

Caracterización fenotípica del Síndrome Aarskog

Phenotypical characterization of the Aarskog's Syndrome

Dra. Elayne Esther Santana Hernández,^I Dr. Nilson Márquez Ibáñez,^{II} Dr. Rafael Alfredo Llauradó Robles^{III}

^I Centro Provincial de Genética Médica. Holguín, Cuba.

^{II} Centro Municipal de Genética Urbano Noris. Holguín, Cuba.

^{III} Hospital Pediátrico Provincial Octavio de la Concepción de la Pedraja. Holguín, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el síndrome Aarskog es una enfermedad genética con expresividad variable y está caracterizada por retardo del crecimiento, rasgos faciales típicos, manos y pies cortos, discapacidad intelectual y anomalías en genitales. Se describió un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X, con expresión parcial en mujeres. Se han reportado casos con transmisión autosómica dominante.

Objetivos: identificar las características fenotípicas de diez pacientes afectados con diagnóstico del síndrome Aarskog, encontrado tanto hembras como varones.

Materiales y métodos: se realizó un estudio descriptivo, donde la muestra estuvo formada por diez enfermos del municipio Urbano Noris, provincia de Holguín, durante enero a diciembre de 2015.

Resultados: la característica facial más frecuente fue el puente nasal ancho (90 %), narinas antevertidas (40 %), el *filtrum* largo (90 %), con labios gruesos (60 %) y la fisuras palpebrales hacia abajo (90 %); seguido por el hipertelorismo y las cejas gruesas en un 70 %; la braquidactílea fue la alteración en los miembros más común (70 %) y la sindactílea membranosa en 80 %, que se acompañó de discapacidad intelectual leve en el 80 %.

Conclusiones: existió variabilidad de expresión clínica entre los enfermos, estando tanto en hembras como en varones, existiendo diferencias fenotípicas que se pudieran explicarse a través de la heterogeneidad genética del síndrome. Aún no se cuenta en el país con estudios moleculares que permitan caracterizar genotípicamente a estos afectados.

Palabras clave: síndrome facio-dígito-genital, síndrome Aarskog.

ABSTRACT

Introduction: Aarskog's syndrome is a genetic disease with variable manifestation, characterized by growth retardation, typical facial features, short hand and feet, intellectual disability and genital anomalies. It was described a pattern of recessive inheritance linked to X chromosome, with partial expression in women. Cases with dominant autosomal transmission have been reported.

Objective: describing the phenotypical characteristics of ten patients with Aarskog's syndrome diagnosis, found as much in female as in male patients.

Materials and methods: we carried out a descriptive, retrospective study, from January to December 2015, with a sample formed by ten patients from Urbano Noris Municipality, province of Holguin.

Results: the most frequent facial characteristics were wide nasal bridge (90 %), anteverted nares (40 %), long philtrum (90 %), with thick lips (60 %) and palpebral fissures down (90 %), followed by hypertelorism and thick eyebrows in a 70 %; brachydactyly was the most common alteration of the limbs (70 %) and membranous syndactyly (80 %), accompanied by mild intellectual disability in 80 %.

Conclusions: the patients showed variability of the clinical expression, found as much in female as in male ones; the phenotypical differences may be explained by the syndrome's genetic heterogeneity. There are not still in the country molecular researches allowing the genotypic characterization of these patients.

Key words: facio-digito-genital syndrome, Aarskog's syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome recibe el nombre de Dagfinn Aarskog, un pediatra y genetista noruego que fue el primero que lo describió en 1970, y de Charles I. Scott, Jr., genetista estadounidense, quien de forma independiente lo describió un año después.^(1,2)

El síndrome Aaskorg es un desorden congénito raro. Existen criterios clínicos para su identificación, como son: retraso en el crecimiento, rasgos faciales característicos, anormalidades genitales y retraso mental. Los criterios incluyen baja talla, hipertelorismo, puente nasal ancho, nariz corta y narinas antevertidas, *filtrum* amplio, hipoplasia maxilar con o sin mal oclusión, pliegues debajo del labio inferior, orejas dobladas en la parte superior, manos cortas y anchas, quinto dedo corto con clinodactilea y anomalías genitales, como criptorquidia (testículos que no han descendido), pliegues anormales del escroto que se extienden alrededor de la base del pene, que se denomina "escrotos en chal" y escroto bifido. Otros signos incluyen la *ptosis* palpebral, hiperlaxitud articular, pies anchos, criptorquidia y hernia inguinal.^(3,4)

En este síndrome se describen varias formas de herencia como el patrón autosómico dominante, autosómica recesivo y en algunos casos formas recesivas ligadas al cromosoma X. Es causado por mutación en FGD1, por sus siglas en inglés (*facio genital dysplasia type I*), localizado este gen en el brazo corto (p) del cromosoma X (Xp11.21).⁽²⁾ El producto del FGD1 contiene los dominios de homología Dbl (DH) y plekistrina (PH). Este transcrito se une específicamente a una proteína Rho, familia de GTPasa, llamada Cdc42Hs, y estimula el intercambio GDP-GTP de las formas isopreniladas de la Cdc42Hs y de igual modo aumenta la

actividad mitogénica en la cascada de las proteínas quinasas, entre estas la quinasa de unión SAPK/JNK.⁽³⁾ Mutaciones en dicho gen se han encontrado en algunas familias, sin embargo, la baja frecuencia de mutaciones encontradas sugiere que otros genes puedan estar involucrados.⁽⁵⁻⁸⁾

Recientes estudios indican variantes alternativas del gen. Entre estas se encuentra el exón novel en el intrón 8, nombrado exón 8B (8B FGD1) y el alelo 7B (7B FGD 1), que presenta un exón en el séptimo intrón. El 8B FGD 1 es expresado fuertemente en el cerebro, testículos, médula espinal, tráquea y estómago, y débilmente en el timo y linfocitos. Sin embargo, la expresión del 7B FDG 1 es más débil y restringida a los testes y a las glándulas salivares. La inserción de cada exón novel conduce a la producción de una prematura terminación del cordón, por lo que la proteína generada solo tiene dominios ricos en prolina y un incompleto dominio DH, que potencialmente compete con el gen salvaje FDG 1.⁽⁹⁻¹¹⁾

El objetivo de este trabajo es describir diez afectados con discapacidad intelectual y características fenotípicas que recuerdan este síndrome, encontrado tanto hembras como varones, con gran variabilidad clínica que dificulta su reconocimiento. El diagnóstico es clínico, por lo que se considera importante el método clínico para realizar un diagnóstico oportuno, permitiendo ofrecer estimulación temprana que mejoraría su rendimiento escolar y su incorporación en la sociedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, se seleccionó una muestra no probabilística de sujetos-tipos, atendiendo a las características fenotípicas que describen el síndrome Aarskog, quedando conformada por diez pacientes afectados del municipio Urbano Noris. Se aplicó el método clínico de comparación o de patrón, para delinear el fenotipo, que permitió llegar al diagnóstico clínico de este síndrome. Se identificaron las características fenotípicas que recuerdan este síndrome en cada uno de los pacientes tomados en la muestra, se revisaron las historias clínicas, se consultó la literatura actualizada y se compararon con otros trabajos publicados.

Durante esta investigación se respetaron los principios éticos descritos en la declaración de Helsinki de 2010. Se les pidió consentimiento informado a los padres para examinar a los pacientes y tomarles fotos, para la posterior publicación en revistas biomédicas.

RESULTADOS

Descripción de los diez pacientes tomados en la muestra con características fenotípicas del síndrome Aarskog.

Paciente 1

Paciente del sexo femenino de 8 años edad, sin antecedentes familiares, producto de un embarazo normal, parto eutócico sin complicaciones neonatales. Presenta características faciales típicas, descritas en la tabla 1.

También braquidactílea y clinodactílea del quinto dedo de manos y pies, asociado sindactílea membranosa ligera y alteraciones conductuales, por lo que fue valorada

por el centro de diagnóstico y orientación a la familia. Se le realizó test psicométrico, que mostró un coeficiente de inteligencia (CI) de 58. Por tal motivo se trasladarla a una enseñanza especial, con diagnóstico de discapacidad intelectual ligera. En la etapa de transicional, presentó retraso motor —caminó a los 20— meses, pobre crecimiento —se mantiene en el tercer percentil de la talla para edad— y retraso en el lenguaje, que aun es escaso y pobre.

Paciente 2

Paciente femenina de 7 años, con características faciales descritas en la tabla 1, con antecedentes de parto eutócico; pesó 3 400 gramos al nacer, sin complicaciones. Antecedentes familiares de hermanos con retardo en el desarrollo psicomotor. Por el pobre desarrollo del lenguaje y conducta inadecuada, desde los 4 años fue valorada por el Centro de Diagnóstico, y con edad preescolar se realiza test psicométrico, que determina un CI de 43, por lo que se diagnostica una discapacidad intelectual moderada.

Paciente 3

Paciente masculino de 8 años, con características faciales típicas de esta enfermedad, con antecedentes de parto eutócico; pesó 3 000 gramos al nacer, sin complicaciones; no se recogen antecedentes prenatales. Se encuentra en una enseñanza especial, con diagnóstico de discapacidad intelectual ligera.

Paciente 4

Escolar masculino de 8 años, con características faciales de esta enfermedad, con antecedentes de parto eutócico; pesó 2 800 gramos al nacer. No refieren los padres antecedentes prenatales ni perinatales de importancia. Se encuentra en una enseñanza especial con diagnóstico de discapacidad intelectual.

Paciente 5

Paciente masculino de 9 años, con particularidades de esta enfermedad. Se recogen antecedentes de retardo psicomotor y parto eutócico demorado inducido; pesó 2 650 gramos al nacer. Presenta retardo en el lenguaje. Se encuentra en una enseñanza especial con diagnóstico de discapacidad intelectual.

Paciente 6

Paciente masculino de 11 años con particularidades de esta enfermedad. Se recogen antecedentes. Parto eutócico meconio ++; pesó al nacer 2 900 gramos. Presenta retardo en el lenguaje, con una alta talla y mala oclusión dentaria. Se encuentra en una enseñanza especial con diagnóstico de discapacidad intelectual.

Paciente 7

Adulta de 45 años de edad, con antecedentes de baja talla, discapacidad intelectual ligera y características faciales de la enfermedad. Tiene una sola hija (caso 8) con iguales particularidades en el fenotipo.

Paciente 8

Adolescente femenina de 15 años de edad, que se atiende en consulta por baja talla y discapacidad intelectual ligera. Se realiza cariotipo que en 17 metafases diagnostica 46, XX una hembra cromosómicamente normal. No se recogen

antecedentes de importancia ni prenatal ni perinatal. Se encuentra en una escuela de enseñanza especial.

Paciente 9

Paciente masculino de 8 años de edad, con alta talla y varias dismorfias faciales características. Se recoge antecedente de retardo psicomotor y del lenguaje y conducta no adecuada, antecedentes de parto demorado meconio +++ y bajo peso al nacer (2 430 gramos a las 40 semanas). Se encuentra en una escuela de enseñanza especial, con diagnóstico de discapacidad intelectual moderada.

Paciente 10

Paciente masculino 9 años de edad, con características faciales típicas de la enfermedad, no se recogen antecedentes desfavorables ni prenatales ni perinatales. Con discapacidad intelectual ligera, encontrándose en una enseñanza especial.

En la tabla 1 se muestran las características faciales encontradas en cada uno de los pacientes afectados, donde la característica facial más frecuente fue el puente nasal ancho, el *filtrum* largo y las fisuras palpebrales hacia abajo (90 %), seguido por el hipertelorismo y las cejas gruesas en un 70 % como se aprecia en la figura.

Tabla 1. Características faciales encontradas en cada uno de los afectados (n=10)

Hallazgos	Pacientes										No.	%
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Nariz corta	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	4	40
Puente nasal ancho	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	9	90
<i>Filtrum</i> largo	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	9	90
Hiptelorismo	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	7	70
Frente amplia	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	5	50
Narinas antevertidas	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	4	40
Labios gruesos	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	6	60
Cara redonda	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	6	60
Hipoplasia maxilar	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	5	50
Fisuras palpebrales hacia abajo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	9	90
Epicanto	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	6	60
Cejas gruesas	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	7	70
Blefaroptosis	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	3	30
Surco bajo labio inferior	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-	6	60

+ presente - ausente



Fig. Características faciales de una afectada.

Las anomalías más comunes de las extremidades fueron la clinodactilia del quinto dedo y la sindactilea membranosa de manos y pies (80 %), seguido por la braquidactilia (70 %), como se observa en la tabla 2.

Tabla 2. Anomalías de las extremidades y de la talla (n=10)

Hallazgos	Pacientes										No.	%
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Extremidades cortas	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	4	40
Braquidactílea	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	9	90
Manos y pies anchos	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	9	90
Cuello corto	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	7	70
Pterigión cervical	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	5	50
Clinodactílea 5to dedo	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	4	40
Baja talla	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	6	60
Escoliosis	+	-	-	-	+	-	+	-	+	+	6	60
Sindactilia membranosa ligera en manos y pies	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	5	50
<i>Pectus excavatum</i>	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	9	90

+ presente - ausente

En la tabla 3 se representan las alteraciones del comportamiento, donde el 80% de los pacientes presenta deficiencia mental moderada, unido a la hiperactividad y déficit de atención (60 %), y la mayoría de los pacientes mantienen un comportamiento socialmente bueno (70%).

Tabla 3. Alteraciones del comportamiento ((n=10)

Hallazgos	Pacientes										No.	%	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Coefficiente de inteligencia normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia mental leve	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	8	80	
Deficiencia mental moderada	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	2	20	
Hiperactividad y déficit de atención	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	6	60	
Comportamiento socialmente bueno	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	7	70	

+ presente - ausente

DISCUSIÓN

Como se puede apreciar, existió una gran variabilidad en la expresión fenotípica entre los pacientes reportados. En algunos estudios se ha podido caracterizar los enfermos a través de estudios moleculares, demostrándose su heterogeneidad genética, al igual que lo encontrado en nuestro estudio.⁽¹⁾ También existe variabilidad de expresión entre los sexos, sin embargo, en esta investigación, tanto las féminas como en los masculinos, se encuentran severamente afectados, a diferencia de lo descrito por otros autores.^(4,5)

Anteriormente se pensaba que el síndrome se manifiesta completamente solo en hombres, por la herencia recesiva ligado al X, pero varios autores han descrito familias con patrón autosómico dominante, donde tanto hembras como varones manifiestan la enfermedad, al igual que sus progenitores.^(6,7) En algunas ocasiones, las mujeres presentan una variante atenuada de este síndrome.

Entre los hallazgos está el del paciente 7, correspondiente a una mujer con una baja talla y extremidades cortas, con braquidactilia, madre de la paciente 8, con iguales características faciales que su madre, y de igual manera predomina la baja talla. Mientras que el resto de los afectados no están en los percentiles considerados como baja talla, aunque otros tres presentan un creciendo paralelamente a los percentiles inferiores, lo que se corresponde con lo reportado por otros autores.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Se pensaba que solo se manifestaba en varones, pero ya ha sido encontrada esta misma mutación en madres que tiene algunas características que sus hijos, tanto varones como hembras afectados, por lo tanto, existen familias con patrones autosómico dominante.⁽⁷⁾

Existen mutaciones sin sentido encontrados en pacientes con discapacidad intelectual o retraso mental (RM) ligado al X no sindrómico, lo que sugiere la participación del producto del gen FDG1 en la génesis de algunos tipos de RM, o al menos, algunos de los dominios de esta proteína, son importantes en la cascada de eventos de la embriogénesis para el desarrollo normal del cerebro.^(9,10) Sería muy importante poder estudiar molecularmente a estos afectados, ya que en todos se

determinó discapacidad intelectual. Se plantea una variación en desarrollo intelectual de los individuos afectados, pudiendo exhibir problemas de conducta, tales como trastorno de hiperactividad y déficit de atención.⁽¹¹⁾

Recientemente otros estudios han demostrado mutaciones que causan esta enfermedad y discapacidad intelectual variable, con mayor afectación en varones y expresión más ligera en madres y hermanas también enfermas.⁽¹¹⁾

Los avances moleculares indican claramente que la variabilidad fenotípica está determinada por la heterogeneidad alélica del síndrome. Esta heterogeneidad pudiera también explicar la presencia de la discapacidad intelectual de estos pacientes.

Se concluye que existió variabilidad de expresión clínica entre los enfermos, estando tanto hembras como varones afectados de igual manera. Existió diferencias fenotípicas que se pudieran explicar a través de la heterogeneidad genética del síndrome. Aún no se cuenta en el país con estudios moleculares que permitan caracterizar genotípicamente a estos afectados.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Rafael Alfredo Llauro Robles, neuropediatra, quien ayudó con la clasificación de la discapacidad intelectual y la delimitación del fenotipo, para llegar al diagnóstico de estos afectados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Griffin LB, Farley FA, Antonellis A, Keegan CE. A novel FGD1 mutation in a family with Aarskog-Scott syndrome and predominant features of congenital joint contractures. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* [Internet]. 2016 Jul [citado 7 Oct 2016];2(4). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27551683>
- 2- Pariltay E, Hazan F, Ataman E, et al. A novel splice site mutation of FGD1 gene in an Aarskog-Scott syndrome patient with a large anterior fontanel. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Sep 1 [citado 7 Oct 2016];29(9):1111-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27544718>
- 3- Pérez-Coria M, Lugo-Trampe JJ, Zamudio-Osuna M, et al. Identification of novel mutations in Mexican patients with Aarskog-Scott syndrome. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2015 May [citado 7 Oct 2016];3(3):197-202. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26029706>
- 4- Trevizol AP, Sato IA, Dias DR, et al. Aarskog-Scott syndrome presenting with psychosis: A case study. *Schizophr Res* [Internet]. 2015 Jun [citado 7 Oct 2016];165(1):108-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911513>
- 5- Orrico A, Galli L, Clayton-Smith J, et al. Clinical utility gene card for: Aarskog-Scott Syndrome (faciogenital dysplasia) *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2015 Apr [citado 20 Sep 2016];23(4). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25227149>

- 6- Völter C, Martínez R, Hagen R, et al. Aarskog-Scott syndrome: a novel mutation in the FGD1 gene associated with severe craniofacial dysplasia. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2014 Oct [citado 18 Sep 2016];173(10):1373-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24770546>
- 7- Şıklar Z, Berberoğlu M. Syndromic disorders with short stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2014 [citado 18 Sep 2016];6(1):1-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637303>
- 8- Li JL, Li YJ, Zhang KJ, et al. No association between FGD1 gene polymorphisms and intellectual developmental disability in the Qinba mountain area. *Genet Mol Res* [Internet]. 2014 Jan 10 [citado 18 Sep 2016];13(1):127-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24446295>
- 9- Shanavas M, Chatra L, Shenai P, et al. Aarskog-Scott syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* [Internet]. 2013 May [citado 18 Sep 2016];23(5):378-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23673187>
- 10- Altıncık A, Kaname T, Demir K, et al. A novel mutation in a mother and a son with Aarskog-Scott syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 [citado 18 Sep 2016];26(3-4):385-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23443263>
- 11- Aten E, Sun Y, Almomani R, et al. Exome sequencing identifies a branch point variant in Aarskog-Scott syndrome. *Hum Mutat* [Internet]. 2013 Mar [citado 18 Sep 2016];34(3):430-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169394>

Recibido: 28 de mayo de 2015.
Aceptado: 13 de octubre de 2016.

Elayne Esther Santana Hernández. Centro Provincial de Genética Médica. Calle Libertad No. 301 esq. a Peralejo. Holguín, Cuba. Correo electrónico: esantana@hpuh.hlg.sld.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Santana Hernández EE, Márquez Ibáñez N, Llauradó Robles RA. Caracterización fenotípica del Síndrome Aarskog. Presentación de un caso. *Rev Méd Electrón* [Internet]. 2017 Ene-Feb [citado: fecha de acceso];39(1). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1469/3277>