17-OH-pregnenolon til 17-OH-progesteron og dehydroepiandrosteron til androstendion	Kan være salttapende
	11 β -hydroksylase (<i>CYP11B1</i>)	Omdanner 11-deoksykortisol til kortisol	Hypertensjon
Hypotyreose	<i>TTF2</i>	Nødvendig for normal danning av thyreoidea	Ganespalte, koanalatresi
	<i>PAX8</i>	Nødvendig for normal danning av thyreoidea	
	<i>TTF1</i>	Nødvendig for normal avlesning av thyreoideaspesifikke gener	Koreoatetose, respirasjonssykdom
	TSH-reseptor (<i>TSHR</i>)	Medierer TSH-signalet i thyreoidea (inaktiverende mutasjoner)	
	Tyreoglobulin (<i>TG</i>)	Forstadium i danningen av thyreoideahormoner	Struma
	Pendrin (<i>SLC26A4</i>)	Jod- og klorkanal i apikale membran i thyreoideafollikelcellene	Pendreds syndrom: hørselsdefekt og struma
	Thyreoideas peroksydase (<i>TPO</i>)	Joderer tyreoglobulin	Struma
Kortvoksthet	<i>PROP1</i>	Nødvendig for normal danning av fremre hypofyse	Kombinert VH-, prolaktin-, TSH-, LH- og FSH-svikt, samt i noen tilfeller ACTH-svikt
	Veksthormonfaktor 1 (<i>POU1F1</i>)	Nødvendig for avlesning av veksthormongenet i hypofysen	Kombinert med prolaktin- og TSH-svikt
	VH-frigjørende hormonreseptor (<i>GHRHR</i>)	Nødvendig for å stimulere veksthormonsekresjon fra hypofysen	Kan behandles med rekombinant veksthormon
	Veksthormon (<i>GH1</i>)	Simulerer vekst	Kan behandles med rekombinant veksthormon
	Veksthormonreseptor (<i>GHR</i>)	Medierer effektene av veksthormon. Laron-syndrom	Kan behandles med rekombinant IGF-1
Overvekt	Leptin (<i>LEP</i>)	Uttrykk for størrelsen på energilageret i fettcellene	Kan behandles med rekombinant leptin
	Leptinreseptor (<i>LEPR</i>)	Medierer leptinsignalet i bl.a. nucleus arcuatus i hypothalamus	
	Proopiomelanokortin (<i>POMC</i>)	Koder for MSH som bl.a. aktiverer melanokortinreseptor type 4	Binyrebarksvikt
	Prohormon konvertase 1 (<i>PCSK1</i>)	Spalter proopiomelanokortin til bl.a. MSH og ACTH	Binyrebarksvikt
	MSH-reseptor type 4 (<i>MC4R</i>)	Reseptor for MSH. Inaktiverende mutasjoner fører til overvekt	
Diabetes insipidus	Antidiuretisk hormon (<i>AVP</i>)	Nødvendig for hormonelt regulert konsentrering av urinen	Sentral diabetes insipidus. Kan behandles med vasopressin
	ADH-reseptor type 2 (<i>AVPR2</i>)	ADH-reseptor i nyrene som medierer konsentrering av urinen	Nefrogen diabetes insipidus (X-bundet)
	Akvaporin type 2 (<i>AQP2</i>)	Vannkanal som er nødvendig for ADH-stimulert urinkonsentrering	Nefrogen diabetes insipidus
Nedsatt virilisering av barn med karyotype 46XY	<i>KAL1</i>	Nødvendig for normal danning av gonadotropinproduserende celler	Kallmann-syndrom type 1
	GnRH-reseptor (<i>GNRHR</i>)	Aktivert reseptor stimulerer LH og FSH-sekresjonen	Hypogonadotrop hypogonadisme
	LH (β -kjede) (<i>LHB</i>)	Hypofysehormon som bl.a. stimulerer testosteronsyntesen	Mannlig pseudohermafroditisme
	LH-reseptor (<i>LHCGR</i>)	Aktivert reseptor stimulerer testosteronsyntesen i leydigcellene	Mannlig pseudohermafroditisme
	Androgenreseptor (<i>AR</i>)	Medierer hormonsignaler fra mannlige kjønnshormoner	Androgeninsensitivitetssyndrom

voksne kvinner, med ledsagende menstruasjonsforstyrrelser og polycystisk ovarialsyndrom. Denne sammenhengen mellom genotype og fenotype ses i rundt 90 % av tilfellene. Genetisk diagnostikk kan derfor bidra til å avklare ikke bare årsaken til at pasienten fødes med adrenogenitalt syndrom, men kan også brukes i planleggingen av den videre behandling og oppfølging av pasienten (4).

Prinsippene for behandlingen av de endokrine forstyrrelsene ved adrenogenitale syndromer er å substituere for mangelen på glukokortikoider og mineralokortikoider. Den største terapeutiske utfordringen er å gi glukokortikoider i en dose som ikke er så høy at pasienten får Cushings syndrom, men samtidig høy nok til å undertrykke egenproduksjonen av binyrebarkandrogener. I de alvorligste tilfellene av 21-hydroksylasesvikt er all egenproduksjon av kortisol og aldosteron utslukket. Hvis man ikke kommer til målet med medisk behandling uten alvorlige bivirkninger, kan det være aktuelt å gjøre en laparoskopisk bilateral adrenalectomi for å fjerne kilden til binyrebarkandrogenene (5). En genetisk og molekylærbiologisk undersøkelse kan brukes som støtte til hormonanalysene for å avklare alvorlighetsgraden av mutasjonen, og dermed om adrenalectomi bør overveies.

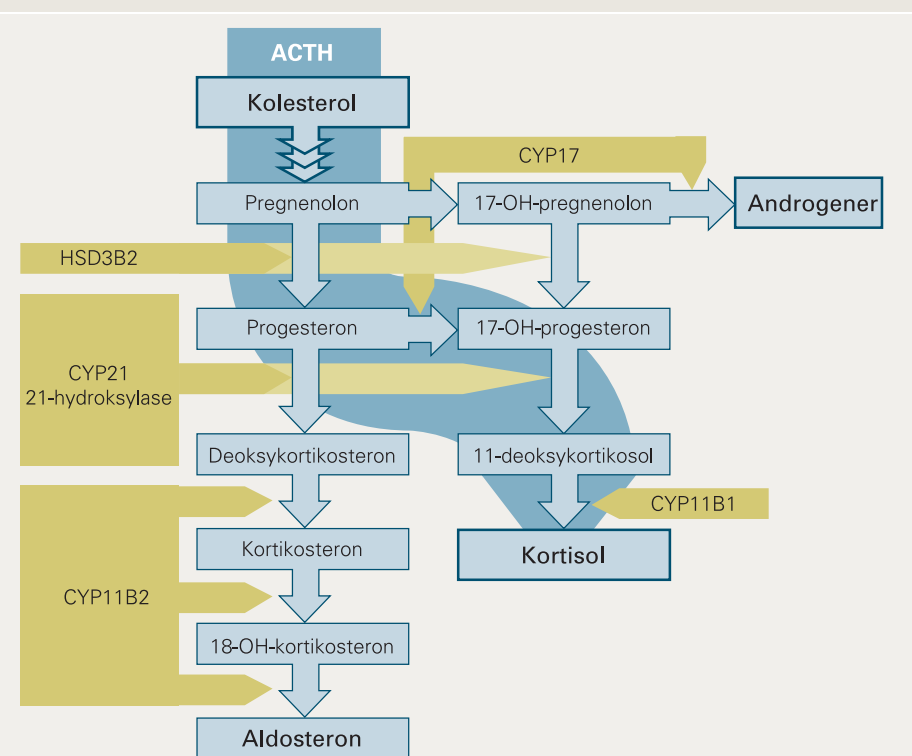
Sjeldne årsaker til adrenogenitalt syndrom skyldes mutasjoner som rammer enzymerne 3 β -hydroksysteroid dehydrogenase type 2 (HSD3B2) og 11 β -hydroksylase type 1 (CYP11B1) (fig 1). Begge fører til nedsatt kortisol syntese, kompensatorisk ACTH-økning og økt produksjon av binyrebarkandrogener med virilisering av ytre genitalia hos jenter og binyrebarkhyperplasi som resultat. Ved HSD3B2-mutasjoner vil redusert testikulær produksjon av androgener hos gutter gi undervirilisering. I tillegg kan defekten også ramme binyrenes aldosteronsyntese og føre til salttap. Det samme kan skje ved mutasjoner i aldosteron syntase (CYP11B2) hvor ett enzym katalyserer tre reaksjoner fra deoksykortikosteron til aldosteron. Mutasjonene kan imidlertid ha varierende hemmende effekt på de forskjellige reaksjonstrinnet. Ved mutasjoner i CYP11B1 vil ACTH øke produksjonen av steroidhormoner med mineralokortikoid effekt og resultere i hypertensjon.

Monogene thyreoideasykdommer

Kongenitt hypothyreose

Medfødt hypothyreose er den hyppigste medfødte endokrine sykdommen og rammer ca. 1/4 000 nyfødte (6). Det er den vanligste årsaken til mental retardasjon som det er mulig å forebygge. Derfor screenes alle nyfødte ved å måle konsentrasjonen av thyreotropin (TSH) i blodet. Testen identifiserer ikke hypofysære eller hypotalamiske årsaker til hypothyreose, men disse er svært sjeldne. En primær hypothyreose i form av defekt utvikling av thyreoidea (dysgenesi:

Figur 1



Steroidhormonsyntesen i binyrene. Adrenokortikotrop hormon (ACTH) stimulerer syntesen av kortisol og bare i liten grad aldosteronsyntesen. Ved defekt kortisol syntese blir det en kompensatorisk ACTH-økning og opphopning av metabolitter oppstrøms for det defekte enzymet. Dette fører til overproduksjon av androgener når CYP17 fungerer normalt. CYP17: 17 α -hydroksylase/17,20-lyase; HSD3B2: 3 β -hydroksysteroid dehydrogenase type 2; CYP21: 21-hydroksylase; CYP11B1: 11 β -hydroksylase type 1; CYP11B2: aldosteron syntase

ca. 80–85 % av tilfellene) eller defekt hormonsyntese (dysgenese) vil føre til økt TSH-nivå. Kjente årsaker til dysgenese er mutasjoner i genene for thyreoideatranskripsjonsfaktor type 1 og 2, PAX-8 og TSH-reseptor, men de kan forklare < 10 % av tilfellene. Dysgenese er sjeldnere og kan skyldes mutasjoner som rammer syntesen av tyreoglobulin, jodtransport inn i cellen og ut i follikkellumen, joderingsdefekter på grunn av mutasjoner i thyreoideas oksidase og peroksidase, samt defekt dehalogenase som er ansvarlig for resirkulering av jodid i follikkelcellene.

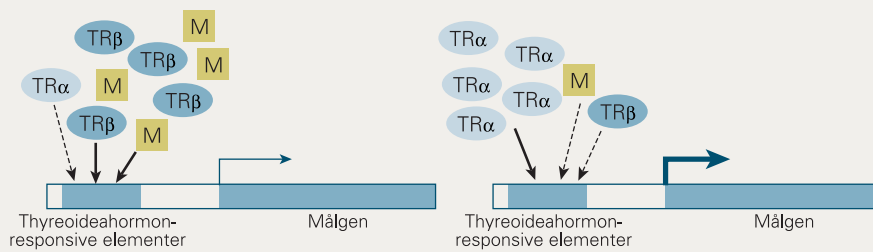
Thyreoideahormonresistens

Thyreoideahormonresistens viser en typisk kombinasjon av blodprøveverdier hvor TSH ikke er suppressert til tross for forhøyede nivåer av tyroksin (T₄) og trijodotyronin (T₃) analysert både som fritt og totalt proteinbundet hormon (7). Det er ofte ingen symptomer, men pasienten kan ha en kombinasjon av symptomer og funn som ligner på både hypothyreose med tretthet, nedsatt lengdevekst og hyperkolesterolemi, og hypertyreose i form av hjertebank, uro og rastløshet. I tillegg er det ofte et lite struma. Symptomene og hormonverdiene kan i noen tilfeller være vanskelige å skille fra dem man finner hos en pasient med en hypofysært betinget

hypertyreose på grunn av et TSH-produserende adenom (8).

Thyreoideahormonresistens er dominant arvelig og skyldes i > 90 % av tilfellene en punktmutasjon i ett av de fire siste eksonene som koder for thyreoideahormonreseptor β (THRB) på kromosom 3. Det er karakterisert to gener som koder for thyreoideahormonreseptorer: thyreoideahormonreseptor α (THRA) og β . Det er ikke påvist mutasjoner i THRA. Reseptorene befinner seg i cellekjernen og kan binde seg til bestemte DNA-sekvenser (thyreoideahormonresponsive elementer) som enten kan stimulere eller hemme avlesningen av bestemte gener. T₃ regulerer aktiviteten til reseptoren ved å binde seg til et bestemt hormonbindende område av reseptorproteinet. Mutasjoner som hemmer bindingen av T₃, fører til at det er nødvendig med høyere konsentrasjoner av T₃ enn normalt for å frigjøre målgenet fra den hemmende effekten av reseptoren, slik at aktiverte reseptorer kodet av det andre normale THRB-allelet og de to THRA-allelene kan slippe til. Siden konsentrasjonen av reseptor type α og type β varierer i ulike vev, vil pasienten ha en blanding av symptomer på hypo- og hypertyreose (fig 2). I hypofysen dominerer THRB. Nedsatt følsomhet for T₃ hemmer den negative tilbakekoblingen som thyreoideahormoner i sirkulasjonen

Figur 2



Effekter av dominant negative mutasjoner (M) i thyreoideahormonreseptor β ($TR\beta$) er avhengig av ekspresjonen av thyreoideahormonreseptor α ($TR\alpha$). Til venstre: Ved lav ekspresjon av $TR\alpha$, som i lever, vil den dominant negative effekten av M dominere ved avlesning av målgen som har thyreoideahormonresponsive elementer (TRE). Vevet vil ha symptomer på hypotyreose. Til høyre: I vev med høy ekspresjon av $TR\alpha$, som hjertemuskelatur, vil økt nivå av thyreoideahormoner føre til tyreotoksikose

utøver på hypofyse og hypothalamus. Det fører til en kompensatorisk TSH-økning med økt produksjon av thyreoideahormoner, økt thyreoideastørrelse og innstilling av en ny likevekt hvor nivåene av T_4 og T_3 i sirkulasjonen er forhøyet, mens TSH-nivået er normalt. Vev som har et lavt eller høyt forhold mellom ekspresjonen av THRA og THRB, vil bli henholdsvis hypo- eller hypertyreote. I en stor norsk studie ble det påvist betydelig variasjon i både kliniske manifestasjoner og thyreoideahormonnivåer blant personer med resistens innen samme familie (9). Ved resistens skal pasienten ikke ha behandling med tyreostatika, men symptomer på hypertyreose kan dempes ved hjelp av betablokker.

Kalsiumreseptormutasjoner

Nivået av fritt, ikke-proteinbundet, kalsium i sirkulasjonen er nøye regulert blant annet av aktive vitamin D-metabolitter, parathyreoideahormon (PTH) og kalsitonin. Konsentrasjonen registreres av egne membranbundne kalsiumreseptorer som blant annet finnes i parathyreoideakjertlene og nyretubuli. Utskillingen av PTH, som er den viktigste regulatoren av kalsium i blodet, øker hvis ikke kalsiumreseptorene binder kalsium og aktiveres. Nedsatt aktivering av kalsiumreseptorene fører i nyrene til at reabsorpsjonen av kalsium øker og utskillingen i urinen reduseres. Mutasjoner i reseptoren kan ha aktiverende effekt, men det er vanligst at de virker inaktiverende (10). Inaktiverende mutasjoner fører til at den hemmende effekten av kalsium på utskillingen av PTH reduseres. Dermed må det høyere konsentrasjoner av kalsium til for å oppnå likevekt mellom kalsiumkonsentrasjonen i ekstracellulærvæsken og PTH-sekresjonen. Pasienten får en kombinasjon av hyperkalsemi og normal eller lett økt PTH-konsentrasjon i blodet. I nyrene fører hemmet aktivering av kalsiumreseptoren til økt kalsiumreabsorpsjon og hypokalsiuri. Tilstanden er autosomt dominant arvelig og betegnes familiær hypokalsiurisk hyperkalsemi (FHH). Omvendt

fører en aktiverende mutasjon til hypokalsemi (11).

For å identifisere personer med familiær hypokalsiurisk hyperkalsemi er en grundig familiehistorie viktig. Påvisning av ratio mellom kalsium og kreatinin $< 0,01$ i urinen indikerer slik hyperkalsemi, men det er nylig vist mutasjoner i kalsiumreseptoren hvor hypokalsiurien er mindre uttalt. Molekylærdiagnostikk har således praktisk klinisk betydning siden det å identifisere korrekt årsak til pasientens hyperkalsemi blant annet kan hindre unødvendig parathyreoideakirurgi (12).

Kortvoksthet

Veksthormon er et metabolsk aktivt hormon som regulerer vekst av skjelett og bløtvev. Mutasjoner i veksthormongen (GH1) finnes i rundt 10 % av både familiære og sporadiske former av isolert veksthormonmangel (13). De siste tiår er det også beskrevet genetiske årsaker til kombinert hypofysesvikt, med utfall av ett eller flere hormoner i tillegg til veksthormon. De best karakteriserte er knyttet til mutasjoner i genene for transkripsjonsfaktorene Pit-1 (POU1F1) og «prophet of» Pit1 (PROP1) (13, 14) som er sentrale for normal differensiering og funksjon av cellene i fremre hypofyse. Pit-1-feil gir kombinert utfall av veksthormon, TSH og prolaktin, mens det i motsetning til PROP1-feil ikke er utfall av gonadotropiner eller ACTH. Andre genetiske årsaker til kombinert hypofysesvikt er knyttet til mutasjoner i HESX1 (som forårsaker septooptisk dysplasi), LHX3 og LHX5. Fordi klinisk presentasjon og tidspunkt for utfall i de ulike aksene kan variere mye, vil eksakt molekylærdiagnose være viktig både med tanke på behandling og på videre prognose.

Veksthormonresistans er assosiert med normal eller klart forhøyet utskilling av veksthormon (15). Dette kan skyldes defekt i veksthormonreseptor (forårsaker klassisk Laron-syndrom) eller intracellulære signalmekanismer. Siden veksthormon i hovedsak medierer sin vekststimulerende effekt gjen-

nom insulinliknende vekstfaktor type 1 (IGF-1), vil også primære defekter i IGF-1-produksjon og i IGF-1-reseptor gi kliniske bilder med alvorlig vekstsvikt (15).

Monogene årsaker til overvekt

Tvillingstudier har vist at arvelig predisposisjon kan forklare ca. 40–70 % av den fettmengden en person har. Hvilke gener som er involvert, er imidlertid i stor grad ukjent. Det er ca. 30 genetiske syndromer hvor overvekt i varierende grad er en del av det kliniske uttrykket, og fem monogene sykdommer med massiv overvekt er karakterisert. De monogene formene for overvekt skyldes defekter i overføringen av hormonelle signaler som gir informasjon om organismens energilagere til hypothalamus (16).

Hormonet leptin produseres i fettceller og skilles ut i økende mengder ved økende fettlagre. Det er i noen få sjeldne tilfeller påvist abnorm overvekt hos barn ved defekt i enten leptin eller leptinreseptor. Defekt leptinsyntese kan behandles med injeksjoner av rekombinant humant leptin. Leptin virker i hypothalamus i nucleus arcuatus, og aktivering av leptinreseptor fører til økt produksjon av proopiomelanokortin (POMC). POMC er et prohormon som spaltes av enzymet prohormon konvertase til blant annet melanocytstimulerende hormon type α (MSH α). Det virker igjen hemmende på appetitt og matinntak ved å aktivere melanokortinreseptor type 4 (MC4R). Recessivt arvelige former for overvekt er beskrevet på grunn av mutasjoner i genene for POMC og prohormon konvertase som resulterer i nedsatt eller opphevet produksjon av MSH α . Den vanligste kjente monogene årsaken til overvekt er inaktiverende MC4R-mutasjoner som er autosomt dominant arvelige og påvises hos ca. 5 % av svært overvektige unge.

Oppsummering

Det er en betydelig arvelig predisposisjon for de vanligste endokrine sykdommene. Til tross for dette er det stort sett bare for de monogene sykdommene at man hittil har lyktes i å identifisere genetiske årsaker eller predisponerende faktorer som kan gi en molekylærbiologisk forklaring på pasientens symptomer og funn. I de tilfeller hvor enkeltgensykdom mistenkes, kan molekylærdiagnostikk allerede i dag være til stor nytte, både for å spare pasienter for unødig utredning og for å gi klinikerne informasjon som kan benyttes i behandling og oppfølging. Økt kunnskap om disse enkeltgensykdommene er også til nytte for videre forskning ved de vanligere endokrine sykdommene som autoimmun tyreoiditt, osteoporose, overvekt og type 2-diabetes.

Manuskriptet ble godkjent 2.3. 2005.

>>>

Litteratur

1. New MI. Inborn errors of adrenal steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211: 75–83.
2. Stratakis CA, Bossis I. Genetics of the adrenal gland. *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 5: 53–68.
3. Hughes I. Congenital adrenal hyperplasia: phenotype and genotype. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15 (suppl 5): 1329–40.
4. Nordenstrom A, Thilen A, Hagenfeldt L et al. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1505–9.
5. Van Wyk JJ, Ritzen EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2993–8.
6. Vijlder JJ. Primary congenital hypothyroidism: defects in iodine pathways. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 247–56.
7. Refetoff S. Resistance to thyrotropin. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 770–9.
8. Erichsen KE, Berg JP, Torjesen PA et al. Thyreoideahormonresistens. Klinisk, biokjemisk og genetisk utredning av en familie. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 525–9.
9. Kvistad PH, Lovas K, Boman H, Myking OL. Retarded bone growth in thyroid hormone resistance. A clinical study of a large family with a novel thyroid hormone receptor mutation. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 425–30.
10. Thakker RV. Diseases associated with the extracellular calcium-sensing receptor. *Cell Calcium* 2004; 35: 275–82.
11. Løvlie R, Eiken HG, Sørheim JI et al. The Ca(2+)-sensing receptor gene (PCAR1) mutation T151M in isolated autosomal dominant hypoparathyroidism. *Hum Genet* 1996; 98: 129–33.
12. Burski K, Torjussen B, Paulsen AQ et al. Parathyroid adenoma in a subject with familial hypocalciuric hypercalcemia: coincidence or causality? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1015–6.
13. Bona G, Paracchini R, Giordano M et al. Genetic defects in GH synthesis and secretion. *Eur J Endocrinol* 2004; 104: 3–9.
14. Aarskog D, Eiken H, Bjerknes R et al. Pituitary dwarfism in the R271W Pit-1 gene mutation. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 829–34.
15. Rosenfeld R, Hwa V. New molecular mechanisms of GH resistance. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 11–5.
16. O'Rahilly S, Farooqi IS, Yeo GSH et al. Minireview: human obesity – lessons from monogenic disorders. *Endocrinology* 2003; 144: 3757–64.