

SÍNDROME DE AARSKOG-SCOTT: A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO CLÍNICA FRENTE À LIMITAÇÃO DA CONFIRMAÇÃO GENÉTICA

AUTORES: **LIANA BARBOSA E SILVA ARAÚJO**¹; ANANDA NUNES MAGALHÃES ARRUDA¹; RENÊ ELIOMAR PINHEIRO DIÓGENES²; EVELINE GADELHA PEREIRA FONTENELE³; WALLACE WILLIAM DA SILVA MEIRELES³; CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANGEIRO³

NOME DAS INSTITUIÇÕES: ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ¹ UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO CAMPUS RIBEIRÃO PRETO², COMPLEXO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ³

INTRODUÇÃO

A síndrome de Aarskog-Scott (SAS) (OMIM #305400) é uma condição genética rara, com herança ligada ao X, causada principalmente por variantes patogênicas em FGD1, localizado em Xp11.21. Caracteriza-se por baixa estatura, dismorfismos faciais (hipertelorismo ocular, ptose palpebral, narinas antevertidas e filtro nasolabial longo), deformidades esqueléticas e malformações geniturinárias (transposição penoescrotal, criptorquidia e hérnia inguinal ou umbilical). O fenótipo é altamente heterogêneo, e o diagnóstico geralmente é clínico, baseado na gestalt. A sobreposição com outras síndromes genéticas e a baixa taxa de confirmação molecular - mutações em FGD1 são identificadas em aproximadamente 20% dos casos suspeitos - tornam o diagnóstico desafiador.

OBJETIVOS

Relatar o caso de um paciente com quadro clínico compatível com a síndrome de Aarskog, mas sem identificação de variantes patogênicas, mesmo após reanálise dos dados brutos de sequenciamento.

RELATO DO CASO

Paciente masculino, 7 anos e 6 meses, apresenta baixa estatura proporcionada, dismorfismos faciais e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Filho único de pais jovens não consanguíneos, sem complicações pré ou perinatais e sem exposição a teratógenos. Exame físico revelou implantação capilar em bico de viúva, ptose palpebral, cílios longos, rarefação distal das sobrancelhas, ponte nasal larga, filtro nasolabial longo, lábio superior fino, discreto encurtamento rizomélico dos membros superiores, sindactilia cutânea entre 2º e 3º dedos, transposição penoescrotal e polegares e háluxes alargados,

característica também compartilhada com o genitor. Exames complementares (tomografia de crânio, ultrassom abdominal, ecocardiograma e cariótipo) foram normais. Sequenciamento do exoma não identificou variantes patogênicas relacionadas ao quadro clínico.

DISCUSSÃO

Este caso ilustra a complexidade do diagnóstico de síndromes genéticas raras com expressividade fenotípica variável e baixa taxa de confirmação molecular. As manifestações clínicas do paciente, incluindo alterações craniofaciais típicas, alterações esqueléticas e TDAH, são compatíveis com o espectro fenotípico da SAS. Até o momento, apenas variantes em FGD1 foram associadas à síndrome, sendo a maioria variantes de nucleotídeo único (SNVs), especialmente do tipo troca de sentido no domínio DH da proteína. No entanto, a confirmação molecular ocorre em apenas 20%-30% dos casos. Essa limitação pode ser atribuída a dificuldades técnicas (como cobertura incompleta de regiões regulatórias, presença de mosaicismo ou variantes intrônicas profundas) e à possível existência de genes ainda não identificados (fenocópias). Alternativamente, casos como este podem representar outras síndromes com fenótipo sobreposto, como a síndrome de Robinow ou RASopatias. Assim, o diagnóstico da SAS segue sendo essencialmente clínico, e o aconselhamento genético permanece fundamental mesmo na ausência de identificação molecular.

REFERÊNCIAS

- 1 - Orrico, A., Galli, L., Cavaliere, M. L., Garavelli, L., Fryns, J. P., Crushell, E., ... & Sorrentino, V. (2015). Phenotypic and molecular characterisation of the Aarskog-Scott syndrome: a survey of the clinical variability in light of FGD1 mutation analysis in 46 patients. *European Journal of Human Genetics*, 23(4), 437-443. [PMID: 25227149]
- 2- Van de Vooren, M. J., van Bokhoven, H., & de Brouwer, A. P. M. (2012). Exome sequencing identifies a branch point variant in Aarskog-Scott syndrome. *Human Mutation*, 33(12), 1735-1738. [PMID: 23169394]
- 3- Li, J., Yu, G., Liu, R., Liu, C., Zhang, Y., & Chen, S. (2024). FGD1-related Aarskog-Scott syndrome: Identification of four novel variations and a literature review of clinical and molecular aspects. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 12(3), e2346. [PMID: 38411716]

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao serviço de Genética Médica do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará

lianabbarbosa@gmail.com