

Síndrome de Aarskog-Scott. A propósito de un caso con identificación molecular de la mutación génica

I. Llano-Rivas, J. Fernández-Toral, Z. García-Amorín¹, B. Hernández-Charro²

Unidad de Genética. Área de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Facultad de Medicina. Oviedo

¹Servicio de Pediatría. Hospital del Valle del Nalón (Asturias). ²Centro de Análisis Genéticos. Zaragoza

Resumen

El síndrome de Aarskog-Scott, o displasia facioidigitogenital, fue descrito en 1970 por Aarskog. Es una entidad con herencia recesiva ligada al cromosoma X, con una amplia heterogeneidad genética, ya que se han descrito casos compatibles con la transmisión autosómica dominante o semidominante ligada al cromosoma X con expresión parcial en mujeres portadoras. Presentamos el caso de un paciente con datos clínicos compatibles con esta entidad, así como el estudio molecular realizado en él y en su madre, en quienes se encuentra una mutación (c.527insC) en el exón 3 del gen *FGD1* (Xp11.21). Las mutaciones referidas hasta la fecha son específicas de un caso particular o familiar. Es importante conocer las diferentes mutaciones encontradas en las distintas poblaciones para intentar establecer una relación genotipo-fenotipo.

Palabras clave

Displasia facioidigitogenital, *FGD1*

Abstract

Title: Aarskog-Scott syndrome. About a case report with molecular identification of the gene mutation

The Aarskog-Scott syndrome (SAS) or facioidigitogenital dysplasia was described in 1970 by Aarskog. It is an entity with recessive heredity bond to X with broad genetic heterogeneity as compatible cases are with dominant or semi dominant autosomal transmission bond to X with partial expression in female carriers. We describe a patient with clinical data compatible to the entity and the molecular study performed to him and to his mother in which there is a mutation (c.527insC) in exon 3 of *FGD1* gene (Xp11.21). The mutations known up to date are specific of a particular or family case. It is important to know the different mutations identified in different populations to try determining a phenotype-genotype relation.

Keywords

Facioidigitogenital dysplasia, *FGD1* gene

Introducción

El síndrome de Aarskog-Scott (SA-S), conocido también como displasia facioidigitogenital, es una enfermedad genética que se manifiesta al nacimiento, que fue descrita por primera vez en 1970 por Dagfinn Aarskog en una familia noruega con diversos miembros afectados en varias generaciones¹. Un año después, Charles Scott, citado por Porteous en 1991², completa la definición de la entidad con las siguientes características clínicas: talla baja desproporcionada, cara redonda, frente prominente e hipertelorismo ocular, nariz pequeña con narinas antevertidas, *filtrum* largo, fisuras palpebrales inclinadas de dentro afuera y de arriba abajo, puente nasal ancho, implantación del pelo frontal en «pico de viuda»*, manos cortas y anchas, braquidactilia, sindactilia cutánea parcial e hiperlaxitud de las articulaciones interfalángicas³. Los genitales muestran un escroto «en chal» (o «bufanda»), criptorquidia unilateral o bilateral; las mujeres portadoras presentan una localización anterior

*Implantación del pelo en la región frontal, que recuerda al velo que utilizaban las mujeres viudas, como puede observarse en el Museo del Prado en Madrid, en el retrato de María Magdalena de Austria, gran duquesa de Toscana (obra de Justus Susterman, 1597-1681).

del clítoris⁴, hipogonadismo o pubertad retrasada, con gonadotropinas disminuidas⁵ y hernia inguinal^{2,3,6}, linfedema, anomalías dentales (como hipoplasia del esmalte), hipoplasia cervical y escleras azules⁷. Generalmente, el desarrollo psicomotor y la inteligencia son normales⁸.

Se transmite con un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X, con expresión fenotípica parcial en las mujeres portadoras, aunque en muchos casos, y en función del análisis de los árboles genealógicos, no puede descartarse la herencia autosómica dominante con expresión limitada por el sexo^{8,9} o ligada al cromosoma X semidominante, ya que en las mujeres la expresión se limita a signos parciales o mínimos^{10,11}.

Caso clínico

Se trata de un niño, hijo de padres jóvenes, sanos y no consanguíneos, sin antecedentes familiares de importancia (figura 1), producto del primer embarazo de la pareja, con control prenatal adecuado y normal, nacido por parto a término sin complicaciones, con un peso de 2.910 g (p3), una longitud de 48 cm (p10) y un perímetro cefálico de 31 cm (<p3). Desde el nacimiento se

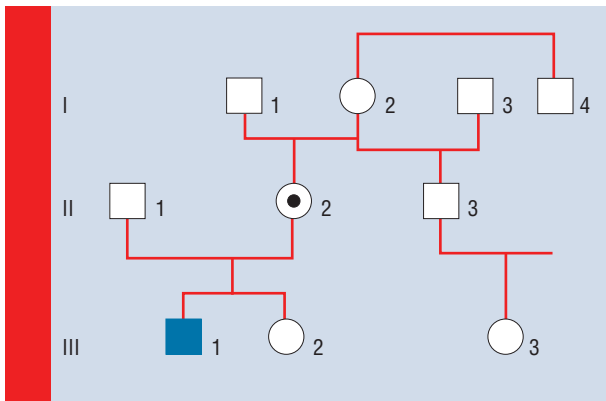


Figura 1. Árbol genealógico. II-2: portadora heterocigota de un síndrome de Aarskog-Scott. III-1: síndrome de Aarskog-Scott



Figura 2. Hipertelorismo, implantación de pelo frontal en «pico de viuda», filtrum largo, labio superior delgado

aprecia un hipertelorismo ocular, una piel redundante en la cara posterior del cuello, un surco de cuatro dedos en ambas manos (pliegue único transversal), un acortamiento rizomélico de las cuatro extremidades en forma simétrica y un hidrocele izquierdo. Se realizó una ecografía cardíaca, en la que se advierte un engrosamiento pericárdico, y otoemisiones acústicas con resultado normal. Fue enviado a nuestro hospital a los 2 meses y 8 días de vida; los resultados de la somatometría realizada se situaban en parámetros normales bajos para la edad y el sexo (4.580 g de peso, 56,5 cm de longitud y 37,5 cm de perímetro cefálico [percentiles 25, 25 y 3, respectivamente]); a su vez, mostraba fontanela amplia, pelo con implantación frontal en «pico de viuda», distancia interpupilar de 50 mm (>p97), distancia intercantos internos de 30 mm (>p97) e intercantos externos de 70 mm (p75), hernia umbilical mínima, escroto bífido y «en corbata» con testículos en bolsas, y pies cortos y anchos (figura 2). Se diagnosticó clínicamente de SA-S.

El cariotipo en sangre periférica fue 46,XY; las radiografías del raquis, la pelvis y las extremidades eran normales, y la ecografía transfontanelar no presentaba alteraciones, igual que la ecografía renal.



Figura 3. Genitales masculinos con escroto «en bufanda» y pseudobífidio, con ambos testículos descendidos



Figura 4. Palma con surco de 4 dedos, braquidactilia y radiografía de la mano, con imágenes de falanges y metacarpianos cortos

A los 12 meses se evaluó nuevamente. La somatometría se hallaba en percentiles normales bajos para la edad y el sexo (70 cm de longitud y 44,5 cm de perímetro cefálico, ambos en el p3), con una edad ósea retrasada (entre 6 y 9 meses), y fenotípicamente no se apreciaban cambios en la exploración (figura 3). La radiografía de la mano mostraba unas falanges y unos metacarpianos cortos (figura 4). El desarrollo psicomotor y sensorial era totalmente normal.

Se realizó un estudio molecular en busca de mutaciones en el gen *FGD1* por reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación de los 18 exones del gen, con el hallazgo de una inserción de 1 pb, c.527insC, en el exón 3 del *FGD1*, que ocasiona una rotura del marco de lectura por la creación de un codón stop en la posición 216. Ante ello, se realizó un estudio molecular de ADN en sangre periférica de ambos progenitores: se constató normalidad en el padre, y la mutación c.527insC en el exón 3 del gen *FGD1* en uno de sus dos cromosomas X en la madre, quien no manifiesta rasgos fenotípicos del SA-S.

El paciente actualmente presenta una talla y un peso dentro de los percentiles normales para la edad (4 años), la talla pa-

renteral y el sexo (97,6 cm y 13,8 kg, respectivamente), con un perímetro cefálico de 48,2 cm (<p3) y un desarrollo psicomotor adecuado, por lo que inició su escolarización con buena adaptación y capacidad de aprendizaje. En la exploración física no se observaron alteraciones cardiopulmonares, abdominales ni de otra índole.

Discusión

El gen *FGD1* (faciogenitaldisplasia 1), conocido desde 1994, está localizado en el Xp11.21 y codifica un factor de intercambio de guanina en las proteínas de unión a GTP (familia Rho/Rac). Las mutaciones son responsables de las manifestaciones de la enfermedad. El gen fue caracterizado por clonación posicional, en una familia con el fenotipo característico que asociaba una translocación balanceada X:autosoma¹²⁻¹⁴. Hasta la fecha se han publicado pocos casos con la mutación molecularmente identificada en el gen *FGD1*.

Pasados 14 años, la tasa de detección de mutaciones ha sido baja, del 19-20%, y la relación genotipo-fenotipo sigue siendo confusa, ya que las halladas son en su mayoría únicas y específicas de cada familia estudiada¹⁵.

Se han detectado hasta la fecha cerca de 10 mutaciones diferentes a lo largo de toda la secuencia del gen, todas en pacientes en quienes el cuadro clínico era sugestivo de SA-S. No se ha podido establecer una relación entre la mutación génica y las manifestaciones clínicas; ello se debe a la baja frecuencia de mutaciones identificadas, que suelen ser específicas de cada individuo, excepto la referida por Orrico (528insC), que se encontró en dos familias no relacionadas entre sí y con varios miembros afectados, muy parecida a la hallada en nuestro paciente. Tampoco se ha observado una diferencia clínica sustancial entre los pacientes con la mutación identificada o no.

Las mutaciones en el gen *FGD1* son inserciones, deleciones, mutaciones sin sentido o mutaciones puntuales, que alteran la estructura normal de la proteína de 961 aminoácidos con forma en «dedo de cinc», originando en su mayoría proteínas truncadas¹²⁻¹⁴. La estructura génica del *FGD1* es parecida a la de los protooncogenes involucrados en la regulación de las señales intercelulares relacionadas con el crecimiento. Hay estudios que sugieren la existencia de una vía de señales *FGD1/Cdc42* que está involucrada en la organización del citoesqueleto, la cual, a su vez, influye en la morfogénesis.

La heterogeneidad genética se propone como el mecanismo que puede explicar la falta de detección de mutaciones en el *FGD1* en la mayoría de los pacientes con el diagnóstico clínico. No se puede descartar tampoco el efecto de factores genéticos, como otros genes recesivos, o la interacción de la proteína derivada de *FGD1* con otras citoplásmicas o de la familia Rho/Rac. Los factores ambientales o adquiridos pueden también estar modificando la expresión de la proteína mutada, ya que algunas características fenotípicas, como el hipertelorismo y el frontal amplio, así como los rasgos hallados frecuentemente en las ma-

nos, se hacen menos evidentes con la edad. Hay otras manifestaciones clínicas menos habituales (anemia persistente resistente al tratamiento, quinto dedo corto, nistagmo, esotropía, anomalías del iris, hepatomegalia, cirrosis y enfermedad pulmonar intersticial), cuya presencia no cambia el diagnóstico clínico.

Como en todas las entidades en las que el diagnóstico es fundamentalmente clínico, el diagnóstico diferencial con las que pueden tener datos clínicos superpuestos es muy importante. El SA-S se debe diferenciar de otros procesos, como el síndrome de Noonan y otros asociados, el síndrome de Robinow y otros menos frecuentes, como el orofaciadigital o la distostosis acrofacial.

Ante el hallazgo de la mutación en heterocigosis en la madre de este paciente, y dada la herencia recesiva ligada al X, se invitó a la abuela materna a efectuarse un estudio molecular (pero no acudió). Asimismo, con vistas al asesoramiento genético preconcepcional, se programó una futura visita para la hermana del paciente (al alcanzar ésta la mayoría de edad).

Bibliografía

1. Aarskog D. A familial syndrome of short stature associated with facial dysplasia and genital anomalies. *J Pediatr*. 1970; 77(5): 856-861.
2. Porteus M, Goudie D. Aarskog syndrome. *J Med Genet*. 1991; 28: 44-47.
3. Teebi AS, Naguib KK, Al-Awadi SA, Al-Saleh QA. New autosomal recessive facioidigitalgenital syndrome. *J Med Genet*. 1988; 25: 400-406.
4. Moraes S, Guerra-Junior G, Maciel-Guerra T. Female counterpart of shawl scrotum in Aarskog-Scott syndrome. *Pediatr Urol*. 2006; 32(4): 459-461.
5. Gracia Bouthelie S, Peralta Serrano A, Gracia Bouthelie R, Abarca L. Síndrome de Aarskog: estudio endocrinológico a propósito de 4 casos. *Rev Crecim*. 1988; 1(1): 26-30.
6. www.iier.com código CIE-9-MC: 759-710.
7. Lladonosa-Montull A, Campistol Plana J, Femeninas JA. Síndrome de Aarskog. *Rev Esp Pediatr*. 1997; 53(6): 575-578.
8. Van de Vooren MJ, Niermeijer MF, Hoogeboom JM. The Aarskog syndrome in a large family, suggestive for autosomal dominant inheritance. *Clin Genet*. 1983; 24: 439-445.
9. Berry C, Cree J, Maun T. Aarskog syndrome. *Arch Dis Child*. 1980; 55: 706-710.
10. Escobar V, Weaver D. Aarskog syndrome. *JAMA*. 1978; 240(24): 2.638-2.641.
11. Disponible en: <http://www.OMIM.com>
12. Pasteris G, Cadle A, Logie L, Porteous M, Schwartz C, Stevenson R, et al. Isolation and characterization of the facioidigital dysplasia (Aarskog-Scott syndrome) gene: a putative Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor. *Cell*. 1994; 79: 669-678.
13. Orrico A, Galli L, Cavaliere ML, Garavelli L, Fryns JP, Crushell E, et al. Phenotypic and molecular characterisation of the Aarskog-Scott syndrome: a survey of the clinical variability in light of FGD1 gene. *Eur J Hum Genet*. 2004; 12: 16-23.
14. Schwartz CE, Gillies-Kaesbach G, May M, Cappa C, Gorski J, Steindl K, et al. Two novel mutations confirm FGD1 is responsible for the Aarskog syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2000; 8: 869-874.
15. Shalev SA, Chervinski E, Weiner E, Mazor G, Friez MJ, Schwartz CH. Clinical variation of Aarskog syndrome in a large family with 2189delA in FGD1 gene. *Am J Med Genet*. 2006; 140 Suppl A: 162-165.