

Síndrome de Aarskog e Distúrbios Comportamentais

Nelson Henrique Carvalho de Castro & Rita de Cassia Stocco dos Santos***

Introdução

Em 1970, AARSKOG descreveu uma "síndrome familiar de baixa estatura associada com displasia facial e anomalias genitais". A partir deste relato, foram identificados vários indivíduos portadores desta patologia, hoje conhecida como síndrome de Aarskog ou síndrome faciodígito-genital (AARSKOG, 1970; SCOTT Jr., 1971).

A síndrome de Aarskog afeta principalmente meninos, apresentando como principais características o hipertelorismo ocular, o nariz curto com narinas antevertidas, o filtrum longo, a hipoplasia maxilar, a baixa estatura, as mãos curtas e largas e o escroto em cachecol. Além disso, também é descrita a ocorrência de hiperextensibilidade de dedos, membranas interdigitais, pés planos, criptorquidia, hérnia inguinal e ptose palpebral (FRYNS, 1992; TEEBI e col., 1993).

A genética da síndrome de Aarskog é heterogênea. A maior frequência e expressão completa em meninos, a expressão parcial em meninas e a ocorrência de algumas características fenotípicas nas mães dos afetados, caracterizam uma herança ligada ao sexo (recessiva/semidominante) (MIM#305400). Já o relato de várias famílias com transmissão homem para homem, mostra uma forma autossômica dominante influenciada pelo sexo (TEEBI e col., 1993) (MIM#100050). Além disso, GUION-ALMEIDA & RICHIERI COSTA (1992) relataram um caso de Aarskog com consanguinidade dos pais, indicando forma de herança autossômica recessiva (MIM#227330).

As características mais típicas de Aarskog estão associadas às alterações faciais e genitais; entretanto, 10 a 30% dos afetados apresentam retardo mental, de grau leve a moderado em 2/3 dos casos (AARSKOG, 1990; FRYNS, 1992). Além disso, FRYNS relata também a ocorrência de distúrbios comportamentais, principalmente hiperatividade e déficit de atenção, verificados entre 60% dos pacientes com inteligência normal e 84% dos afetados com retardo mental. Segundo o autor, estes distúrbios de comportamento regridem com a idade, desaparecendo completamente entre 12 e 14 anos, nos pacientes com inteligência normal. No grupo de pacientes com retardo, entretanto, a regressão é mais lenta, podendo persistir até o início da vida adulta e, em alguns casos, reverter em apatia e hipoatividade.

RESUMO

A Síndrome de Aarskog é uma patologia genética com herança ligada ao sexo, caracterizada principalmente pelo hipertelorismo e escroto em cachecol, com 10-30% dos afetados apresentando retardo mental. O objetivo deste relato é a discussão da elevada ocorrência de distúrbios de comportamento em pacientes portadores de Aarskog, especificamente hiperatividade e distúrbios de linguagem, o que torna difícil o diagnóstico diferencial com outras síndromes ligadas ao cromossomo X.

UNITERMOS

Síndrome de Aarskog, Síndromes ligadas ao cromossomo X, Distúrbios comportamentais, Retardo Mental.

* Laboratório de Genética - Instituto Butantan. Médico, pós-graduando do Instituto de Biociências-USP, pesquisador associado em Genética Humana.

** Laboratório de Genética - Instituto Butantã. Bióloga, responsável pelo aconselhamento Genético do Instituto Butantan, Doutora em Genética Humana pelo Instituto de Biociências - USP, Pesquisadora Científica Nível IV.

TABELA 1
CARACTERÍSTICAS EXAMINADAS NOS PACIENTES DA AMOSTRA

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
Hipertelorismo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Escroto em Cachecol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Baixa Estatura	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	
Incisivos Superiores Grandes	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	
Narinas Antevertidas	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	
Hipoplasia Maxilar	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	
Hiperextensibilidade dos Dedos	+	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	
Membranas interdigitais	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+	
Clinodactilia de 5º Dedo	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	
Criptorquidia	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	
Hérnias	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	
Pés Planos	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	
Linguagem	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	
Hiperatividade	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	
Retardo neuropsicomotor	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	
Macroorquidia	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	
Orelhas em Abano	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	

A ocorrência de distúrbios comportamentais é uma característica frequentemente associada a síndromes com retardo mental ligado ao X; o exemplo mais importante é a síndrome do Sítio Frágil do cromossomo X (FRAX), que é uma das causas mais importantes de retardo mental em meninos (TARLENTON & SAUL, 1993).

Uma característica importante do FRAX é que a suspeita desta síndrome em meninos pré-adolescentes é baseada principalmente no quadro de retardo mental associado aos distúrbios comportamentais intensos, que incluem hiperatividade e déficit de atenção, pois as características físicas associadas à patologia (face longa e estreita, orelhas displásicas em abano, mento saliente e macroorquidia) só se tornam mais evidentes a partir da adolescência.

Entretanto, o quadro de retardo mental associado a distúrbios comportamentais não é uma exclusividade do FRAX, e o estabelecimento de um diagnóstico diferencial com outras patologias é fundamental. Entre estas patologias, devemos incluir a síndrome de Aarskog que, como citado anteriormente, é também mais frequente em meninos e pode apresentar um quadro de retardo mental associado a distúrbios comportamentais.

Caracterização da Amostra

No setor de Aconselhamento Genético do Laboratório de Genética do Instituto Butantan, recebemos um contingente significativo de meninos encaminhados por retardo mental associado a distúrbios comportamentais e atraso de linguagem, enviados com solicitação de análise cariotípica para detecção de FRAX. Entretanto, vários destes meninos apresentam uma análise negativa para FRAX, tanto citogeneticamente como no estudo molecular com sonda específica para detecção da amplificação do gene FRMi (sonda p51, fornecida pelo Dr. David Nelson, Human Genetic Center - Institute for Molecular Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, EUA).

A partir dos dados da literatura citados anteriormente, resolvemos avaliar o grupo de meninos com distúrbios comportamentais e FRAX negativos, em relação às características da síndrome de Aarskog.

Deste modo, pudemos caracterizar 21 pacientes como portadores de Aarskog, a partir dos dados que podem ser observados nas tabelas nº 1, 2 e 3. Estes indivíduos foram identificados dentro do contingente de 400 pacientes recebidos pelo Aconselhamento Genético do Laboratório de Genética do Instituto Butantan, nos anos de 1992 e 1993 (5,25%).

TABELA 2
NÚMERO TOTAL DE CARACTERÍSTICAS
ENCONTRADAS NOS PACIENTES E PORCENTAGENS

Características	Nº de Pacientes	Porcentagens (%)
Hipertelorismo	21	100
Escroto em Cachecol	21	100
Baixa Estatura	11	52
Incisivos Superiores Grandes	11	52
Narinas Antevertidas	16	76
Hipoplasia Maxilar	10	48
Hiperextensibilidade dos Dedos	12	57
Membranas Interdigitais	10	48
Clinodactilia de 5º Dedo	13	62
Criptorquidia	8	38
Hérnias	3	14
Pés Planos	7	33
Linguagem	19	90
Hiperatividade	20	95
Retardo Neuropsicomotor	4	19
Macroorquidia	4	19
Orelhas em Abano	15	71
Média	13 (± 5,65)	61 (± 26,9)

A identificação dos pacientes baseou-se nos aspectos clínicos de Aarskog, englobando: hipertelorismo, incisivos aumentados, nariz pequeno com narinas antevertidas, hipoplasia maxilar, baixa estatura, hiperextensibilidade de dedos, membranas interdigitais, clinodactilia de 5º dedo, escroto em cachecol, criptorquidia, hérnias inguinais e pés planos.

Além disso, a maioria apresentava hiperatividade, distúrbios de atenção e problemas de linguagem, além de retardo mental.

A análise da tabela nº 1 permite verificar que duas características associadas mais frequentemente com Aarskog (hipertelorismo ocular e escroto em cachecol) foram encontradas em 100% dos pacientes e serviram de parâmetro para o estabelecimento do diagnóstico, lembrando que todos os afetados apresentavam cariótipo normal 46 XY, tendo sido afastada a suspeita de FRAX.

Nenhum dos indivíduos apresentou todas as características analisadas, com uma ocorrência média de 10 características por paciente (tabela nº 3). Além das características citadas como mais frequentes na síndrome de Aarskog, foram encontradas outras alterações, tais como macroorquidia e orelhas displásicas, que também foram incluídas na tabela nº 1, mas não são descritas como

TABELA 3
IDADE, ALTURA E NÚMERO DE CARACTERÍSTICAS
POR PACIENTE

Paciente	Idade	Altura	Nº de Caracter.
1	4	1,15	10
2	8	1,39	12
3	10	1,27	12
4	10	1,48	12
5	10	1,30	9
6	4	1,04	10
7	4	1,13	7
8	1	0,80	10
9	6	1,17	12
10	5	1,08	10
11	5	1,05	10
12	9	1,31	12
13	7	1,21	12
14	5	1,10	10
15	10	1,32	10
16	4	1,08	9
17	3	0,98	9
18	8	1,23	10
19	6	1,14	12
20	3	1,01	10
21	4	1,03	12
Média	6 (± 2,7)	1,15 (± 0,15)	10 (± 1)

típicas do quadro fenotípico de Aarskog (TEEBI e col., 1993)

Além do hipertelorismo e do escroto em cachecol, as características mais frequentes incluíram distúrbios da linguagem (95%), hiperatividade (90%) e retardo neuropsicomotor (90%) (tabela nº 2). Os problemas de linguagem incluíam, em 100% dos casos, atraso na aquisição da linguagem, além de pobreza vocabular, dificuldades de articulação e ecolalia. A hiperatividade foi a queixa mais frequente dos pais dos afetados e, de modo geral, foi bem observada durante a anamnese e o exame clínico. O retardo, na maioria dos casos (90%) foi de grau leve a moderado, mas um paciente, em especial, apresentava retardo mental profundo e diagnóstico de autismo (AS-SUMPCÃO, em redação). Este paciente, por sinal, apresenta uma irmã também com retardo neuropsicomotor importante e com características fenotípicas de Aarskog (Hipertelorismo, baixa estatura, hipoplasia maxilar, hiperextensibilidade de dedos), não colocada na amostra, pois essa incluiu apenas meninos.

Os problemas neuropsicomotores representaram a queixa principal que motivou o encaminhamento de 95% dos indivíduos da amostra e a suspeita inicial, nesses casos, foi de FRAX. O diagnóstico final de Aarskog nos pacientes demonstra a importância de um estudo detalhado dos indivíduos afetados por retardo mental de herança ligada ao X.

Embora tenha sido ressaltada a heterogeneidade da herança de Aarskog, a maioria absoluta dos casos descritos, incluindo os deste trabalho, são em indivíduos do sexo masculino, apoiando fortemente a idéia de uma herança ligada ao sexo, corroborada com o mapeamento do gene para Aarskog em Xq13 (TEEBI e col., 1993) e análise de "linkage" (STEVENSON e col., 1994).

Este fato, associado à semelhança dos distúrbios comportamentais em síndromes com retardo mental associado ao X, como o FRAX e Aarskog, permite suspeitar que os genes do cromossomo X têm um papel primordial sobre o desenvolvimento neuropsicomotor normal do indivíduo.

Entretanto, a descrição da regressão dos distúrbios comportamentais na síndrome da Aarskog com o avanço da idade do indivíduo, permite indicar um prognóstico mais favorável para os pacientes desta patologia, do que para aqueles portadores do FRAX (FRYNS, 1992).

Não existe na literatura, até onde pudemos averiguar, uma estimativa real da frequência da síndrome de Aarskog na população. Entretanto, pelo caráter benigno da maioria dos casos, ela deve ser subdiagnosticada, pois apenas 30% dos indivíduos apresentam a complicação maior, que é o retardo mental (FRYNS, 1992). Nestes casos, a verificação de um padrão de herança ligada ao sexo e os distúrbios comportamentais, principalmente em pré-adolescentes, leva à suspeita inicial de FRAX, que deve ser eliminada, a partir do cuidadoso exame clínico da cariotipagem e eventual análise molecular.

SUMMARY

Aarskog syndrome is a X-linked disease with mainly characteristics known as shawl scrotum and hypertelorism, with 10-30% of mental delayed affecteds. The aim of this report is to discuss the high occurrence of behavior alterations in Aarskog patients, specifically hyperactivity and

sprech delay, which turns the differential diagnostic related to other X-linked traits quite difficult.

KEY WORDS

Aarskog syndrome, X-linked syndromes, Behavior alterations, Mental retardation.

Bibliografias

1. AARSKOG, D - A familial syndrome of short stature associated with facial dysplasia and genital anomalies. *J. Pediat.* **77**: 856-861, 1970.
2. AARSKOG, D - Aarskog syndrome. *Birth Defects Encyclopaedia*. Buyse, M.L.(ed). Cambridge, Blackwell Cientific Publications, 1990.
3. FRYNS, J.P - Aarskog syndrome - the changing phenotype with age. *Am. J. Med. Genet.* **43**: 420-427, 1992.
4. GUION-ALMEIDA, M.L. & RICHIERI-COSTA, A. - Aarskog syndrome in a brazilian boy born to consanguineous parents. *Am. J. Med. Genet.* **43**: 808-810, 1992.
5. HOO, J.J. - The Aarskog (facio-digito-genital) syndrome. *Clin. Genet.* **16**: 269-276. 1979.
6. McKUSICK, V.A. - Mendelian Inheritance in Man _ Tenth Edition. Baltimore and London, The Johns Hopkins University Press, 1992.
7. PORTEOUS, M.E.M. & GOUDIE, D.R. - Aarskog syndrome. *J. Med.Genet.* **28**: 44-47, 1991.
8. SCOTT Jr., C.I. - Unusual facies, joint hypermobility, genital anomaly and short stature: a new dysmorphic syndrome. *Birth Defects Orig. Art. Serv.* **VII(6)**: 240-246, 1971.
9. STEVENSON, R.E.; MELAINE, M.; ARENA, J.F.; MILLAR, A.E.; SCOTT Jr, C.I.; SCHROER, R.J.; SIMENSEN, R.J.; LUBS, H.A. & SCHWARTZ, C.E. - Aarskog - Scott syndrome: confirmation of linkage to the pericentral region of the X chromosome. *Am. J. Med. Genet.* **52**: 001-008, 1994.
10. SUGERMAN, G.I.; RIMOIN, D.L. & LACHMAN, R.S. - The facio-digito-genital (Aarskog) syndrome. *Am. J. Dis. Child.* **126**: 248-252, 1972.
11. TARLETON, J.C. & SAUL, R.A. - Molecular genetics advances in fragile X syndrome. *J. Pediat.* **122(2)**: 169-185, 1993.
12. TEEBI, A.S.; RUCQUOI, J.K. & MEYN, M.S. - Aarskog syndrome: report of a family with review and discussion of nosology. *Am. J. Med. Genet.* **46**: 501-509, 1993.

Endereço para correspondência:

Laboratório de Genética Instituto Butantan
Caixa Postal 65 - São Paulo - Brasil - CEP 05503-900