

# Síndrome de Aarskog: um relato de caso

## Aarskog syndrome: a case report

Letícia Souza Teixeira<sup>1</sup> , Vitor Lucas Lopes Braga<sup>2</sup> , Ellen Mourão Soares Lopes<sup>3</sup> , Wallace William da Silva Meirele<sup>3</sup> , Kalina Lívia Lopes Carneiro<sup>3</sup> , André Luiz Santos Pessoa<sup>3</sup> , Erlane Marques Ribeiro<sup>2-3</sup> 

1. Discente do curso de Medicina, Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil. 2. Docente do curso de Medicina, Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil. 3. Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), Fortaleza, CE, Brasil.

### Resumo

**Introdução:** A Síndrome de Aarskog-Scott (AAS) é uma rara displasia facio-genital ligada ao gene FGD1, afetando principalmente meninos. **Relato de caso:** Descreve-se um caso de um menino de 4 anos com AAS, destacando sua importância científica devido à raridade, escassez de descrições e morbidade associada. Ele apresentou fenda sacral, criptorquidia bilateral, atrasos no crescimento e histórico familiar semelhante. A AAS é caracterizada por estatura baixa, anomalias faciais e diversos comprometimentos. Este caso ressalta a importância do acompanhamento médico especializado. **Considerações finais:** A escassez de estudos comparáveis destaca a relevância dos relatos de casos para aprofundar a compreensão de condições clínicas singulares.

**Palavras-Chave:** síndrome de Aarskog-Scott; mutação genética; relato de caso.

### Abstract

**Introduction:** Aarskog-Scott Syndrome (AAS) is a rare facio-genital dysplasia linked to the FGD1 gene, primarily affecting boys. **Case report:** We describe a case of a 4-year-old boy with AAS, highlighting its scientific importance due to its rarity, scarcity of descriptions, and associated morbidity. He presented with sacral cleft, bilateral cryptorchidism, growth delays, and similar family history. AAS is characterized by short stature, facial anomalies, and various impairments. **Final considerations:** This case underscores the importance of specialized medical care, and the scarcity of comparable studies highlights the relevance of case reports in deepening the understanding of unique clinical conditions.

**Keywords:** Aarskog-Scott syndrome; genetic mutation; case report.

### INTRODUÇÃO

A Síndrome de Aarskog-Scott (AAS, OMIM #305400), também reconhecida como displasia facio-genital, é uma condição rara ligada ao cromossomo X.<sup>1</sup> A primeira descrição dessa condição foi realizada por Aarskog, em 1970,<sup>1</sup> sendo posteriormente detalhada por Scott<sup>2</sup> em duas famílias distintas, em que vários indivíduos do sexo masculino foram afetados.

Variantes patogênicas no *FGD1*, presente no cromossomo X, são responsáveis pelo fenótipo da síndrome. Os homens são mais afetados, enquanto as mulheres podem ser portadoras assintomáticas ou ter manifestações mais brandas<sup>2</sup>.

A Síndrome de Aarskog pode não ser diagnosticada devido à raridade e à falta de conhecimento da condição, sendo assim esse relato de caso é de importância científica, pois a AAS conta com poucas descrições e está associada à elevada morbidade, contribuindo para tanto a ampliação do conhecimento médico quanto o aprimoramento do diagnóstico e, conseqüentemente, do tratamento adequado.

### DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 4 anos, filho de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos. Não há registros de intercorrências pré-natais. Nascido com 37 semanas de parto cesáreo por apresentação pélvica, escore de APGAR 3 e 7 no primeiro e no quinto minutos, evoluiu em sala de parto com necessidade de manobras de reanimação; peso, estatura e perímetro cefálico ao nascimento foram de respectivamente 2,375 g (<p10), 41 cm (<p10), 33 cm (p49). No período neonatal, o paciente precisou de oxigenoterapia e apresentou déficit de sucção.

Aos 18 dias de vida, apresentava fontanela anterior ampla, fronte proeminente, hipertelorismo ocular, base nasal achatada, hipoplasia de face, rosto triangular, retrognatia, hipertelorismo mamário, hérnia umbilical, criptorquidia direita, fossa sacral, encurtamento rizomélico de membros. Na avaliação complementar, porém, apresentou tomografia de crânio com hipoatenuação difusa do parênquima encefálico e sulcos corticais. A ultrassonografia abdominal foi normal.

**Correspondente:** Erlane Marques Ribeiro. R. Tertuliano Sales, 544 - Vila União, Fortaleza - CE. E-mail: erlaneribeiro@yahoo.com.br

**Conflito interesse:** Os autores declaram não haver conflito de interesse

Recebido em: 2 Fev 2024; Revisado em: 26 Fev 2024; Aceito em: 27 Fev 2024

## 2 Síndrome de Aarskog

Durante seguimento ambulatorial, foi notado que paciente apresentava estereotípias como andar nas pontas dos pés, balançar os braços, porém tem bom desenvolvimento social e cognitivo. Ademais, tem baixo ganho pondero-estatural e, aos 4 anos, seus dados antropométricos são: peso: 14 kg, estatura: 93 cm e PC: 49 cm. (FIGURA 1)

Realizou sequenciamento completo do exoma, que apresenta variante provavelmente patogênica em heterozigose no gene *FGD1* (NM\_004463.3):c.1695+5G>A, presente em genitora assintomática.

**Figura 1,** Principais características fenotípicas da síndrome de Aarskog



## DISCUSSÃO

A Síndrome de Aarskog é uma desordem rara do neurodesenvolvimento que afeta, predominantemente, meninos<sup>3</sup>. Apenas um número limitado de casos relatados foi confirmado molecularmente e, assim, estima-se que existam atualmente menos de 100 crianças com diagnóstico genético definido de AAS em todo o mundo.<sup>4</sup> Uma incidência populacional de dois a três pacientes com uma mutação comprovada de *FGD1* por ano sugere uma prevalência na população mundial de 1/25.000.<sup>5</sup> Todavia, na literatura, os dados são variáveis, e os estudos demográficos sugerem que a frequência da Síndrome de Aarskog-Scott na população em geral é estimada em cerca de 1 caso por um milhão.<sup>1</sup> Desconhecimento da síndrome e baixo acesso à testagem genética podem contribuir para uma baixa estimativa da prevalência e da incidência da AAS.

Os mecanismos precisos pelos quais as variantes patogênicas do *FGD1* causam as características craniofaciais dismórficas da AAS não são claros, mas acredita-se que as tais variantes interrompam a sinalização do CDC42 durante a esquelotogênese e o remodelamento ósseo, gerando transtornos na matriz extracelular, o que resulta nas anomalias características da síndrome.<sup>6</sup>

A AAS se caracteriza pela presença de várias manifestações físicas e comprometimentos funcionais. Os principais sinais clínicos foram descritos por Proteus e Goldie (1991) e incluem estatura baixa, anomalias faciais como boca larga, lábio superior fino, olhos mais afastados (hipertelorismo ocular), orelhas com implantação baixa, bem como alterações nos dedos, que são curtos e largos, com uma reentrância na região central da mão<sup>1,5,7</sup> (TABELA 1). Outros sintomas comuns incluem alterações no esqueleto, como escoliose, e problemas dentários. Algumas crianças também podem apresentar atraso no desenvolvimento psicomotor e leves deficiências intelectuais.<sup>1,5,7</sup> Entre essas alterações, destacam-se transformações na estrutura facial, com hipertelorismo ocular, nariz alargado e achatado, *filtrum* reduzido, lábio superior delgado e espaçamento entre os dentes. Além disso, modificações nos membros são observáveis, como braquidactilia e presença de prega palmar única nas mãos. Na coluna vertebral, é possível notar ocorrências como escoliose ou cifose. A síndrome também pode resultar em baixa estatura e, em determinados casos, podem ocorrer transformações na pele, incluindo prega inguinal alargada. Quanto à estrutura craniana, esta pode assumir configurações peculiares, como uma cabeça de formato arredondado ou achatado.<sup>1,5</sup>. O

### 3 Síndrome de Aarskog

paciente apresentou fontanela anterior ampla, que é uma das alterações esqueléticas observadas na síndrome.

**Quadro 1.** Principais manifestações clínicas da Síndrome de Aarskog dividida por sistemas

Sistema neurológico	Atraso no desenvolvimento cognitivo
	Hiperatividade ou déficit de atenção
Cabeça e pescoço	Face típica, com testa proeminente e nariz largo
	Hipertelorismo ocular
	Fenda palatina ou lábio leporino
	Displasia facial
	Dentes espaçados ou anomalias dentárias
Sistema cardiovascular	Cardiopatias congênitas
Sistema respiratório	Respiração ofegante ou problemas respiratórios
Trato gastrointestinal	Hérnias umbilicais ou inguinais
Trato geniturinário	Criptorquidia
Extremidades	Baixa estatura
	Dedos curtos, em forma de espátula
	Hiperextensibilidade articular
	Sindactilia

Anormalidades genitais como criptorquidia são prevalentes na AAS e são reportadas afecções como criptorquidia, hipospádia e micropênis.<sup>1,7</sup> O paciente apresentava criptorquidia bilateral, para a qual realizou orquidopexia, e fosseta sacral, cujo manejo foi conservador.

A AAS está associada a atrasos no desenvolvimento cognitivo, dificuldades de aprendizado, transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), transtornos do espectro autista (TEA), mania e pode haver dificuldades em compreender ou interpretar as emoções<sup>1,4</sup>.

Atualmente, o diagnóstico clínico não diferencia adequadamente a AAS de várias outras doenças congênitas, tais como formas autossômicas dominantes da Síndrome de Robinow, Síndrome de Noonan, Silver-Russel e Síndrome SHORT. Desse modo, além das características clínicas do paciente, é necessária a

confirmação com exames genéticos.<sup>7</sup>

Nesse caso, o paciente apresenta a variante FGD1 (NM\_004463.3):c.1695+5G>A, que se trata de uma variante intrônica em splicing, que não foi reportada no ClinVar, presente em uma área bem conservada, cujas predições *in silico* sugerem ser provavelmente patogênica. Apesar de presente em genitora, ela não apresenta fenótipo compatível com a síndrome. A determinação do status de portador em pacientes do sexo feminino é geralmente desafiadora, pois a inativação distorcida do X resulta em expressão aleatória e atenuada do FGD1.<sup>8</sup> Ademais, é notável que as mutações relatadas descrevem apenas 20% dos casos conhecidos de AAS, e o espectro das correlações do genótipo-fenótipo não é claro<sup>9</sup>.

Embora não haja cura para a AAS, o tratamento deve ser personalizado de acordo com as necessidades específicas de cada paciente e tem como objetivo aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Isso pode incluir terapia ocupacional e fisioterapia para auxiliar no desenvolvimento motor e melhorar a coordenação. Intervenções cirúrgicas podem ser necessárias em casos de alterações genitais ou esqueléticas graves.<sup>7</sup>

Dada a complexidade do caso, é crucial que o paciente seja acompanhado por uma equipe multidisciplinar, a qual pode oferecer uma abordagem abrangente e colaborativa para avaliar e tratar os diversos aspectos clínicos e de desenvolvimento apresentados pelo paciente, atenuando a morbidade associada à condição. O acompanhamento multidisciplinar é essencial para monitorar o crescimento, o desenvolvimento e as possíveis complicações associadas à AAS. Com o suporte adequado, os indivíduos afetados podem levar uma vida plena e saudável, apesar dos desafios que essa síndrome pode impor.<sup>7</sup>

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A apresentação deste caso oferece uma perspectiva sobre uma síndrome clínica rara, com escassa documentação na literatura. A falta de estudos comparáveis enfatiza a relevância dos relatos de casos para enriquecer a compreensão de condições clínicas singulares e pouco exploradas. A minuciosa análise deste caso sublinha a necessidade de investigações futuras que se aprofundem na exploração dos potenciais mecanismos subjacentes e estratégias de tratamento eficazes.

Este relato de caso realça a importância de uma abordagem interdisciplinar e colaborativa no impulsionamento da pesquisa e na progressão do conhecimento clínico.

### REFERÊNCIAS

1. Aarskog D. A familial syndrome of short stature associated with facial dysplasia and genital anomalies. *J Pediatr.* 1970 Nov; 77(5):856-861. doi: 10.1016/S0022-3476(70)80247-5.

2. Scott CI. Unusual facies, joint hypermobility, genital anomaly and short stature: a new dysmorphic syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1971 May; 7(6):240-246.

3. Jabalameli RM, Briceno I, Martinez J, Briceno I, Pengelly RJ, Ennis S, et al. Aarskog-Scott syndrome: phenotypic and genetic heterogeneity. *Aims Genet.*

*J. Health Biol Sci.* 2024; 12(1):1-4

## 4 Síndrome de Aarskog

2016; 3(1):49-59. doi: 10.3934/genet.2016.1.49.

4. Jia H, Ma T, Liu Z, Ouyang Y, Hao C. A novel frameshift mutation in the FGD1 gene causing Aarskog-Scott syndrome patient with hypogonadism: a case report. *Transl Pediatr.* 2021 May; 10(5):1377-1385. doi: 10.21037/tp-21-26.

5. Estrada L, Caron E, Gorski JL. Fgd1, the Cdc42 guanine nucleotide exchange factor responsible for faciogenital dysplasia, is localized to the subcortical actin cytoskeleton and Golgi membrane. *Hum Mol Genet.* 2001 Mar; 10(5):485-495. doi: 10.1093/hmg/10.5.485.

6. Genot E, Daubon T, Sorrentino V, Buccione R. FGD1 as a central regulator of extracellular matrix remodelling - lessons from faciogenital dysplasia. *J Cell Sci.* 2012 Jul; 125(Pt 14):3265-3270. doi: 10.1242/jcs.093419.

7. Porteous ME, Goudie DR. Aarskog syndrome. *J Genet Med.* 1991; 28:44-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1999832/>.

8. Pasteris NG, Cadle A, Logie LJ, Porteous ME, Schwartz CE, Stevenson RE, et al. Isolation and Characterization of the Faciogenital Dysplasia (Aarskog-Scott Syndrome) Gene - a Putative Rho/Rac Guanine-Nucleotide Exchange Factor. *Cell.* 1994 Nov; 79(4):669-678. doi: 10.1016/0092-8674(94)90552-5.

9. Orrico A, Galli L, Faivre L, Clayton-Smith J, Azzarello-Burri SM, Hertz JM, et al. Aarskog-Scott Syndrome: clinical update and report of nine novel mutations of

the FGD1 gene. *Am J Med Genet A.* 152(2):313-318. doi: 10.1002/ajmg.a.33199.

10. Ahmed A, Mufeed A, Ramachamparambathu AK, Hasoon U. Identifying Aarskog Syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2016 Dec; 10(12):ZD09-ZD11. doi: 10.7860/JCDR/2016/22180.8982.

11. Bayat A, Krett B, Dunø M, Topping PM, Vissing J. Novel truncating variants in FGD1 detected in two Danish families with Aarskog-Scott syndrome and myopathic features. *Am J Med Genet A.* 2022 Jul; 188(7):2251-2257. doi: 10.1002/ajmg.a.62753.

12. Nayak RB, Ambika L, Bhogale GS, Pandurangi A. Mania with Aarskog-Scott syndrome. *Indian Pediatr.* 2012 Apr; 49(4):327-328. PMID: 22565081.

13. Pavone P, Marino S, Maniaci A, Cocuzza S. Aarskog-Scott syndrome: clinical and molecular characterisation of a family with the coexistence of a novel FGD1 mutation and 16p13.11-p12.3 microduplication. *BMJ Case Rep.* 2020 Jun; 13(6):e235183. doi: 10.1136/bcr-2020-235183.

14. Zanetti Drumond V, Sousa Salgado L, Sousa Salgado C, Oliveira VAL, de Assis EM, Campos Ribeiro M, et al. The prevalence of clinical features in patients with Aarskog-Scott syndrome and assessment of genotype-phenotype correlation: a systematic review. *Genet Res (Camb).* 2021 Feb; 2021:6652957. doi: 10.1155/2021/6652957.

### Como citar este artigo/ How to cite this article:

Teixeira LS, Braga VLLB, Lopes EMS, Meireles WWS, Carneiro KLL, Pessoa ALS, Psoa ALS, et al. Síndrome de Aarskog: um relato de caso. *J Health Biol Sci.* 2024; 12(1):1-4.