

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome d'Aarskog-Scott

Argumentaire

CHRU de Tours
Centre de référence constitutif « Anomalies du développement et
syndromes malformatifs »
CLAD de l'inter-région Grand-Ouest

Filière AnDDI-Rares

Septembre 2022

Coordonateur : Dr Médéric JEANNE

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence Anomalies du développement et syndrome malformatifs de Tours. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS du syndrome d'Aarskog-Scott.
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Haute Autorité de Santé (www.has-sante.fr) et sur le site de la filière AnDDI-Rares (<http://www.anddi-rares.org>)

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
Méthode de travail.....	6
Rédaction du PNDS.....	6
Argumentaire.....	7
1 Recherche documentaire.....	7
1.1 Stratégie de recherche et de sélection des articles	7
1.2 Articles sélectionnés pour analyse	8
2 Argumentaire.....	31
2.1 Thème et objectifs de travail	31
2.2 Professionnels impliqués	32
2.3 Définition de la pathologie et épidémiologie	32
2.4 Suspicion du diagnostic de Syndrome d'Aarskog-Scott	33
2.4.1 Contexte du diagnostic	33
2.4.2 Critères diagnostiques.	34
▶ Critères diagnostiques de Teebi et. al., 1993 (18) (Annexe 1)	35
▶ Critères révisés par Orrico et. al., 2010 (19) (Annexe 2)	35
▶ Critères révisés par Zanetti Drumond et. al., 2021 (3) (Annexe 3)	36
2.5 Signes cliniques, complications et co-morbidités	37
2.5.1 Dysmorphie faciale	37
2.5.2 Trouble de la croissance	38
2.5.3 Anomalies squelettiques	38
2.5.4 Trouble du neurodéveloppement	40
2.5.5 Malformations congénitales	41
2.5.6 Anomalies ophtalmologiques	42
2.5.7 Anomalies dentaires	42
2.6 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	43
2.6.1 Confirmation moléculaire	43
3 Questions non résolues.....	44
Annexe 1. Liste des participants	45
Annexe 2. Critères diagnostiques proposés par Teebi et. al.,	46
Annexe 3. Critères diagnostiques révisés par Orrico et. al.,	47
Annexe 4. Critères diagnostiques révisés par Zanetti Drumond et. al.,	48
Références bibliographiques	49

Liste des abréviations

ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
AESH	Accompagnant d'Elève en Situation de Handicap
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CAMSP	Centre d'action médico-social précoce
CDC42	Cell Division Cycle 42
CIA	Communication Inter-Auriculaire
CIV	Communication Inter-Ventriculaire
CLAD	Centre de référence maladies rares labellisé pour les anomalies du développement
CMPP	Centre médico-psycho-pédagogique
DS	Déviation standards
FGD1	Facio-Genital Dysplasia 1
GEF	Guanine Exchange Factor
HAS	Haute Autorité de Santé
IME	Institut Médico Educatif
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MLPA	Multiplex Ligation-depedent Probe Amplification
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RICB	Réunion d'Interprétation Clinico-Biologique
SEGPA	Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté
SAS	Syndrome d'Aarskog-Scott
TDAH	Trouble déficit de l'attention avec hyperactivité
TND	Trouble du Neurodéveloppement
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire

Préambule

Le PNDS sur le syndrome d'Aarskog-Scott a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des «Recommandations pour la pratique clinique»¹. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le Centre de référence constitutif « Anomalies du développement et syndrome malformatifs » du CHRU de Tours CLAD. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il est consulté par mail et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de rédaction qui rédige la version finale du PNDS. Une réunion physique est organisée en cas de besoin.

Argumentaire

1 Recherche documentaire

1.1 Stratégie de recherche et de sélection des articles

La recherche de données bibliographiques a été effectuée sur PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) en utilisant les termes suivants :

- « Aarskog syndrome » ;
- « Aarskog-Scott syndrome » ;
- « Faciogenital dysplasia » ;
- « FGD1 ».

Seuls les articles en langue anglaise ont été retenus. Les articles les plus anciens, portant sur des patients dont le diagnostic est très douteux voire erroné au vu de la présentation clinique, du mode de transmission et éventuellement de l'analyse des photographies ont été écartés. Enfin, les articles portant sur les aspects physiopathologiques et de sciences fondamentales n'ont pas été retenus pour l'analyse.

Tableau : stratégie de recherche documentaire

Mots-clés utilisés	Nombre total de références obtenues	Nombre d'articles analysés	Nombre d'articles cités dans la bibliographie finale
Aarskog-Scott syndrome	136	88	88
Aarskog syndrome	101	0	0
Faciogenital dysplasia	142 (dont 28 ne sont pas dans les stratégies 1 ou 2)	0	0
<i>FGD1</i> mutation	78 (dont 22 ne sont pas dans les stratégies 1, 2 ou 3)	0	0
Total	186	88	88

1.2 Articles sélectionnés pour analyse

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Gahlot D 2021 Saudi J Anaesth. 2021 Apr-Jun;15(2):216-218. Inde	Description clinique et émission de recommandations pour l'anesthésie	Non	Non	Non	Cas clinique d'une fille sans précision de la mutation du gène <i>FGD1</i> .	Description d'une fille atteinte d'un syndrome d'Aarskog mais mutation non précisée. Les auteurs émettent des recommandations pour la prise en charge anesthésique.
Jeanne M 2022 Soumis dans J Med Genet France	Description clinique et émission de recommandations de prise en charge globale.	NA recommandations basées sur la description d'une série de 111 patients et les données de la littérature.	Consensus des nombreux auteurs, essentiellement généticiens cliniciens travaillant dans des centres de référence « anomalies du développement et syndromes malformatifs »	Non	série de 111 patients et les données de la littérature.	Plus grande série de patients publiée à ce jour. Cette série redéfinit de manière précise la prévalence des manifestations cliniques et l'histoire naturelle de la pathologie. Les auteurs rapportent également des signes cliniques non décrits précédemment. Ils proposent des recommandations de prise en charge.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Porteous M 1991 J Med Genet. 1991 Jan;28(1):44-7. UK	Description clinique et revue de la littérature	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	non	17 patients et revue de plus de 80 cas publiés mais sans confirmation moléculaire du diagnostic car descriptions antérieures à la découverte du gène <i>FGD1</i>	Clinique, revue de la littérature.	Série de 17 patients et comparaison à plus de 80 patients de la littérature.
Teebi AS 1993 Am J Med Genet. 1993 Jun 15;46(5):501-9. USA	Proposition de critères diagnostiques	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	non	Revue de plus de 130 cas publiés mais sans confirmation moléculaire du diagnostic car descriptions antérieures à la découverte du gène <i>FGD1</i>	Clinique, revue de la littérature.	Les auteurs proposent des critères diagnostiques divisés en critères principaux (hypertélorisme, nez court et narines antéversées, hypoplasie maxillaire, fossette mentonnière, mains trapues, syndactylies cutanées partielles, petite taille, scrotum en châte, brachyclinodactylie) et secondaires (widow's peak, ptosis, fentes palpébrales orientées en bas et en dehors, oreilles anormales, hyperlaxité articulaire, pieds larges, cryptorchidie ou hernie inguinale/ombilicale).

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Fernandez I 1994 Am J Med Genet. 1994 May 1;50(4):318-22. Japon	Description clinique, revue de la littérature concernant les anomalies cardiaques	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	non	10 patients issus de 3 familles et revue de la littérature avec discussion de 4 cas supplémentaires.	Clinique et revue de la littérature concernant les anomalies cardiaques	Description des anomalies cardiaques dans une série de 10 patients issus de 3 familles indépendantes et revue de la littérature concernant les anomalies cardiaques. Les auteurs retrouvent une association entre le syndrome d'Aarskog et des cardiopathies malformatives (communications inter-ventriculaires et inter-atriales, coarctation de l'aorte et sténose valvulaire aortique, sténose pulmonaire).
Zanetti Drumond V 2021 Genet Res (Camb). 2021 Feb 2;2021:6652957. Brésil	Revue de la littérature	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Oui (articles publiés en langue anglaise, patients de sexe masculin, description complète des patients, diagnostic confirmé par l'analyse moléculaire du gène <i>FGD1</i>)	58 patients avec diagnostic de syndrome d'Aarskog confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène de <i>FGD1</i>	Revue de la littérature.	Revue de la littérature incluant 58 patients dont le diagnostic a été confirmé par l'analyse moléculaire. Les auteurs tentent de redéfinir la prévalence des différents signes cliniques. Les auteurs proposent également une révision des critères diagnostiques divisés en principaux, secondaires et additionnels.

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
DESCRIPTION DU PHENOTYPE						
PATIENTS SANS CONFIRMATION MOLECULAIRE DU DIAGNOSTIC						
Hanley WB 1967 J Bone Joint Surg Am. 1967 Jul;49(5):925-37. USA	Probable ment la première description de la pathologie dans la littérature	4 Cas cliniques	2 frères	Observationnel	Clinique	Description de deux frères présentant de nombreux signes cliniques <i>a posteriori</i> très évocateurs de syndrome d'Aarskog (petite taille, dysmorphie typique, ptosis, cryptorchidie, hernie inguinale, camptodactylies...). Les auteurs rapportent des manifestations osseuses à type d'ostéochondrite disséquante. Il s'agit très probablement de la première description de ce syndrome avant la publication d'Aarskog en 1970.
Aarskog D. 1970 <i>The Journal of Pediatrics</i> . 1970;77(5):856-861. Norvège	Description princeps de la pathologie	4 Cas cliniques	7 garçons d'une même famille	Observationnel	Clinique	Première description chez 7 garçons d'une même famille présentant une petite taille, une dysmorphie craniofaciale et des particularités génitales (scrotum en châte). Traitement par hormone de croissance chez un patient non concluant.
Scott CI. 1971 <i>Birth Defects Orig Artic Ser</i> . 1971;7(6):240-246 USA	Deuxième description de la pathologie	4 Cas cliniques	3 garçons	Observationnel	Clinique	Deuxième description de la pathologie chez 3 individus. La description d'Aarskog est complétée par les anomalies des extrémités. 2 patients présentaient également un retard de développement initial.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Furukawa C 1972 J Pediatr. 1972 Dec;81(6):1117-22. USA	Description de patients supplémentaires et suggestion d'une nouvelle pathologie	4 Cas cliniques	4 garçons d'une même famille	Observationnel	Clinique	Description de 4 patients supplémentaires. Comparaison aux patients rapportés par Aarskog et Scott et suggestion d'une nouvelle pathologie distincte. Proposition de nommer cette pathologie le syndrome d'Aarskog.
Sugarman 1973 Am J Dis Child. 1973 Aug;126(2):248-52. USA	Description de patients supplémentaires et suggestion d'un mode de transmission	4 Cas cliniques	4 garçons et 1 fille d'une même famille	Observationnel	Clinique	Description de 4 garçons et 1 fille d'une même famille. Suggestion d'un mode de transmission autosomique dominant avec expression partielle chez les femmes hétérozygotes.
Funderburk 1974 Clin Genet 1974;6(2):119-24. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	3 frères	Observationnel	Clinique	Rapporte des éléments cliniques non décrits précédemment avec une ophtalmoplégie et un retard de croissance intra-utérin.
Berman 1975 J Pediatr. 1975 Jun;86(6):885-91. Canada	Description de patients supplémentaires et suggestion d'un mode de transmission	4 Cas cliniques	4 garçons et 1 fille d'une même famille	Observationnel	Clinique	Description de 12 garçons et 3 filles issus de 3 familles différentes. Suggestion d'un mode de transmission lié à l'X avec expression partielle chez les femmes conductrices.
Kirkham 1975 Am J Ophthalmol. 1975 Mar;79(3):441-5. Canada	Description orientée sur les aspects ophtalmologiques	4 Cas cliniques	4 garçons non apparentés	Observationnel	Clinique	Description des anomalies ophtalmologiques associées : ptosis, strabisme, hypermétropie mégaloconée.
Archibald 1975 Birth Defects Orig Artic Ser 1975;11(2):25-9. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	4 frères	Observationnel	Clinique	Description de 4 frères atteints avec un phénotype classique. Les auteurs rapportent également des anomalies des vertèbres cervicales et une scoliose.
Bartoscas CS 1975 Birth Defects Orig Artic Ser 1975;11(2):453-5. Grèce	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Cas clinique avec diagnostic douteux au vu de la présentation. Les auteurs rapportent des anomalies des coudes.
Melnick 1975 Clin Genet. 1976 Jan;9(1):20-4. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'anomalies dentaires à type de dysplasie de l'émail (hypoplasie) chez un patient avec un syndrome d'Aarskog
Duncan 1977 J Pediatr. 1977 Nov;91(5):769-70. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	2 frères	Observationnel	Clinique	Description de 2 frères avec dysmorphie faciale, anomalies des extrémités et particularités génitales.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Fryns 1978 Hum Genet. 1978 Jun 9;42(2):129-35. Belgique	Description clinique	4 Cas cliniques	6 garçons et 2 filles issus de 3 familles différentes	Observationnel	Clinique	Description de signes cliniques évocateurs d'une expression partielle du syndrome chez les femmes conductrices.
Andrassy 1979 J Pediatr Surg. 1979 Aug;14(4):462-4. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	5 frères	Observationnel	Clinique	Description clinique sans élément nouveau
Halse 1979 Scand J Dent Res. 1979 Aug;87(4):253-9. Norvège	Description clinique	4 Cas cliniques	10 garçons issus de 3 familles	Observationnel	Clinique	Focus sur les anomalies dentaires (retard d'éruption, hypodontie et anomalies orthodontiques)
Hoo 1979 Clin Genet. 1979 Oct;16(4):269-76. Nouvelle Zélande	Description clinique	4 Cas cliniques	5 garçons et 2 filles d'une même famille	Observationnel	Clinique	Suggère que les fentes labio-palatines constituent une manifestation possible du syndrome d'Aarskog. Rapporte également une expression partielle chez les femmes.
Pedersen 1979 Ann Genet 1980;23(2):108-10.	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'un patient avec un phénotype classique. Les auteurs rapportent des performances intellectuelles « limites » et des troubles spécifiques des apprentissages avec dyspraxie.
Oberiter 1980 Acta Paediatr Scand. 1980 Jul;69(4):567-70. Yougoslavie	Description clinique	4 Cas cliniques	1 garçon et 3 filles d'une même famille	Observationnel	Clinique	Rapporte une expression partielle chez les femmes (petite taille et dysmorphie faciale). Description des dermatoglyphes.
Shinkawa 1983 Urology. 1983 Dec;22(6):624-6. Japon	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'un tableau clinique classique
Hurst 1983 J Med Genet. 1983 Dec;20(6):477. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	2 frères	Observationnel	Clinique	Description de deux frères avec un metatarsus varus
Van Den Bergh 1984 Clin Genet. 1984 Mar;25(3):288-94. Belgique	Description clinique	4 Cas cliniques	1 garçon et 3 filles d'une même famille	Observationnel	Clinique	Description d'une expression partielle chez les filles ainsi que d'une dysplasie vasculaire cérébrale chez un individu.
Bawle 1984 Am J Med Genet. 1984 Mar;17(3):595-602. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	1 garçon et sa mère	Observationnel et cytogénétique	Clinique, cytogénétique	Description d'un garçon et de sa mère présentant tous les deux une expression complète du syndrome d'Aarskog. Mise en évidence d'une translocation X-autosome avec point de cassure en Xq13. Première détermination du locus du SA.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Friedman 1985 Clin Genet. 1985 Oct;28(4):343-7. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	3 patients indépendants	Observationnel	Clinique	Description de 3 patients et discussion des anomalies de l'ombilic.
Nielsen KB 1988 Clin Genet. 1988 Apr;33(4):315-7. Danemark	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'un tableau clinique classique
Kiss P 1989 Clin Genet. 1989 Jul;36(1):73-4. Hongrie	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'un tableau clinique classique avec expression partielle chez la mère.
Fryns JP 1989 J Genet Hum. 1989 Sep;37(3):221-3. Belgique	Description clinique	4 Cas cliniques	2 garçons	Observationnel	Clinique	Les auteurs rapportent deux individus avec déficience intellectuelle et hyperactivité. Ils décrivent également une cinétique de croissance favorable (rattrapage statural spontané après 10 ans).
Dayal PK 1990 Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1990 Mar;69(3):403-5. Inde	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description des anomalies dentaires chez un patient avec mauvais alignement dentaire, retard à la chute des dents lactéales et taurodontisme.
Brodsky 1990 Am J Ophthalmol. 1990 Apr 15;109(4):450-6. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	3 garçons et 1 femme issus de 2 familles indépendantes	Observationnel	Clinique	Description des anomalies ophtalmologiques avec anomalies oculomotrices, ptosis, strabisme, hypermétropie et astigmatisme.
Porteous M 1991 J Med Genet. 1991 Jan;28(1):44-7. UK	Description clinique et revue de la littérature	4 Série de patients sans confirmation moléculaire du diagnostic	Série de 17 patients	Observationnel	Clinique	Série de 17 patients et comparaison à plus de 80 patients de la littérature.
Fryns JP 1992 Am J Med Genet. 1992 Apr 15-May 1;43(1-2):420-7. Belgique	Description clinique	4 Série de patients sans confirmation moléculaire du diagnostic	Série de 52 patients	Observationnel	Clinique	Grande série de 52 patients sans confirmation du diagnostic car antérieure à la découverte du gène <i>FGD1</i> . Données importantes concernant le phénotype neurodéveloppemental (déficience intellectuelle légère et trouble déficit de l'attention avec hyperactivité). Description également d'une évolution plutôt favorable à l'âge adulte.
Mikelsaar RV 1992 J Med Genet. 1992 May;29(5):349-50. Estonie	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Cas clinique de syndrome d'Aarskog.
Fryns JP 1993 Am J Med Genet. 1993 Jan 1;45(1):122. Belgique	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'un dolicho-mégasigmoïde chez un patient avec un syndrome d'Aarskog.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Teebi AS 1993 Am J Med Genet. 1993 Jun 15;46(5):501-9. USA	Proposition de critères diagnostiques	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	non	Revue de plus de 130 cas publiés mais sans confirmation moléculaire du diagnostic car descriptions antérieures à la découverte du gène <i>FGD1</i>	Clinique, revue de la littérature.	Les auteurs proposent des critères diagnostiques divisés en critères principaux (hypertélorisme, nez court et narines antéversées, hypoplasie maxillaire, fossette mentonnière, mains trapues, syndactylies cutanées partielles, petite taille, scrotum en châte, brachyclinodactylie) et secondaires (widow's peak, ptosis, fentes palpébrales orientées en bas et en dehors, oreilles anormales, hyperlaxité articulaire, pieds larges, cryptorchidie ou hernie inguinale ou ombilicale).
Lizcano-Gil LA 1994 Genet Couns. 1994;5(4):387-92. Mexique	Description clinique	4 Cas cliniques	2 patients	Observationnel	Clinique	Description des anomalies radiologiques (retard et asynchronisme de maturation osseuse, os longs courts avec métaphyses larges, brachyphalangies, brachymésophalangies des 5 ^{èmes} doigts, premiers métacarpiens et métatarsiens courts et larges, bassin hypoplasique, anomalies des vertèbres cervicales C1-C2 à type d'hypoplasie ou de fusions).
Casteels M 1994 Genet Couns. 1994;5(1):81-3. Belgique	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'un dolicho-mégasigmoïde chez un patient avec un syndrome d'Aarskog.
Pizio HF 1994 Ophthalmic Genet. 1994 Mar;15(1):37-40. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'une tortuosité artérielle rétinienne chez un patient avec syndrome d'Aarskog.
Tsukahara M 1994 Clin Genet. 1994 May;45(5):260-5. Japon	Description clinique	4 Cas cliniques	5 patients	Observationnel	Clinique	Description des anomalies ombilicales chez 5 patients avec un syndrome d'Aarskog.
Fernandez I 1994 Am J Med Genet. 1994 May 1;50(4):318-22. Japon	Description clinique, revue de la littérature concernant les anomalies cardiaques	4 Cas cliniques	10 patients issus de 3 familles	Observationnel	Clinique et revue de la littérature concernant les anomalies cardiaques	Description des anomalies cardiaques dans une série de 10 patients issus de 3 familles indépendantes et revue de la littérature concernant les anomalies cardiaques. Les auteurs retrouvent une association entre le syndrome d'Aarskog et des cardiopathies malformatives (communications inter-ventriculaires et inter-atriales, coarctation de l'aorte et sténose valvulaire aortique, sténose pulmonaire).
Fryns JP 1995 Clin Genet. 1995 Jul;48(1):54-5. Belgique	Description clinique	4 Cas cliniques	2 patients	Observationnel	Clinique	Description de deux patients issus de deux familles différentes présentant tous les deux des symptômes neurologiques sévères et précoces (épilepsie généralisée débutant vers J2, retard de développement sévère et hémiparésie gauche). Les imageries cérébrales montrent une dilatation majeure du ventricule latéral droit et des lésions multiples de porencéphalie dans la région fronto-temporale. Les auteurs suggèrent que ces manifestations neurologiques sont secondaires à une dysplasie vasculaire cérébrale.
Meschede D 1996 Am J Med Genet. 1996 Dec 18;66(3):340-2. Allemagne	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'un patient avec infertilité et mise en évidence d'une térazoospermie avec absence d'acrosomes.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Caksen 1997 S Afr Med J. 1997 Dec;87(12):1699-700. Turquie	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Cas clinique unique d'un patient avec hypermétropie.
Logie LJ 1998 Arch Dis Child. 1998 Oct;79(4):359-60. UK	Descriptio n clinique	4 Série de patients	Série de 21 patients	Evaluation du quotient intellectuel	Echelle développeme ntale de Griffith ou British Ability scale selon l'âge	Evaluation du quotient intellectuel dans une série de 21 patients avec un syndrome d'Aarskog non confirmé par l'analyse moléculaire. Utilisation de l'échelle développementale de Griffith pour les enfants de 0 à 4 ans et évaluation par la British Ability scale (BAS) pour les enfants de 4 à 17 ans. L'étude retrouve une répartition normale du QI entre 68 et 128, suggérant l'absence de trouble neurodéveloppemental chez les patients avec syndrome d'Aarskog. L'étude est limitée par l'absence de confirmation moléculaire du diagnostic, le faible nombre de patients, le jeune âge des patients (un tiers a moins de 3 ans) et la faiblesse des échelles utilisées ainsi que l'absence de description et d'évaluations neurodéveloppementales plus détaillées.
Assumpcao F 1998 J Autism Dev Disord. 1999 Apr;29(2):179-81. Brésil	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	3 patients	Observationnel	Clinique	Cas clinique de 3 patients dont le diagnostic est peu documenté par l'observation clinique et non confirmé par une analyse moléculaire. Les auteurs rapportent chez ces 3 patients un trouble du spectre de l'autisme s'intégrant dans un trouble du neurodéveloppement plus large avec déficience intellectuelle.
Petryk A 1999 J Pediatr Endocrinol Metab. 1999 Mar-Apr;12(2):161-5. USA	Descriptio n clinique	4 Série de patients	Série de 21 patients	Observationnel	Clinique	Série rétrospective de 19 patients traités par hormone de croissance. Les auteurs décrivent un impact positif sur la taille et la vitesse de croissance et décrivent peu d'effets secondaires. Toutefois il faut noter qu'il s'agit de patients dont le diagnostic n'a pas été confirmé par l'analyse moléculaire, et que seulement 6 patients sur les 19 ont terminé leur protocole. Cette étude a été financée par un laboratoire commercialisant une spécialité d'hormone de croissance (Genentech).
Sepulveda W 1999 J Ultrasound Med. 1999 Oct;18(10):707-10. Chilie	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description des signes échographiques prénatals et de l'examen néonatal d'un patient avec un diagnostic de syndrome d'Aarskog non confirmé par l'analyse moléculaire. Les auteurs rapportent des signes échographiques (hygroma kystique, absence d'ouvertures des doigts 3, 4 et 5, et des anomalies vertébrales). Le diagnostic est douteux du fait des anomalies vertébrales très atypiques (hémivertèbres multiples).
Darendeliev F 2003 J Pediatr Endocrinol Metab. 2003 Oct-Nov;16(8):1137-42. Pays-Bas	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	20 garçons	Rétrospective	Clinique	Évaluation de l'efficacité du traitement par hormone de croissance d'une série rétrospective de 20 garçons dont le diagnostic de syndrome d'Aarskog n'a pas été confirmé par l'analyse moléculaire du gène <i>FGD1</i> . Les auteurs suggèrent une efficacité du traitement avec augmentation de la vitesse de croissance. L'impact sur la taille finale adulte n'est pas évalué.
Jogiya A 2005 Ophthalmic Genet. 2005 Sep;26(3):139-41. UK	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description des anomalies ophtalmologiques d'un patient dont le diagnostic n'a pas été confirmé par l'analyse moléculaire. Les auteurs rapportent une tortuosité veineuse rétinienne et une hypoplasie du nerf optique chez un patient asymptomatique sur le plan ophtalmologique.
DiLuna ML 2007 Neuroradiology. 2007 May;49(5):457-61. USA	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description d'anomalies vasculaires cérébrales chez un patient sans confirmation moléculaire du diagnostic d'Aarskog. Les auteurs rapportent une dysplasie vasculaire cérébrale avec une artère carotide interne dysplasique, une malformation du tronc basilaire et un anévrisme postérieur.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Nourraei SM 2005 Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2005 Feb;4(1):47-8. UK	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Les auteurs rapportent une dilatation aortique chez un enfant ayant un syndrome d'Aarskog non confirmé par l'analyse moléculaire. Il s'agit d'une dilatation aortique progressive avec sténose aortique sous-valvulaire
Taub MB 2008 Optometry. 2008 Jul;79(7):371-7. USA	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description des anomalies ophtalmologiques chez un patient dont le diagnostic n'a pas été confirmé par l'analyse moléculaire. Les auteurs rapportent une amblyopie, une ophtalmoplégie avec déficit dans l'élévation du regard et une forte hypermétropie. Les auteurs décrivent également des difficultés d'apprentissage et un TDAH chez ce jeune patient.
Zielinski J 2008 J Pediatr Orthop. 2008 Oct-Nov;28(7):729-32. USA	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description d'un patient avec luxation de hanche récidivante, liée à l'association d'un certain degré d'hyperlaxité et d'une antéverson fémorale avec défaut de couverture acétabulaire.
Nayak RB 2012 Indian Pediatr. 2012 Apr;49(4):327-8. Inde	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description du phénotype neuropsychiatrique d'un patient chez qui l'analyse moléculaire n'a pas été effectuée (validité du diagnostic ? pas de photos dans l'article). Les auteurs rapportent un épisode maniaque chez un jeune garçon avec déficience intellectuelle légère (QI60) et TDAH.
Closs LQ 2012 Int J Clin Pediatr Dent. 2012 Sep;5(3):209-12. Brésil	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description des anomalies dentaires et maxillo-faciales d'un patient dont le diagnostic n'a pas été confirmé par l'analyse moléculaire. Les auteurs rapportent une chute prématurée des dents lactéales, un mauvais alignement dentaire avec trouble de l'articulé dentaire.
Cikla U 2015 NMC Case Rep J. 2015 Feb 20;2(3):85-87. USA	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description d'un patient avec un phénotype typique de SA mais sans confirmation moléculaire. Les auteurs rapportent une hémorragie méningée sur rupture d'un anévrisme de l'artère communicante postérieure.
Trevizioli Ap 2015 Schizophr Res. 2015 Jun;165(1):108-9. Brésil	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Les auteurs rapportent un patient avec diagnostic clinique de SA présentant un trouble psychotique avec délire paranoïaque. Les auteurs rapportent également un retard de développement psychomoteur et une déficience intellectuelle.
Sariyilmaz 2017 J Craniovertebr Junction Spine. 2017 Jul-Sep;8(3):283-284. Turquie	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description d'un patient dont le diagnostic n'a pas été confirmé par l'analyse moléculaire du gène <i>FGD1</i> . Les auteurs rapportent une scoliose chez ce patient et décrivent la prise en charge chirurgicale.
Calabrese G 2021 Clin Exp Dermatol. 2021 Sep 5. Italie	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description d'un patient avec dermatite atopique.
PATIENTS DONT LE DIAGNOSTIC EST CONFIRME PAR L'ANALYSE MOLECULAIRE						
Orrico A 2000 FEBS Lett. 2000 Aug 4;478(3):216-20. Italie	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	3 patients d'une même famille avec mutation de <i>FGD1</i>	Observationnel	Clinique	Description de 3 garçons atteints au sein d'une même famille et expression partielle chez les femmes hétérozygotes.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Schwartz CE 2000 Eur J Hum Genet. 2000 Nov;8(11):869-74. USA	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	2 patients indépendants avec mutation de <i>FGD1</i>	Observationnel	Clinique	Identification de 2 mutations du gène <i>FGD1</i> dans deux familles avec syndrome d'Aarskog.
Lebel RR 2002 Clin Genet. 2002 Feb;61(2):139-45. USA	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	3 frères avec variant identifié (en 2021 ce variant ne semble pas pathogène)	Observationnel	Clinique	Description de 3 frères présentant une DI non syndromique avec variant identifié dans le gène <i>FGD1</i> . Avec le recul, ce variant ne semble pas pathogène et il est probable que la DI dans cette famille soit secondaire à une autre anomalie génétique.
Batra P 2003 J Clin Pediatr Dent. 2003 Spring;27(3):229-33. Inde	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description de la prise en charge orthodontique et maxillo-faciale d'un patient avec résultat satisfaisant.
Orrico A 2004 Eur J Hum Genet. 2004 Jan;12(1):16-23. Italie	Descriptio n clinique	3 Intermédiaire Série de patients dont 12 avec confirmation du diagnostic	Série de 46 patients dont 12 avec une mutation identifiée	Observationnel	Clinique	Description d'une série de 46 patients dont seulement 12 confirmés par l'identification d'un variant pathogène de <i>FGD1</i> . 5/12 présentent des difficultés neurodéveloppementales (QI normal bas, difficultés d'apprentissage, difficultés d'attention, décalage de développement précoce). Cette première série est en faveur d'une forte prévalence de difficultés neurodéveloppementales légères. Description également d'une évolution favorable à l'âge adulte (comme décrit par Fryns en 1992)
Orrico A 2005 Am J Med Genet A. 2005 May 15;135(1):99-102. Italie	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description des difficultés neurodéveloppementales chez un patient dont le diagnostic a été confirmé par l'analyse moléculaire. Les auteurs rapportent un jeune garçon de 16 ans ayant présenté une hypotonie néonatale transitoire sans décalage des acquisitions précoces par la suite. Il présente en revanche des difficultés d'apprentissage et comportementales avec impulsivité, comportement oppositionnel et trouble de l'attention. Evaluation en faveur d'un TDAH. QI limite (QIT 76, QIC 80, QIP 75).
Shalev SA 2006 Am J Med Genet A. 2006 Jan 15;140(2):162-5. Israël	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	7 patients issus d'une même famille	Observationnel	Clinique	Description d'une grande variabilité intrafamiliale concernant les difficultés neurodéveloppementales. Toutefois, il est très probable qu'une autre pathologie avec atteinte neurodéveloppementale soit présente dans cette famille consanguine, notamment pour le patient ayant l'atteinte la plus sévère avec microcéphalie majeure.
Kaname T 2006 Am J Med Genet A. 2006 Jun 15;140(12):1331-2. Japan	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	2 frères	Observationnel	Clinique	Description de 2 frères dont le diagnostic a été confirmé par analyse moléculaire. L'un présente des difficultés cognitives légères (QI 71) et un TDAH. L'autre, d'intelligence normale, présente un syndrome d'Asperger.
Satoh M 2006 J Pediatr Endocrinol Metab. 2006 Sep;19(9):1125-31. Japan	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Les auteurs rapportent un patient avec un syndrome d'Aarskog présentant une petite taille sans déficit en hormone de croissance. Ils observent une efficacité (sur le pic de croissance pubertaire) d'un traitement par hormone de croissance associé à des stéroïdes anabolisants.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Orrico A 2007 Am J Med Genet A. 2007 Jan 1;143A(1):58-63. Italie	Description clinique	4 Cas cliniques	2 frères	Observationnel	Clinique	Description d'une famille avec un garçon présentant une malformation craniofaciale inhabituelle. Cet individu présente une microsomie hémifaciale avec une surdité et une oreille dysplasique avec microtie et chondrome prétragien. Ces anomalies correspondent au spectre OAV. Il est probable qu'elles ne soient pas liées au syndrome d'Aarskog.
Bottani A 2007 Am J Med Genet A. 2007 Oct 1;143A(19):2334-8. Suisse	Description clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Les auteurs rapportent un patient avec une épilepsie liée à une polymicrogyrie frontopariétale unilatérale.
Bedoyan JK 2009 Eur J Med Genet. 2009 Jul-Aug;52(4):262-4. USA	Description d'un nouveau mécanisme moléculaire	NA	1 patient	Microarray	NA	Description de la première délétion de <i>FGD1</i> chez un patient avec un syndrome d'Aarskog. Délétion identifiée par microarray du chromosome X.
Orrico A 2010 Am J Med Genet A. 2010 Feb;152A(2):313-8. Italie	Description clinique	3 Intermédiaire Série de patients dont 11 avec confirmation du diagnostic	Série de 49 patients dont 11 avec une mutation identifiée	Observationnel	Clinique	Description d'une série de 49 patients dont seulement 11 confirmés par l'identification d'un variant pathogène de <i>FGD1</i> . 5/11 présentent des difficultés neurodéveloppementales (difficultés d'apprentissages et TDAH).
Verhoeven WM 2012 Genet Couns. 2012;23(2):157-67. Pays bas	Description clinique	4 Cas cliniques	4 garçons issus d'une même famille	Observationnel	Clinique	Description du phénotype neurodéveloppemental de 4 garçons d'une même famille avec mutation identifiée. Les auteurs rapportent notamment des difficultés intellectuelles variables, un TDAH avec trouble des fonctions ex��cutes et des troubles du comportement.
Al-Semari A 2012 Clin Dysmorphol. 2013 Jan;22(1):13-7. Arabie Saoudite	Description clinique	4 Cas cliniques	5 garçons issus d'une même famille	Observationnel	Clinique	Les auteurs rapportent des anomalies osseuses (arthropathie distale et autres particularités radiologiques) et des éléments paracliniques évocateurs d'une atteinte myopathique (EMG + biopsie musculaire) mitochondriale, sans anomalie de la chaîne respiratoire (sur biopsie cutanée)
Altincik A 2013 J Pediatr Endocrinol Metab. 2013;26(3-4):385-8. Turquie	Description clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description clinique d'un patient atteint du syndrome d'Aarskog et de sa mère présentant une expression partielle de la pathologie.
Volter C 2014 Eur J Pediatr. 2014 Oct;173(10):1373-6. Allemagne	Description clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description d'un patient présentant une fente labio-palatine et un trouble du neurodéveloppement avec un QI à 70 et un diagnostic de TDAH.
Pérez-Coria M 2015 Mol Genet Genomic Med. 2015 May;3(3):197-202. Mexique	Description clinique	4 Cas cliniques	5 patients dont 3 avec variant pathogène identifié	Observationnel	Clinique	Description de 5 patients dont 3 pour lesquels le diagnostic a été confirmé par l'identification d'un variant pathogène de <i>FGD1</i> . Ces 3 patients sont issus de 2 familles indépendantes.
Pariltay E 2016 J Pediatr Endocrinol Metab. 2016 Sep 1;29(9):1111-4. Turquie	Description clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description de quelques particularités osseuses chez un jeune enfant avec un diagnostic confirmé par la mise en évidence d'un variant d'épissage. Les auteurs rapportent notamment une fontanelle antérieure large, des os longs courts avec un élargissement des diaphyses et des brachydactylies.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Griffin LB 2016 Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2016 Jul;2(4):a000943 USA	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 famille	Observationnel	Clinique	Description d'un patient avec un syndrome d'Aarskog familial, confirmé par l'analyse moléculaire. La présentation clinique dans cette famille est essentiellement marquée par une atteinte squelettique avec pieds bots et camptodactylies. Des anomalies cardiaques sont également rapportées dans cette famille (CIV et tachycardie supra-ventriculaire)
Hamzeh AR 2017 BMC Pediatr. 2017 Jan 19;17(1):31. Emirats Arabes Unis	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	2 frères	Observationnel	Clinique	Description de deux frères avec confirmation du diagnostic. Les deux individus présentent un trouble du neurodéveloppement avec un décalage des acquisitions et des éléments évocateurs d'un TDAH.
Ge Y 2017 Exp Ther Med. 2017 Jun;13(6):2623-2628. Chine	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Cas clinique avec mutation identifiée par séquençage d'exome.
Depeyre A 2017 J Oral Maxillofac Surg. 2018 Oct;76(10):2202-2208. France	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	3 frères	Observationnel	Clinique	Description des anomalies dentaires et maxillo-faciales chez 3 frères.
Pavone P 2020 BMJ Case Rep. 2020 Jun 30;13(6):e235183. Italie	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'un garçon atteint du syndrome d'Aarskog avec une mutation de <i>FGD1</i> héritée de la mère. Le patient et sa mère sont également porteurs d'une microduplication 16p13.11p12.3 (classée pour le moment comme variant de signification inconnue). Les auteurs discutent l'implication de tels facteurs génétiques associés dans la variabilité d'expression du SA, notamment sur le phénotype neurodéveloppemental. Description d'une amélioration progressive de la taille.
Bae GY 2020 Ann Clin Lab Sci. 2020 Sep;50(5):691-698. Corée du sud	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	2 garçons issus d'une même famille	Observationnel	Clinique	Description d'un individu et son cousin, tous les deux présentant un syndrome d'Aarskog.
Kessel I 2021 Am J Med Genet A. 2021 Oct;185(10):3161-3166. Israël	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	3 frères	Observationnel	Clinique	Description de 3 frères atteints avec une mutation identifiée. Le diagnostic de syndrome de Tel Hashomer était posé cliniquement avant l'identification d'un variant pathogène de <i>FGD1</i> rectifiant le diagnostic.
Zanetti Drumond V 2021 Genet Res (Camb). 2021 Feb 2;2021:6652957. Brésil	Revue de la littérature	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	58 patients avec diagnostic confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène de <i>FGD1</i>	NA	NA	Revue de la littérature incluant 58 patients dont le diagnostic a été confirmé par l'analyse moléculaire. Les auteurs tentent de redéfinir la prévalence des différents signes cliniques. Les auteurs proposent également une révision des critères diagnostiques divisés en principaux, secondaire et additionnels.
Gahlot D 2021 Saudi J Anaesth. 2021 Apr-Jun; 15(2):216-218. Inde	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 fille	Observationnel	Clinique	Description d'une fille atteinte d'un syndrome d'Aarskog mais mutation non précisée. Les auteurs émettent des recommandations pour la prise en charge anesthésique.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Jia H 2021 Transl Pediatr. 2021 May;10(5):1377-1385 Chine	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'un patient avec hypogonadisme hypergonadotrope.
Jeanne M 2022 Soumis dans J Med Genet France	Description clinique	3 Intermédiaire Série de 111 patients	Série de 111 patients avec un diagnostic confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène de <i>FGD1</i>	Observationnel	Clinique	Plus grande série de patients publiée à ce jour. Cette série redéfinit de manière précise la prévalence des manifestations cliniques et l'histoire naturelle de la pathologie. Les auteurs rapportent également des signes cliniques non décrits précédemment. Ils proposent des recommandations de prise en charge.
ASPECTS NEUROLOGIQUES ET NEURODEVELOPPEMENTAUX						
PATIENTS SANS CONFIRMATION MOLECULAIRE DU DIAGNOSTIC						
Pedersen 1979 Ann Genet 1980;23(2):108-10.	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'un patient avec un phénotype classique. Les auteurs rapportent des performances intellectuelles « limites » et des troubles spécifiques des apprentissages avec dyspraxie.
Van Den Bergh 1984 Clin Genet. 1984 Mar;25(3):288-94. Belgique	Description clinique	4 Cas cliniques	1 garçon et 3 filles d'une même famille	Observationnel	Clinique	Description d'une expression partielle chez les filles ainsi que d'une dysplasie vasculaire cérébrale chez un individu.
Fryns JP 1989 J Genet Hum. 1989 Sep;37(3):221-3. Belgique	Description clinique	4 Cas cliniques	2 garçons	Observationnel	Clinique	Les auteurs rapportent deux individus avec déficience intellectuelle et hyperactivité. Ils décrivent également une cinétique de croissance favorable (rattrapage statural spontané après 10 ans).
Fryns JP 1992 Am J Med Genet. 1992 Apr 15-May 1;43(1-2):420-7. Belgique	Description clinique	4 Série de patients sans confirmation moléculaire du diagnostic	Série de 52 patients	Observationnel	Clinique	Grande série de 52 patients sans confirmation du diagnostic car antérieure à la découverte du gène <i>FGD1</i> . Données importantes concernant le phénotype neurodéveloppemental (déficience intellectuelle légère et trouble déficit de l'attention avec hyperactivité). Description également d'une évolution plutôt favorable à l'âge adulte.
Fryns JP 1995 Clin Genet. 1995 Jul;48(1):54-5. Belgique	Description clinique	4 Cas cliniques	2 patients	Observationnel	Clinique	Description de deux patients issus de deux familles différentes présentant tous les deux des symptômes neurologiques sévères et précoces (épilepsie généralisée débutant vers J2, retard de développement sévère et hémiparésie gauche). Les imageries cérébrales montrent une dilatation majeure du ventricule latéral droit et des lésions multiples de porencéphalie dans la région fronto-temporale. Les auteurs suggèrent que ces manifestations neurologiques soient secondaires à une dysplasie vasculaire cérébrale.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Logie LJ 1998 Arch Dis Child. 1998 Oct;79(4):359-60. UK	Descriptio n clinique	4 Série de patients	Série de 21 patients	Evaluation du quotient intellectuel	Echelle développeme ntale de Griffith ou British Ability scale selon l'âge	Evaluation du quotient intellectuel dans une série de 21 patients avec un syndrome d'Aarskog non confirmé par l'analyse moléculaire. Utilisation de l'échelle développementale de Griffith pour les enfants de 0 à 4 ans et évaluation par la British Ability scale (BAS) pour les enfants de 4 à 17 ans. L'étude retrouve une répartition normale du QI entre 68 et 128 suggérant l'absence de trouble neurodéveloppemental chez les patients avec syndrome d'Aarskog. L'étude est limitée par l'absence de confirmation moléculaire du diagnostic, le faible nombre de patients, le jeune âge des patients (un tiers a moins de 3 ans) et la faiblesse des échelles utilisées ainsi que l'absence de description et d'évaluation neurodéveloppementales plus détaillées.
Assumpcao F 1998 J Autism Dev Disord. 1999 Apr;29(2):179-81. Brésil	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	3 patients	Observationnel	Clinique	Cas clinique de 3 patients dont le diagnostic est peu documenté par l'observation clinique et non confirmé par une analyse moléculaire. Les auteurs rapportent chez ces 3 patients un trouble du spectre de l'autisme s'intégrant dans un trouble du neurodéveloppement plus large avec déficience intellectuelle.
DiLuna ML 2007 Neuroradiology. 2007 May;49(5):457-61. USA	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description d'anomalies vasculaires cérébrales chez un patient sans confirmation moléculaire du diagnostic d'Aarskog. Les auteurs rapportent une dysplasie vasculaire cérébrale avec une artère carotide interne dysplasique, une malformation du tronc basilaire et un anévrisme postérieur.
Taub MB 2008 Optometry. 2008 Jul;79(7):371-7. USA	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description des anomalies ophtalmologiques chez un patient dont le diagnostic n'a pas été confirmé par l'analyse moléculaire. Les auteurs rapportent une amblyopie, une ophtalmoplégie avec déficit dans l'élévation du regard et une forte hypermétropie. Les auteurs décrivent également des difficultés d'apprentissage et un TDAH chez ce jeune patient.
Nayak RB 2012 Indian Pediatr. 2012 Apr;49(4):327-8. Inde	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description du phénotype neuropsychiatrique d'un patient chez qui l'analyse moléculaire n'a pas été effectuée (validité du diagnostic ? pas de photos dans l'article). Les auteurs rapportent un épisode maniaque chez un jeune garçon avec déficience intellectuelle légère (QI à 60) et TDAH.
Cikla U 2015 NMC Case Rep J. 2015 Feb 20;2(3):85-87. USA	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description d'un patient avec un phénotype typique de SA mais sans confirmation moléculaire. Les auteurs rapportent une hémorragie méningée sur rupture d'un anévrisme de l'artère communicante postérieure.
Treviziol Ap 2015 Schizophr Res. 2015 Jun;165(1):108-9. Brésil	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Les auteurs rapportent un patient avec diagnostic clinique de SA présentant un trouble psychotique avec délire paranoïaque. Les auteurs rapportent également un retard de développement psychomoteur et une déficience intellectuelle.
PATIENTS DONT LE DIAGNOSTIC EST CONFIRME PAR L'ANALYSE MOLECULAIRE						
Lebel RR 2002 Clin Genet. 2002 Feb;61(2):139-45. USA	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	3 frères avec variant identifié (en 2021 ce variant ne semble pas pathogène)	Observationnel	Clinique	Description de 3 frères présentant une DI non syndromique avec variant identifié dans le gène <i>FGD1</i> . Avec le recul, ce variant ne semble pas pathogène et il est probable que la DI dans cette famille soit secondaire à une autre anomalie génétique.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Orrico A 2004 Eur J Hum Genet. 2004 Jan;12(1):16-23. Italie	Description clinique	3 Intermédiaire Série de patients dont 12 avec confirmation du diagnostic	Série de 46 patients dont 12 avec une mutation identifiée	Observationnel	Clinique	Description d'une série de 46 patients dont seulement 12 confirmés par l'identification d'un variant pathogène de <i>FGD1</i> . 5/12 présentent des difficultés neurodéveloppementales (QI normal bas, difficultés d'apprentissage, difficultés d'attention, décalage de développement précoce). Cette première série est en faveur d'une forte prévalence de difficultés neurodéveloppementales légères. Description également d'une évolution favorable à l'âge adulte (comme décrit par Fryns en 1992).
Orrico A 2005 Am J Med Genet A. 2005 May 15;135(1):99-102. Italie	Description clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description des difficultés neurodéveloppementales chez un patient dont le diagnostic a été confirmé par l'analyse moléculaire. Les auteurs rapportent un jeune garçon de 16 ans ayant présenté une hypotonie néonatale transitoire sans décalage des acquisitions précoces par la suite. Il présente en revanche des difficultés d'apprentissage et comportementales avec impulsivité, comportement oppositionnel et trouble de l'attention. Evaluation en faveur d'un TDAH. QI limite (QIT 76, QIC 80, QIP 75).
Shalev SA 2006 Am J Med Genet A. 2006 Jan 15;140(2):162-5. Israël	Description clinique	4 Cas cliniques	7 patients issus d'une même famille	Observationnel	Clinique	Description d'une grande variabilité intrafamiliale concernant les difficultés neurodéveloppementales. Toutefois, il est très probable qu'une autre pathologie avec atteinte neurodéveloppementale soit présente dans cette famille consanguine, notamment pour le patient ayant l'atteinte la plus sévère avec microcéphalie majeure.
Kaname T 2006 Am J Med Genet A. 2006 Jun 15;140(12):1331-2. Japan	Description clinique	4 Cas cliniques	2 frères	Observationnel	Clinique	Description de 2 frères dont le diagnostic a été confirmé par analyse moléculaire. L'un présente des difficultés cognitives légères (QI 71) et un TDAH. L'autre, d'intelligence normale, présente un syndrome d'Asperger.
Bottani A 2007 Am J Med Genet A. 2007 Oct 1;143A(19):2334-8. Suisse	Description clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Les auteurs rapportent un patient avec une épilepsie liée à une polymicrogyrie frontopariétale unilatérale.
Orrico A 2010 Am J Med Genet A. 2010 Feb;152A(2):313-8. Italie	Description clinique	3 Intermédiaire Série de patients dont 11 avec confirmation du diagnostic	Série de 49 patients dont 11 avec une mutation identifiée	Observationnel	Clinique	Description d'une série de 49 patients dont seulement 11 confirmés par l'identification d'un variant pathogène de <i>FGD1</i> . 5/11 présentent des difficultés neurodéveloppementales (difficultés d'apprentissages et TDAH).
Verhoeven WM 2012 Genet Couns. 2012;23(2):157-67. Pays bas	Description clinique	4 Cas cliniques	4 garçons issus d'une même famille	Observationnel	Clinique	Description du phénotype neurodéveloppemental de 4 garçons d'une même famille avec mutation identifiée. Les auteurs rapportent notamment des difficultés intellectuelles variables, un TDAH avec trouble des fonctions exécutives et des troubles du comportement.
Al-Semari A 2012 Clin Dysmorphol. 2013 Jan;22(1):13-7. Arabie Saoudite	Description clinique	4 Cas cliniques	5 garçons issus d'une même famille	Observationnel	Clinique	Les auteurs rapportent des anomalies osseuses (arthropathie distale et autres particularités radiologiques) et des éléments paracliniques évocateurs d'une atteinte myopathique (EMG + biopsie musculaire) mitochondriale, sans anomalie de la chaîne respiratoire (sur biopsie cutanée)
Volter C 2014 Eur J Pediatr. 2014 Oct;173(10):1373-6. Allemagne	Description clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description d'un patient présentant une fente labio-palatine et un trouble du neurodéveloppement avec un QI à 70 et un diagnostic de TDAH.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Hamzeh AR 2017 BMC Pediatr. 2017 Jan 19;17(1):31. Emirats Arabes Unis	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	2 frères	Observationnel	Clinique	Description de deux frères avec confirmation du diagnostic. Les deux individus présentent un trouble du neurodéveloppement avec un décalage des acquisitions et des éléments évocateurs d'un TDAH.
Pavone P 2020 BMJ Case Rep. 2020 Jun 30;13(6):e235183. Italie	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'un garçon atteint du syndrome d'Aarskog avec une mutation de <i>FGD1</i> héritée de la mère. Le patient et sa mère sont également porteurs d'une microduplication 16p13.11p12.3 (classée pour le moment comme variant de signification inconnue). Les auteurs discutent l'implication de tels facteurs génétiques associés dans la variabilité d'expression du SA, notamment sur le phénotype neurodéveloppemental.
Zanetti Drumond V 2021 Genet Res (Camb). 2021 Feb 2;2021:6652957. Brésil	Revue de la littérature	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	58 patients avec diagnostic confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène de <i>FGD1</i>	NA	NA	Revue de la littérature incluant 58 patients dont le diagnostic a été confirmé par l'analyse moléculaire. Les auteurs retrouvent un retard de développement chez 17% des patients et un TDAH dans 10% des cas.
Jeanne M 2022 Soumis dans J Med Genet France	Descriptio n clinique	3 Intermédiaire Série de 111 patients	Série de 111 patients avec un diagnostic confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène de <i>FGD1</i>	Observationnel	Clinique	Plus grande série de patients publiée à ce jour. Dans cette étude, la prévalence de la déficience intellectuelle n'est que de 16% mais la grande majorité des patients présentent des difficultés d'apprentissage (69%) avec des troubles spécifiques des apprentissages (32%) et un TDAH (32%). Les auteurs rapportent également 2 patients avec une dysplasie vasculaire cérébrale suggérant une réelle association entre le SA et ce type d'anomalie vasculaire.
ASPECTS DENTAIRES ET MAXILLO-FACIAUX						
PATIENTS SANS CONFIRMATION MOLECULAIRE DU DIAGNOSTIC						
Melnick 1975 Clin Genet. 1976 Jan;9(1):20-4. USA	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'anomalies dentaires à type de dysplasie de l'émail (hypoplasie) chez un patient avec un syndrome d'Aarskog.
Halse 1979 Scand J Dent Res. 1979 Aug;87(4):253-9. Norvège	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	10 garçons issus de 3 familles	Observationnel	Clinique	Focus sur les anomalies dentaires (retard d'éruption, hypodontie et anomalies orthodontiques)
Hoo 1979 Clin Genet. 1979 Oct;16(4):269-76. Nouvelle Zélande	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	5 garçons et 2 filles d'une même famille	Observationnel	Clinique	Suggère que les fentes labio-palatines constituent une manifestation possible du syndrome d'Aarskog. Rapporte également une expression partielle chez les femmes.
Dayal PK 1990 Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1990 Mar;69(3):403-5. Inde	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description des anomalies dentaires chez un patient avec mauvais alignement dentaire, retard à la chute des dents lactéales et taurodontisme.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Fryns JP 1992 Am J Med Genet. 1992 Apr 15-May 1;43(1-2):420-7. Belgique	Descriptio n clinique	4 Série de patients sans confirmation moléculaire du diagnostic	Série de 52 patients	Observationnel	Clinique	Grande série de 52 patients sans confirmation du diagnostic car antérieure à la découverte du gène <i>FGD1</i> .
Closs LQ 2012 Int J Clin Pediatr Dent. 2012 Sep;5(3):209-12. Brésil	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description des anomalies dentaires et maxillo-faciales d'un patient dont le diagnostic n'a pas été confirmé par l'analyse moléculaire. Les auteurs rapportent une chute prématurée des dents lactéales, un mauvais alignement dentaire avec trouble de l'articulé dentaire.
PATIENTS DONT LE DIAGNOSTIC EST CONFIRME PAR L'ANALYSE MOLECULAIRE						
Batra P 2003 J Clin Pediatr Dent. 2003 Spring;27(3):229-33. Inde	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description de la prise en charge orthodontique et maxillo-faciale d'un patient avec résultat satisfaisant.
Orrico A 2007 Am J Med Genet A. 2007 Jan 1;143A(1):58-63. Italie	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	2 frères	Observationnel	Clinique	Description d'une famille avec un garçon présentant une malformation craniofaciale inhabituelle. Cet individu présente une microsomie hémifaciale avec une surdité et une oreille dysplasique avec microtie et chondrome prétragien. Ces anomalies correspondent au spectre OAV. Il est probable qu'elles ne soient pas liées au syndrome d'Aarskog.
Volter C 2014 Eur J Pediatr. 2014 Oct;173(10):1373-6. Allemagne	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description d'un patient présentant une fente labio-palatine et un trouble du neurodéveloppement avec un QI à 70 et un diagnostic de TDAH.
Depeyre A 2017 J Oral Maxillofac Surg. 2018 Oct;76(10):2202-2208. France	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	3 frères	Observationnel	Clinique	Description des anomalies dentaires et maxillo-faciales chez 3 frères.
Zanetti Drumond V 2021 Genet Res (Camb). 2021 Feb 2;2021:6652957. Brésil	Revue de la littérature	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	58 patients avec diagnostic confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène de <i>FGD1</i>	NA	NA	Revue de la littérature incluant 58 patients dont le diagnostic a été confirmé par l'analyse moléculaire. Les auteurs retrouvent une prévalence de 20% pour l'hypoplasie de l'étage moyen et une prévalence de 5% pour les malocclusions dentaires.
Jeanne M 2022 Soumis dans J Med Genet France	Descriptio n clinique	3 Intermédiaire Série de 111 patients	Série de 111 patients avec un diagnostic confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène de <i>FGD1</i>	Observationnel	Clinique	Plus grande série de patients publiée à ce jour. La prévalence des anomalies dentaires est importante avec 80% des patients présentant au moins une anomalie dentaire. Les manifestations les plus fréquentes sont le mauvais alignement dentaire (49%), le retard d'éruption (35%) et les malocclusions (22%).
ASPECTS OPHTALMOLOGIQUES						
PATIENTS SANS CONFIRMATION MOLECULAIRE DU DIAGNOSTIC						
Funderburk 1974 Clin Genet 1974;6(2):119-24. USA	Descriptio n clinique	4 Cas cliniques	3 frères	Observationnel	Clinique	Rapporte des éléments cliniques non décrits précédemment avec une ophtalmoplégie et un retard de croissance intra-utérin.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Kirkham 1975 Am J Ophthalmol. 1975 Mar;79(3):441-5. Canada	Description orientée sur les aspects ophtalmologiques	4 Cas cliniques	4 garçons non apparentés	Observationnel	Clinique	Description des anomalies ophtalmologiques associées : ptosis, strabisme, hypermétropie mégaloconée.
Brodsky 1990 Am J Ophthalmol. 1990 Apr 15;109(4):450-6. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	3 garçons et 1 femme issus de 2 familles indépendantes	Observationnel	Clinique	Description des anomalies ophtalmologiques avec anomalies oculomotrices, ptosis, strabisme, hypermétropie et astigmatisme.
Porteous M 1991 J Med Genet. 1991 Jan;28(1):44-7. UK	Description clinique et revue de la littérature	4 Série de patients sans confirmation moléculaire du diagnostic	Série de 17 patients	Observationnel	Clinique	Série de 17 patients et comparaison à plus de 80 patients de la littérature.
Fryns JP 1992 Am J Med Genet. 1992 Apr 15-May 1;43(1-2):420-7. Belgique	Description clinique	4 Série de patients sans confirmation moléculaire du diagnostic	Série de 52 patients	Observationnel	Clinique	Grande série de 52 patients sans confirmation du diagnostic car antérieure à la découverte du gène <i>FGD1</i> .
Pizio HF 1994 Ophthalmic Genet. 1994 Mar;15(1):37-40. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'une tortuosité artérielle rétinienne chez un patient avec syndrome d'Aarskog.
Caksen 1997 S Afr Med J. 1997 Dec;87(12):1699-700. Turquie	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Cas clinique unique d'un patient avec hypermétropie.
Jogiya A 2005 Ophthalmic Genet. 2005 Sep;26(3):139-41. UK	Description clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description des anomalies ophtalmologiques d'un patient dont le diagnostic n'a pas été confirmé par l'analyse moléculaire. Les auteurs rapportent une tortuosité veineuse rétinienne et une hypoplasie du nerf optique chez un patient asymptomatique sur le plan ophtalmologique.
Taub MB 2008 Optometry. 2008 Jul;79(7):371-7. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description des anomalies ophtalmologiques chez un patient dont le diagnostic n'a pas été confirmé par l'analyse moléculaire. Les auteurs rapportent une amblyopie, une ophtalmoplégie avec déficit dans l'élévation du regard et une forte hypermétropie. Les auteurs décrivent également des difficultés d'apprentissage et un TDAH chez ce jeune patient.
PATIENTS DONT LE DIAGNOSTIC EST CONFIRME PAR L'ANALYSE MOLECULAIRE						
Zanetti Drumond V 2021 Genet Res (Camb). 2021 Feb 2;2021:6652957. Brésil	Revue de la littérature	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	58 patients avec diagnostic confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène de <i>FGD1</i>	NA	NA	Revue de la littérature incluant 58 patients dont le diagnostic a été confirmé par l'analyse moléculaire. Les anomalies ophtalmologiques sont peu rapportées dans la littérature avec une prévalence de 5% pour le strabisme et l'astigmatisme. Ces prévalences rapportées sont probablement largement sous-évaluées (cf. série de patients Jeanne et. al., 2022).

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Jeanne M 2022 Soumis dans J Med Genet France	Description clinique	3 Intermédiaire Série de 111 patients	Série de 111 patients avec un diagnostic confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène de <i>FGD1</i>	Observationnel	Clinique	Plus grande série de patients publiée à ce jour. Les anomalies ophtalmologiques sont fréquentes avec les prévalences suivantes : hypermétropie 55%, strabisme 29% et ptosis 31%.
CROISSANCE ET ENDOCRINOLOGIE						
PATIENTS SANS CONFIRMATION MOLECULAIRE DU DIAGNOSTIC						
Aarskog D. 1970 <i>The Journal of Pediatrics</i> . 1970;77(5):856-861. Norvège	Première description de la pathologie	4 Cas cliniques	7 garçons d'une même famille	Observationnel	Clinique	Première description chez 7 garçons d'une même famille présentant une petite taille, une dysmorphie craniofaciale et des particularités génitales (scrotum en châte). Traitement par hormone de croissance chez un patient non concluant.
Funderburk 1974 <i>Clin Genet</i> 1974;6(2):119-24. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	3 frères	Observationnel	Clinique	Rapporte des éléments cliniques non décrits précédemment avec une ophtalmoplégie et un retard de croissance intra-utérin.
Fryns JP 1989 <i>J Genet Hum.</i> 1989 Sep;37(3):221-3. Belgique	Description clinique	4 Cas cliniques	2 garçons	Observationnel	Clinique	Les auteurs rapportent deux individus avec déficience intellectuelle et hyperactivité. Ils décrivent également une cinétique de croissance favorable (rattrapage statural spontané après 10 ans).
Porteous M 1991 <i>J Med Genet.</i> 1991 Jan;28(1):44-7. UK	Description clinique et revue de la littérature	4 Série de patients sans confirmation moléculaire du diagnostic	Série de 17 patients	Observationnel	Clinique	Série de 17 patients et comparaison à plus de 80 patients de la littérature.
Fryns JP 1992 <i>Am J Med Genet.</i> 1992 Apr 15-May 1;43(1-2):420-7. Belgique	Description clinique	4 Série de patients sans confirmation moléculaire du diagnostic	Série de 52 patients	Observationnel	Clinique	Grande série de 52 patients sans confirmation du diagnostic car antérieure à la découverte du gène <i>FGD1</i> . Description d'une cinétique de croissance favorable à long terme.
Meschede D 1996 <i>Am J Med Genet.</i> 1996 Dec 18;66(3):340-2. Allemagne	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'un patient avec infertilité et mise en évidence d'une térato-zoospermie avec absence d'acrosomes.
Petryk A 1999 <i>J Pediatr Endocrinol Metab.</i> 1999 Mar-Apr;12(2):161-5. USA	Description clinique	4 Série de patients	Série de 21 patients	Observationnel	Clinique	Série rétrospective de 19 patients traités par hormone de croissance. Les auteurs décrivent un impact positif sur la taille et la vitesse de croissance et décrivent peu d'effets secondaires. Toutefois il faut noter qu'il s'agit de patients dont le diagnostic n'a pas été confirmé par l'analyse moléculaire, et que seulement 6 patients sur les 19 ont terminé leur protocole. Cette étude a été financée par un laboratoire commercialisant une spécialité d'hormone de croissance (Genentech).
Darendeliev F 2003 <i>J Pediatr Endocrinol Metab.</i> 2003 Oct-Nov;16(8):1137-42. Pays-Bas	Description clinique	4 Cas cliniques	20 garçons	Rétrospective	Clinique	Évaluation de l'efficacité du traitement par hormone de croissance d'une série rétrospective de 20 garçons dont le diagnostic de syndrome d'Aarskog n'a pas été confirmé par l'analyse moléculaire du gène <i>FGD1</i> . Les auteurs suggèrent une efficacité du traitement avec augmentation de la vitesse de croissance. L'impact sur la taille finale adulte n'est pas évalué.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
PATIENTS DONT LE DIAGNOSTIC EST CONFIRME PAR L'ANALYSE MOLECULAIRE						
Satoh M 2006 J Pediatr Endocrinol Metab. 2006 Sep;19(9):1125-31. Japan	Description clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Les auteurs rapportent un patient avec un syndrome d'Aarskog présentant une petite taille sans déficit en hormone de croissance. Ils observent une efficacité (sur le pic de croissance pubertaire) d'un traitement par hormone de croissance associé à des stéroïdes anabolisants.
Pavone P 2020 BMJ Case Rep. 2020 Jun 30;13(6):e235183. Italie	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'un garçon atteint du syndrome d'Aarskog avec une mutation du gène <i>FGD1</i> héritée de la mère. Le patient et sa mère sont également porteurs d'une microduplication 16p13.11p12.3 (classée pour le moment comme variant de signification inconnue). Les auteurs discutent l'implication de tels facteurs génétiques associés dans la variabilité d'expression du SA, notamment sur le phénotype neurodéveloppemental. Description d'une amélioration progressive de la taille.
Jia H 2021 Transl Pediatr. 2021 May;10(5):1377-1385 Chine	Description clinique	4 Cas cliniques	1 patient	Observationnel	Clinique	Description d'un patient avec hypogonadisme hypergonadotrope.
Zanetti Drumond V 2021 Genet Res (Camb). 2021 Feb 2;2021:6652957. Brésil	Revue de la littérature	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	58 patients avec diagnostic confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène de <i>FGD1</i>	NA	NA	Revue de la littérature incluant 58 patients dont le diagnostic a été confirmé par l'analyse moléculaire. Les auteurs rapportent un retard de croissance dans 82% des cas.
Jeanne M 2022 Soumis dans J Med Genet France	Description clinique	3 Intermédiaire Série de 111 patients	Série de 111 patients avec un diagnostic confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène de <i>FGD1</i>	Observationnel	Clinique	Plus grande série de patients publiée à ce jour. Les auteurs rapportent une fréquence importante des manifestations anténatales concernant la croissance (RCIU, os longs courts). Les auteurs retrouvent une fréquence de retard statural de 72% avec une cinétique de croissance favorable (accélération de la vitesse de croissance durant la seconde décennie).
ANOMALIES SQUELETTIQUES						
PATIENTS SANS CONFIRMATION MOLECULAIRE DU DIAGNOSTIC						
Hanley WB 1967 J Bone Joint Surg Am. 1967 Jul;49(5):925-37. USA	Probablement la première description de la pathologie dans la littérature	4 Cas cliniques	2 frères	Observationnel	Clinique	Description de deux frères présentant de nombreux signes cliniques a posteriori très évocateurs de syndrome d'Aarskog (petite taille, dysmorphie typique, ptosis, cryptorchidie, hernie inguinale, camptodactylies...). Les auteurs rapportent des manifestations osseuses à type d'ostéochondrite disséquante. Il s'agit très probablement de la première description de ce syndrome avant la publication d'Aarskog en 1970.
Archibald 1975 Birth Defects Orig Artic Ser 1975;11(2):25-9. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	4 frères	Observationnel	Clinique	Description de 4 frères atteints avec un phénotype classique. Les auteurs rapportent également des anomalies des vertèbres cervicales et une scoliose.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Hurst 1983 J Med Genet. 1983 Dec;20(6):477. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	2 frères	Observationnel	Clinique	Description de deux frères avec un métatarsus varus
Lizcano-Gil LA 1994 Genet Couns. 1994;5(4):387-92. Mexique	Description clinique	4 Cas cliniques	2 patients	Observationnel	Clinique	Description des anomalies radiologiques (retard et asynchronisme de maturation osseuse, os longs courts avec métaphyses larges, brachyphalangies, brachymésophalangies des 5 ^{èmes} doigts, premiers métacarpiens et métatarsiens courts et larges, bassin hypoplasique, anomalies des vertèbres cervicales C1-C2 à type d'hypoplasie ou de fusions).
Fryns JP 1992 Am J Med Genet. 1992 Apr 15-May 1;43(1-2):420-7. Belgique	Description clinique	4 Série de patients sans confirmation moléculaire du diagnostic	Série de 52 patients	Observationnel	Clinique	Grande série de 52 patients sans confirmation du diagnostic car antérieure à la découverte du gène <i>FGD1</i> . Données importantes concernant le phénotype neurodéveloppemental (déficience intellectuelle légère et trouble déficit de l'attention avec hyperactivité). Description également d'une évolution plutôt favorable à l'âge adulte.
Zielinski J 2008 J Pediatr Orthop. 2008 Oct-Nov;28(7):729-32. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description d'un patient avec luxation de hanche récidivante, liée à l'association d'un certain degré d'hyperlaxité et d'une antéverson fémorale avec défaut de couverture acétabulaire.
Sariyilmaz 2017 J Craniovertebr Junction Spine. 2017 Jul-Sep;8(3):283-284. Turquie	Description clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description d'un patient dont le diagnostic n'a pas été confirmé par l'analyse moléculaire du gène <i>FGD1</i> . Les auteurs rapportent une scoliose chez ce patient et décrivent la prise en charge chirurgicale.
PATIENTS DONT LE DIAGNOSTIC EST CONFIRME PAR L'ANALYSE MOLECULAIRE						
Al-Semari A 2012 Clin Dysmorphol. 2013 Jan;22(1):13-7. Arabie Saoudite	Description clinique	4 Cas cliniques	5 garçons issus d'une même famille	Observationnel	Clinique	Les auteurs rapportent des anomalies osseuses (arthropathie distale et autres particularités radiologiques) et des éléments paracliniques évocateurs d'une atteinte myopathique (EMG + biopsie musculaire) mitochondriale, sans anomalie de la chaîne respiratoire (sur biopsie cutanée)
Pariltay E 2016 J Pediatr Endocrinol Metab. 2016 Sep 1;29(9):1111-4. Turquie	Description clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description de quelques particularités osseuses chez un jeune enfant avec un diagnostic confirmé par la mise en évidence d'un variant d'épissage. Les auteurs rapportent notamment une fontanelle antérieure large, des os longs courts avec un élargissement des diaphyses et des brachydactylies.
Griffin LB 2016 Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2016 Jul;2(4):a000943 USA	Description clinique	4 Cas cliniques	1 famille	Observationnel	Clinique	Description d'un patient avec un syndrome d'Aarskog familial, confirmé par l'analyse moléculaire. La présentation clinique dans cette famille est essentiellement marquée par une atteinte squelettique avec pieds bots et camptodactylies. Des anomalies cardiaques sont également rapportées dans cette famille (CIV et tachycardie supra-ventriculaire)

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Zanetti Drumond V 2021 Genet Res (Camb). 2021 Feb 2;2021:6652957. Brésil	Revue de la littérature	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	58 patients avec diagnostic confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène de <i>FGD1</i>	NA	NA	Revue de la littérature incluant 58 patients dont le diagnostic a été confirmé par l'analyse moléculaire. Certaines anomalies des extrémités sont peu rapportées en comparaison à la littérature plus ancienne. En particulier, les camptodactylies (32%), les malpositions en metatarsus varus (22%) sont moins fréquentes qu'attendu. Il s'agit toutefois d'une revue de la littérature avec des patients parfois décrits de manière succincte. Il est probable que certaines manifestations cliniques soient sous-évaluées dans cette revue. L'article ne fait pas mention d'anomalies vertébrales, notamment cervicales.
Jeanne M 2022 Soumis dans J Med Genet France	Description clinique	3 Intermédiaire Série de 111 patients	Série de 111 patients avec un diagnostic confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène de <i>FGD1</i>	Observationnel	Clinique	Plus grande série de patients publiée à ce jour. Les auteurs rapportent des anomalies des extrémités quasi-constantes avec des mains et pieds trapus avec brachydactylies. Les auteurs insistent sur la fréquence des malpositions des pieds en metatarsus varus (72%), plus importante que précédemment décrit. Au niveau des mains les auteurs rapportent une fréquence importante des camptodactylies (56%) et des déformations en col de cygne (53%). Il est également rapporté de nouveaux signes radiologiques avec un élargissement des 5 ^{èmes} métacarpiens ainsi que des clavicules larges dans leur partie interne. En revanche la fréquence des anomalies des vertèbres cervicales est faible dans cette série de patients. Toutefois, ce type d'anomalie, souvent asymptomatique, a peut-être été sous-évalué.
ANOMALIES CARDIAQUES						
PATIENTS SANS CONFIRMATION MOLECULAIRE DU DIAGNOSTIC						
Aarskog D. 1970 <i>The Journal of Pediatrics</i> . 1970;77(5):856-861. Norvège	Description princeps de la pathologie	4 Cas cliniques	7 garçons d'une même famille	Observationnel	Clinique	Première description chez 7 garçons d'une même famille présentant une petite taille, une dysmorphie craniofaciale et des particularités génitales (scrotum en châte). Traitement par hormone de croissance chez un patient non concluant.
Van Den Bergh 1984 Clin Genet. 1984 Mar;25(3):288-94. Belgique	Description clinique	4 Cas cliniques	1 garçon et 3 filles d'une même famille	Observationnel	Clinique	Description d'une expression partielle chez les filles ainsi que d'une dysplasie vasculaire cérébrale chez un individu.
Fernandez I 1994 Am J Med Genet. 1994 May 1;50(4):318-22. Japon	Description clinique, revue de la littérature concernant les anomalies cardiaques	4 Cas cliniques	10 patients issus de 3 familles	Observationnel	Clinique et revue de la littérature concernant les anomalies cardiaques	Description des anomalies cardiaques dans une série de 10 patients issus de 3 familles indépendantes et revue de la littérature concernant les anomalies cardiaques. Les auteurs retrouvent une association entre le syndrome d'Aarskog et des cardiopathies malformatives (communications inter-ventriculaires et inter-atriales, coarctation de l'aorte et sténose valvulaire aortique, sténose pulmonaire).
Nourraei SM 2005 Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2005 Feb;4(1):47-8. UK	Description clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Les auteurs rapportent une dilatation aortique chez un enfant ayant un syndrome d'Aarskog non confirmé par l'analyse moléculaire. Il s'agit d'une dilatation aortique progressive avec sténose aortique sous-valvulaire

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
PATIENTS DONT LE DIAGNOSTIC EST CONFIRME PAR L'ANALYSE MOLECULAIRE						
Orrico A 2007 Am J Med Genet A. 2007 Jan 1;143A(1):58-63. Italie	Description clinique	4 Cas cliniques	2 frères	Observationnel	Clinique	Description d'une famille avec un garçon présentant une malformation craniofaciale inhabituelle. Cet individu présente une microsomie hémifaciale avec une surdité et une oreille dysplasique avec microtie et chondrome prétragien. Ces anomalies correspondent au spectre OAV. Il est probable qu'elles ne soient pas liées au syndrome d'Aarskog..
Griffin LB 2016 Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2016 Jul;2(4):a000943 USA	Description clinique	4 Cas cliniques	1 famille	Observationnel	Clinique	Description d'un patient avec un syndrome d'Aarskog familial, confirmé par l'analyse moléculaire. La présentation clinique dans cette famille est essentiellement marquée par une atteinte squelettique avec pieds bots et camptodactylies. Des anomalies cardiaques sont également rapportées chez les individus atteints (CIV et tachycardie supra-ventriculaire).
Jeanne M 2022 Soumis dans J Med Genet France	Description clinique	3 Intermédiaire Série de 111 patients	Série de 111 patients avec un diagnostic confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène de <i>FGD1</i>	Observationnel	Clinique	Plus grande série de patients publiée à ce jour. La fréquence des anomalies cardiaques est estimée entre 16% et 25% dans cette série. Il s'agissait essentiellement de défauts septaux (CIA, CIV). Toutefois, 5 patients de la série présentaient une dilatation de l'aorte ascendante dont un adulte chez qui une intervention chirurgicale était nécessaire.
ASPECTS MOLECULAIRES						
Bawle 1984 Am J Med Genet. 1984 Mar;17(3):595-602. USA	Description clinique	4 Cas cliniques	1 garçon et sa mère	Observationnel et cytogénétique	Clinique, cytogénétique	Description d'un garçon et de sa mère présentant tous les deux une expression complète du syndrome d'Aarskog. Mise en évidence d'une translocation X-autosome avec point de cassure en Xq13. Première détermination du locus du SA.
Porteous M 1992 Genomics. 1992 Oct;14(2):298-301 UK	Identification du locus du syndrome d'Aarskog	NA	1 grande famille avec syndrome d'Aarskog	Etude de liaison à l'aide marqueurs microsatellites		Précision du locus du syndrome d'Aarskog en Xp11.2 par étude de liaison dans une grande famille de syndrome d'Aarskog.
Glover TW 1993 Hum Mol Genet. 1993 Oct;2(10):1717-8. USA	Identification du locus du syndrome d'Aarskog	NA	1 famille avec syndrome d'Aarskog	Etude de liaison et cytogénétique		Précision du locus du syndrome d'Aarskog en Xp11.2 par étude de liaison et redéfinition des points de cassure de la famille porteuse d'une translocation t(X;8) précédemment rapportée par Bawle et al., en 1984.
Stevenson RE 1994 Am J Med Genet. 1994 Sep 1;52(3):339-45. USA	Identification du locus du syndrome d'Aarskog	NA	2 familles avec syndrome d'Aarskog	Etude de liaison	NA	Précision du locus du syndrome d'Aarskog en Xp11.2 par étude de liaison.
Pasteris NG 1994 Cell. 1994 Nov 18;79(4):669-78. USA	Identification du gène <i>FGD1</i>	NA	2 familles avec syndrome d'Aarskog	Clonage positionnel	NA	Identification du gène <i>FGD1</i> par clonage positionnel au locus précédemment défini par analyse de liaison. Le gène identifié est interrompu au point de cassure de la t(X;8) rapportée par Bawle en 1984. Les auteurs ont par ailleurs identifié la première mutation ponctuelle du gène <i>FGD1</i> (variant frameshift c.2122insGfs) ségrégeant avec le syndrome d'Aarskog dans une famille atteinte.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Orrico A 2011 Eur J Hum Genet. 2011 Nov;19(11). Italie	Description des mécanismes moléculaires	NA	NA	NA	NA	« Clinical Utility Gene Card » Description des caractéristiques moléculaires du syndrome d'Aarskog et l'intérêt de l'analyse moléculaire dans le diagnostic et le conseil génétique, incluant le diagnostic prénatal.
Pilozzi-Edmonds L 2011 Am J Med Genet A. 2011 Aug;155A(8):1987-90. USA	Description d'un nouveau mécanisme moléculaire	NA	2 frères atteints	Génétique moléculaire	NA	Description d'une probable mosaïque germinale. Deux frères atteints porteurs d'un variant pathogène de <i>FGD1</i> , non retrouvé chez la mère asymptomatique.
Ronce N 2012 Clin Genet. 2012 Jul;82(1):93-6. France	Description d'un nouveau mécanisme moléculaire	NA	2 frères atteints	Génétique moléculaire	NA	Description de la première duplication intragénique de <i>FGD1</i> chez un patient avec un phénotype typique de syndrome d'Aarskog.
Aten E 2013 Hum Mutat. 2013 Mar;34(3):430-4. Pays bas	Description clinique	4 Cas cliniques	4 garçons issus d'une même famille	Observationnel	Clinique	Description d'une famille avec identification d'un variant d'épissage avec saut de l'exon 13. Description clinique brève.
Orrico A 2015 Eur J Hum Genet. 2015 Apr;23(4). Italie	Description des mécanismes moléculaires	NA	NA	NA	NA	« Clinical Utility Gene Card » Description des caractéristiques moléculaires du syndrome d'Aarskog. Mise à jour de l'article de 2011.
De Wolf 2014 Am J Med Genet A. 2014 Dec;164A(12):3035-41. Belgique	Description clinique	4 Cas cliniques	1 seul patient	Observationnel	Clinique	Description d'une délétion intragénique de <i>FGD1</i> (exon 2-8) associée à une large délétion impliquant les gènes <i>PHF8</i> et <i>FAM120C</i> chez un patient avec une fente palatine, une déficience intellectuelle et un trouble du spectre de l'autisme. Le trouble du spectre de l'autisme est une manifestation atypique du SA et il est possible que la large délétion emportant les gènes <i>PHF8</i> et <i>FAM120C</i> soit impliquée dans le phénotype, notamment neurodéveloppemental.
Zanetti Drumond V 2021 Genet Res (Camb). 2021 Feb 2;2021:6652957. Brésil	Revue de la littérature	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	58 patients avec diagnostic confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène de <i>FGD1</i>	NA	NA	Revue de la littérature incluant 58 patients dont le diagnostic a été confirmé par l'analyse moléculaire. Les auteurs ont colligé les variants précédemment rapportés dans la littérature. Tous les types de variants sont présents (non-sens, frameshift, variants d'épissage, faux-sens, indels, grands réarrangements). Aucune corrélation phénotype génotype n'apparaît clairement.
Jeanne M 2022 Soumis dans J Med Genet France	Description clinique	3 Intermédiaire Série de 111 patients	Série de 111 patients avec un diagnostic confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène de <i>FGD1</i>	Observationnel	Clinique	Plus grande série de patients publiée à ce jour. Les auteurs ont identifié 62 variants de <i>FGD1</i> dans 79 familles indépendantes. Tous les types de variants ont été identifiés. 65% étaient des variants tronquants. La plupart des variants étaient hérités de la mère (90%). Aucune corrélation phénotype génotype n'apparaît clairement.

2 Argumentaire

2.1 Thème et objectifs de travail

L'objectif de ce protocole national de soins est de décrire pour les professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de syndrome d'Aarskog-Scott. Ce PNDS est un outil pratique auquel le médecin traitant, le pédiatre, en concertation avec le centre de référence, peut se référer, pour la prise en charge de la maladie, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec la famille du patient et le médecin-conseil. Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

- Quels sont les circonstances et les signes permettant d'évoquer le diagnostic de syndrome d'Aarskog-Scott ?
- Comment confirmer le diagnostic ?
- Quels sont les diagnostics différentiels ?
- Quelles sont les malformations et complications associées au syndrome d'Aarskog-Scott et comment les dépister ?
- Quelles sont les modalités de suivi et de surveillance à long terme ?
- Quelles sont les informations à délivrer à la famille et au patient sur la pathologie, la prise en charge et le conseil génétique ?

2.2 Professionnels impliqués

Professions médicales	Rôle dans la prise en charge
Médecin généraliste et/ou pédiatre	Suivi de proximité et coordination
Généticien clinicien	Diagnostic et conseil génétique Suivi et coordination
Endocrinologue pédiatre	Suivi et prise en charge du retard statural
Chirurgien orthopédique pédiatrique	Suivi et prise en charge des manifestations et complications orthopédiques (camptodactylies, malpositions des pieds, scoliose, ostéochondrites)
Chirurgien viscéral pédiatrique	Prise en charge des anomalies génitales et digestives (cryptorchidie et hernie inguinale)
Cardiopédiatre	Dépistage et suivi d'une cardiopathie
Ophthalmologiste et orthoptiste	Dépistage et suivi des troubles visuels (hypermétropie, strabisme et ptosis)
Chirurgien maxillo-facial	Prise en charge des fentes labio-alvéolo-palatines
Chirurgien-dentiste / orthodontiste	Prise en charge bucco-dentaire
Neuropédiatre	Dépistage et prise en charge des troubles du neurodéveloppement
Pédopsychiatre	
Médecin de CAMSP et CMPP	
Orthophoniste	
Kinésithérapeute	
Ergothérapeute	
Psychomotricien	
Neuropsychologue	Prise en charge rééducative
Psychologue clinicien	

2.3 Définition de la pathologie et épidémiologie

Le syndrome d'Aarskog-Scott (SAS), aussi appelé dysplasie facio-génitale, est une maladie génétique rare rapportée pour la première fois par Aarskog en 1970(1), et détaillée plus finement par Scott en 1971 (2). Il associe de manière inconstante un retard de croissance intra-utérin et postnatal, des anomalies des extrémités (camptodactylies, déformation des doigts en col de cygne, malpositions des pieds...), des anomalies génitales (cryptorchidie, aspect particulier du scrotum dit en « châle »), des particularités morphologiques craniofaciales caractéristiques, un trouble du neurodéveloppement variable (difficultés d'apprentissage, trouble déficitaire de l'attention, troubles spécifiques des apprentissages, troubles praxiques...) et plus rarement des malformations congénitales (cardiaques, fentes labio-palatines, hernies inguinales, malformations cérébrales et ano-rectales) (3,4).

La transmission est récessive liée au chromosome X. Le SAS touche donc très majoritairement les garçons. L'anomalie génétique peut survenir *de novo* ou être héritée de la mère (4,5). Comme dans beaucoup d'autres syndromes avec une transmission liée au chromosome X, les femmes hétérozygotes (ou conductrices) peuvent présenter quelques symptômes de la pathologie. Il s'agit la plupart du temps de signes limités à une insuffisance staturale modérée ou quelques particularités morphologiques de la face et des extrémités (4,6–14).

Le SAS est causé par des variations pathogènes du gène *FGD1*, situé sur le chromosome X en position Xq11.21 (15). Ce gène code une protéine échangeuse de guanine (GEF) qui active spécifiquement la Rho-GTPase CDC42, impliquée dans de multiples processus cellulaires dont le développement neuronal, le remodelage du cytosquelette et de la membrane extracellulaire (16).

Bien que le SAS soit décrit de longue date dans la littérature médicale, le nombre de patients dont le diagnostic a été confirmé génétiquement reste faible, inférieur à 200. Ainsi, même si la prévalence exacte de cette maladie rare n'est pas connue précisément, on l'estime à 1/25 000(5). L'existence de certaines formes peu symptomatiques suggère que le SAS est probablement sous-diagnostiqué.

2.4 Suspicion du diagnostic de Syndrome d'Aarskog-Scott

2.4.1 Contexte du diagnostic

Le diagnostic de syndrome d'Aarskog-Scott est évoqué dans des circonstances variables en fonction de l'âge :

In utero : un retard de croissance et/ou des os longs courts sont constatés dans environ la moitié des cas (4). La plupart du temps cette problématique de croissance semble isolée en période anténatale. Il est parfois constaté lors des échographies des malpositions des pieds/pieds bots, des particularités de la face (essentiellement un hypertélorisme) et plus rarement des malformations associées (cardiopathie, fente labio-palatine) (17). Ces manifestations anténatales sont peu spécifiques mais peuvent faire évoquer le diagnostic dans les formes familiales connues.

A la naissance : le diagnostic est souvent cliniquement très évocateur sur l'association d'une dysmorphie faciale caractéristique, d'une petite taille de naissance avec des membres trapus, courts et des anomalies des extrémités (camptodactylies, métatarsus varus ou pieds bots), d'anomalies génitales (scrotum en « châle » et cryptorchidie) et parfois des malformations congénitales. Ce sont d'ailleurs à ce stade essentiellement les particularités morphologiques et squelettiques qui alertent puisque l'hypotonie néonatale et les difficultés d'alimentation sont rares.

Dans l'enfance et à l'âge adulte : durant cette période, les difficultés d'ordre neurodéveloppemental (difficultés d'apprentissage, trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, troubles praxiques...) et les problématiques de croissance staturale sont au-devant de la présentation clinique. L'association avec des problématiques variées, dentaires, ophtalmologiques, squelettiques et malformatives doit faire évoquer une maladie génétique rare et permet d'orienter vers un centre de référence ou de compétence "Anomalies du Développement". De plus, l'association avec les particularités morphologiques craniofaciales permet d'évoquer le diagnostic et d'orienter l'analyse génétique.

2.4.2 Critères diagnostiques.

Des critères diagnostiques ont été proposés par Teebi en 1993 (18). Toutefois, ces critères ont été établis avant la découverte du gène *FGD1* et par conséquent reposent uniquement sur l'observation de patients dont le diagnostic n'a pas été confirmé. Deux révisions de ces critères ont été proposées par Orrico en 2010 et par Zanetti Drumond en 2021 (3,19). Aucune des trois propositions n'établit un nombre de critères principaux et/ou secondaires nécessaire pour évoquer le diagnostic. La dernière révision de ces critères s'appuie sur une revue de la littérature concernant un total de 58 patients avec mutation du gène *FGD1*. Toutefois, la description clinique des patients est très hétérogène et il est fort probable que de nombreux patients aient été mal phénotypés. Ainsi ces critères doivent être utilisés avec précaution. On observe d'ailleurs pour certains signes cliniques des différences de prévalence significatives avec les observations issues de la plus grande série de patients (4). Les auteurs proposeront prochainement une révision des critères diagnostiques établis à partir des données de leur série de patients.

Les critères diagnostiques permettent au médecin d'argumenter une suspicion diagnostique afin d'orienter les explorations moléculaires. Actuellement, les analyses génétiques sont basées sur le séquençage à haut débit d'exome, de génome ou de panel large. De plus en plus souvent, ces méthodes mettent en évidence des variants du gène *FGD1* sans que le diagnostic n'ait été préalablement évoqué. Dans ces situations il convient d'évaluer *a posteriori* si le phénotype du patient est compatible avec le diagnostic moléculaire. Les critères diagnostiques cliniques trouvent une nouvelle place dans cette approche récente, appelée rétro-phénotypage.

► **Critères diagnostiques de Teebi et al., 1993 (18) (Annexe 2)**

Critères principaux	Critères secondaires
Hypertélorisme	Widow's peak
Nez court / narines antéversées	Ptosis
Fossette mentonnière	Fentes palpébrales en bas et en dehors
Mains courtes et larges	Oreilles anormales / en rotation postérieure / lobes charnus
Syndactylies cutanées partielles	Hyperlaxité articulaire
Petite taille	Pieds larges avec orteils bulbeux
Scrotum en châte	Cryptorchidie / hernie inguinale ou ombilicale
Brachydactylie / clinodactylie du 5 ^{ème} doigt	

Les auteurs n'indiquent pas de nombre de critères nécessaires pour évoquer ou confirmer le diagnostic. Ils mentionnent que plus le nombre de critères réunis est élevé, plus le diagnostic est probable. Les auteurs indiquent également quelques critères permettant de distinguer certains diagnostics différentiels.

► **Critères révisés par Orrico et al., 2010 (19) (Annexe 3)**

En 2010, Orrico et al., rapportent 9 patients dont le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de variants pathogènes de *FGD1*. En se basant sur leurs observations cliniques, les auteurs proposent une révision des critères de Teebi. Ils ajoutent les camptodactylies dans les critères principaux ainsi que la notion d'ombilic proéminent dans les critères secondaires. Les auteurs proposent également 9 signes cliniques additionnels.

Critères principaux	Signes additionnels
Hypertélorisme	Obésité
Nez court / narines antéversées	Philtrum long
Fossette mentonnière	Hypoplasie de l'étage moyen de la face
Mains courtes et larges	Malocclusion dentaire
Syndactylies cutanées partielles	Pli palmaire transverse unique
Petite taille	Retard d'âge osseux
Scrotum en châte	Hypospade
Brachydactylie / clinodactylie du 5 ^{ème} doigt	Front bombant
Camptodactylies	Retard de développement
Critères secondaires	
Widow's peak	
Ptosis	
Fentes palpébrales en bas et en dehors	
Oreilles anormales	
Hyperlaxité articulaire	
Pieds larges	
Cryptorchidie	
Hernie inguinale ou ombilicale	
Ombilic proéminent	

► **Critères révisés par Zanetti Drumond et al., 2021 (3) (Annexe 4)**

Suite à une revue de la littérature portant sur 58 patients dont le diagnostic est confirmé, Zanetti Drumond et al., ont proposé une nouvelle révision des critères diagnostiques. Les critères sont ainsi largement remaniés en accord avec la prévalence des signes cliniques observée dans leur revue de la littérature. Comme indiqué plus haut la prévalence de certains signes est significativement différente de celle observée dans la grande série de patients récemment constituée (4).

Critères principaux	Signes additionnels
Hypertélorisme	Hypoplasie de l'étage moyen de la face
Nez court / narines antéversées	Visage rond
Petite taille	Metatarsus varus
Scrotum en châte	Contractures interphalangiennes
Brachydactylie	Syndactylies
Ptosys	Palais ogival
Philtrum long	Fossette mentonnière
Cryptorchidie	Hernie ombilicale
Hyperlaxité articulaire	Front bombant
Critères secondaires	Retard de développement
Widow's peak	
Clinodactylies	
Mains courtes et larges	
Syndactylies cutanées partielles	
Camptodactylies	
Fentes palpébrales en bas et en dehors	
Oreilles dysplasiques	
Pieds larges	
Pli palmaire transverse unique	
hernie inguinale	

2.5 Signes cliniques, complications et comorbidités

2.5.1 Dysmorphie faciale

Les patients présentent fréquemment une dysmorphie faciale caractéristique et reconnaissable (3,4) associant :

- Une forme de visage plutôt triangulaire avec un profil plat ;
- Des particularités de l'implantation des cheveux sur la ligne antérieure avec fréquemment une implantation en V autrement appelée « widow's peak » car rappelant la coiffe des veuves en deuil pendant la Renaissance. On retrouve également un épi frontal de manière fréquente ;
- Un front large avec une suture métopique parfois saillante pendant la petite enfance ;
- Des sourcils étalés et clairsemés dans le tiers externe ;
- Un hypertélorisme quasi-constant et parfois majeur ;
- Un ptosis unilatéral ou asymétrique ;
- Un nez court avec une racine large, un angle fronto-nasal effacé et des narines antéversées ;
- Un philtrum long et large ;
- Une bouche large avec un aspect ondulé de la lèvre supérieure, particulièrement visible lors du sourire ;
- Une lèvre inférieure éversée souvent accompagnée d'une fossette mentonnière ;
- Des oreilles plutôt petites, bas implantées, avec un hélix replié ;
- De manière très fréquente un épaissement rectangulaire du lobe de l'oreille.

L'analyse de certaines familles avec plusieurs individus atteints a toutefois montré que les particularités morphologiques sont parfois très modérées et n'auraient pas fait évoquer le diagnostic en l'absence d'antécédents familiaux.

En dehors des anomalies craniofaciales, d'autres particularités morphologiques sont également présentes. Notamment, les individus atteints présentent fréquemment un ombilic de morphologie anormale. L'ombilic est typiquement décrit comme protrus et entouré d'une dépression ovoïde (4,20,21).

2.5.2 Trouble de la croissance

Un retard de croissance est rapporté pour environ 70% des patients. Il débute fréquemment en période anténatale avec un retard de croissance intra-utérin et/ou des os longs courts constatés chez environ la moitié des individus. Dans la plus grande série de patients la taille est comprise entre -4 DS et +1,3 DS (4). Il semble que la dynamique de croissance staturale présente une cinétique particulière avec une évolution spontanément favorable (4,22–24). L'examen des courbes de croissance suggère en effet une accélération de la vitesse de croissance vers la fin de la première décennie et au moment de la puberté. La taille finale moyenne se situe dans les valeurs normales basses à 164 cm soit -1,7 DS avec un intervalle compris entre -3,4 DS et -0,4 DS (4).

Plusieurs études suggèrent une efficacité d'un traitement par hormone de croissance, indépendamment de la présence d'un déficit (4,25–27). Toutefois ces études portent sur un petit nombre de patients et sans confirmation du diagnostic pour la plupart. L'étude de Jeanne et al., nuance également ces résultats positifs au regard de l'évolution spontanément favorable de la croissance dans cette pathologie.

2.5.3 Anomalies squelettiques

• Anomalies des extrémités

Bien que variables dans leur association, les anomalies des extrémités sont quasi-constantes (3,4,23,28–34). On retrouve notamment :

Au niveau des mains :

- Des mains trapues ;
- Un pli palmaire transverse unique ;
- Des doigts courts (brachydactylies) ;
- Un pli de flexion unique du 5^{ème} doigt ;
- Des camptodactylies (contractures congénitales non réductibles des doigts) essentiellement des 5^{èmes}, 4^{èmes} et 3^{èmes} doigts, présentes chez les jeunes enfants ;
- Des syndactylies cutanées partielles souvent très modérées ;
- Une déformation des doigts en col de cygne lors de l'hyperextension (hyperlaxité de l'articulation inter-phalangienne proximale et limitation de l'inter-phalangienne distale), apparaissant avec l'âge ;
- Des articulations interphalangiennes larges avec un excès de peau en regard.

Au niveau des pieds :

- Des pieds trapus ;
- Un metatarsus varus ;
- Des hallux larges ;
- Des orteils courts avec des phalanges distales bulbeuses ;
- Plus rarement des pieds bots.

- **Autres anomalies squelettiques et complications orthopédiques**

Parmi les autres particularités squelettiques fréquemment retrouvées on note des membres discrètement courts sans réelle prédominance de segment, un cou large et court, une déformation du thorax de type pectus excavatum. Les patients présentent souvent une hyperlaxité légère à modérée, habituellement peu symptomatique (3,4,23,33,35).

Les complications orthopédiques sont rares mais nécessitent une attention particulière. En outre, le SAS semble associé à une fréquence augmentée d'ostéochondrites (entre 5 à 10% des individus), notamment des hanches et des genoux. De plus, des formes d'ostéochondrites disséquantes, dont la prise en charge peut être plus compliquée, sont décrites dans cette pathologie (4,28). Les troubles de la statique rachidienne sont rares (13%) mais nécessitent une surveillance attentive et régulière à la recherche d'une scoliose (4,34,36,37). Les rares malformations vertébrales concernent essentiellement le rachis cervical et sont habituellement stables et non symptomatiques (fusion postérieure, hypoplasie de l'arc postérieur...) (4,23,30).

- **Anomalies radiologiques**

Les radiographies peuvent être informatives et apporter des arguments en faveur du diagnostic de SAS (4,23,28,30,38,39). Parmi ces particularités on retrouve de manière inconstante et variable :

Au niveau des extrémités :

- Des brachymétacarpies ;
- Un 5^{ème} métacarpien large avec une perte du rétrécissement diaphysaire ;
- Des phalanges distales hypoplasiques ;
- Une brachymésophalangie du 5^{ème} doigt ;
- Des épiphyses en cône ;
- Un premier métatarsien trapu.

Sur le reste du squelette :

- Des clavicules larges dans le tiers interne ;
- Des cols fémoraux trapus ;
- De petites épiphyses fémorales ;
- Une coxa valga ;
- Un retard d'âge osseux ;
- Plus rarement des anomalies des vertèbres cervicales (fusion, arc postérieur hypoplasique) et un canal lombaire étroit.

2.5.4 Trouble du neurodéveloppement

Développement précoce

L'hypotonie néonatale est peu fréquente et le développement de la motricité globale est la plupart du temps normal. L'âge moyen à l'acquisition de la marche est de 16 mois avec un intervalle compris entre 11 et 28 mois (4). En revanche, environ la moitié des patients a un léger retard de développement du langage. L'évolution est en générale favorable bien qu'il soit décrit chez certains patients une évolution vers un trouble spécifique du langage oral.

Difficultés neurocognitives

Les difficultés d'apprentissage sont fréquentes, touchant plus de 70% des patients et nécessitant des adaptations. Une évaluation neuropsychologique est nécessaire afin d'établir au mieux le profil neurocognitif de l'enfant et d'orienter la scolarité, les adaptations et les rééducations.

- Trouble du développement intellectuel

Le trouble du développement intellectuel est rare, rapporté chez 16% des individus environ (3,4,22,23,40–50). Lorsqu'il est présent, il s'agit le plus souvent d'une déficience intellectuelle légère. Le profil est souvent marqué par de meilleures compétences dans le domaine verbal en comparaison au domaine non-verbal.

- Troubles spécifiques des apprentissages – troubles « dys »

Ces difficultés sont relativement fréquentes, touchant environ un tiers des patients (4). Les troubles spécifiques des apprentissages regroupent des difficultés dans les domaines de la lecture (dyslexie), de l'expression écrite (dysorthographe) et du calcul (dyscalculie). Ces difficultés sont parfois associées à un trouble du développement de la coordination (dyspraxie).

- Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité – TDAH

Un déficit de l'attention avec hyperactivité est présent chez un tiers des patients (3,4,19,23,42,44,46–48,51–53). Ces difficultés requièrent fréquemment un traitement médicamenteux psychostimulant associé aux mesures rééducatives et psycho-sociales.

- Trouble des fonctions exécutives

Les fonctions exécutives correspondent à des processus cognitifs permettant d'agir de façon organisée pour atteindre un objectif. Ces habiletés permettent l'adaptation à des situations nouvelles, non routinières et sont fortement impliquées dans les situations d'apprentissages. Les individus ayant eu une évaluation neuropsychologique présentaient un trouble des fonctions exécutives avec des difficultés dans la planification des tâches à accomplir, le contrôle de l'inhibition, la flexibilité mentale et le maintien de l'attention (4,47,54).

Scolarité

Environ la moitié des enfants a une scolarité adaptée avec la présence d'un aide humaine (AESH) ou une orientation vers un enseignement adapté (ULIS, SEGPA) ou plus rarement vers un institut médico-éducatif (IME) (4).

2.5.5 Malformations congénitales

- **Cardiaques** (1,4,6,31,55–57)

Les malformations cardiaques sont observées dans 17 à 25% des cas. Il s'agit essentiellement de défauts septaux interventriculaires (CIV) ou interauriculaires (CIA). Plus rarement, il est constaté une dilatation de l'aorte ascendante. Ces dilatations aortiques toucheraient probablement moins de 5% des individus. Toutefois, dans notre expérience et dans la littérature, de rares cas de dilatation aortique ont nécessité une intervention chirurgicale. Aucun cas de dissection de l'aorte ascendante n'est rapporté à ce jour.

- **Urogénitales** (1–4,8,18,23,58–62)

La cryptorchidie est l'anomalie génitale la plus fréquente (68%). Elle est souvent unilatérale et nécessite un abaissement chirurgical. D'autres anomalies génitales sont parfois retrouvées comme un micropénis ou un hypospade (moins de 10%).

L'examen met également en évidence chez 80% des patients un aspect particulier du scrotum appelé « scrotum en châte ». Il s'agit d'un aspect du scrotum dessinant une extension cutanée entourant la base de la verge. Cette particularité n'a aucun retentissement clinique mais constitue un élément évocateur du diagnostic de SAS, quoique non pathognomonique.

- **Fentes labio-palatines** (4,7,48)

Les fentes labio-palatines sont décrites de longue date dans le SAS mais sont en réalité peu fréquentes (<5%). La présence d'une fente labio-palatine peut accentuer certaines difficultés autour du développement du langage et nécessite une prise en charge spécialisée.

- **Digestives** (1,3,4,23,58,63,64)

Les hernies inguinales sont fréquentes (un tiers des individus) et sont constatées en générale en période néonatale. Bien que moins fréquentes, des hernies ombilicales de faible volume sont parfois rapportées.

Dans notre expérience, des malformations anorectales à type d'imperforation anale, sténose anale ou antéposition sévère sont associées au SAS. Ces malformations sont rares puisque limitées à 6 patients dans nos observations.

De manière plus anecdotique, deux patients dont le diagnostic est uniquement clinique présentaient un dolicho-mégasigmoïde (65,66). Cette anomalie n'a jamais été décrite chez des individus dont le diagnostic a été confirmé sur le plan moléculaire.

- **Cérébrales**

Peu de patients ont eu une imagerie cérébrale dans la littérature médicale et dans notre expérience. Néanmoins, des anomalies cérébrales ont été décrites, notamment des anomalies du corps calleux (agénésie ou corps calleux épais), des dilatations ventriculaires et des polymicrogyries (4,67,68).

De manière plus spécifique mais toujours rare, des anomalies du développement vasculaire cérébral semblent associées (4,6,68–70). Il s'agit de dysplasies vasculaires cérébrales complexes avec parfois des sinus pericranii constituant une communication entre les réseaux veineux intracrânien et extra-crânien par des veines trans-osseuses bénéficiant d'un défaut de la paroi osseuse crânienne. Ces dysplasies vasculaires cérébrales peuvent entraîner des complications hémorragiques avec des séquelles neurologiques.

2.5.6 Anomalies ophtalmologiques

Les anomalies ophtalmologiques sont fréquentes et majoritairement représentées par une hypermétropie forte (55%) associée à un astigmatisme (3,4,23,51,58,71–76). Le strabisme n'est pas rare également (29%). Ces problématiques visuelles doivent être recherchées et prises en charge afin d'éviter un surhandicap sensoriel chez des enfants à risque de trouble du neurodéveloppement.

Les individus atteints présentent également dans un tiers des cas un ptosis de la paupière supérieure. Il s'agit la plupart du temps d'une atteinte unilatérale ou bilatérale mais asymétrique. Chez le petit enfant, le ptosis nécessite une évaluation précoce du fait du risque d'amblyopie.

2.5.7 Anomalies dentaires et maxillo-faciales

Les anomalies dentaires sont très fréquentes (80%) (3,4,23,57,77–82). Elles se traduisent le plus souvent par un encombrement dentaire (49%), un retard d'éruption dentaire (35%) ou une malocclusion (22%). D'autres anomalies à type de taurodontisme (élongation de la chambre pulpaire au détriment de la pulpe radiculaire et de la racine), d'éruption ectopique ou de forme anormale des dents ont été décrites de manière plus anecdotique. On retrouve aussi, chez un peu moins d'un quart des patients, des incisives centrales larges sans conséquence clinique.

2.6 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

2.6.1 Confirmation moléculaire

Le diagnostic peut être évoqué cliniquement sur les arguments présentés précédemment, et confirmé par l'analyse moléculaire du gène *FGD1*.

La confirmation du diagnostic repose sur l'identification d'un variant probablement pathogène (classe IV d'après les critères ACMG) ou pathogène (classe V d'après les critères ACMG) hémizygote du gène *FGD1*. La plupart des variants mis en évidence sont des variations ponctuelles (faux-sens, non-sens, variations entraînant un décalage du cadre de lecture ou altérant l'épissage). Plus rarement, des petits remaniements à type de délétion ou duplication intra-géniques sont identifiés.

L'analyse du gène *FGD1* peut être effectuée par séquençage ciblé par la méthode Sanger, par l'étude d'un panel de gènes ou encore par le séquençage de l'exome ou du génome (83–86). Les remaniements de petite taille sont identifiés par MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) ou par le séquençage de panel de gènes, d'exome ou de génome lorsque l'analyse bio-informatique le permet. Les remaniements chromosomiques de plus grande taille responsables d'un SAS sont rares et peuvent être identifiés par Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) (87). Une translocation réciproque entraînant une disruption de *FGD1* a également été décrite (88).

Lorsque le diagnostic est suspecté cliniquement et que l'analyse moléculaire retrouve un variant de signification incertaine (classe III), la confrontation des données cliniques et moléculaires lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire permet parfois de reclasser la variation afin de retenir le diagnostic ou à l'inverse de l'éliminer.

Un variant pathogène peut également être identifié après une analyse pangénomique (séquençage de l'exome ou du génome) sans que le diagnostic n'ait été évoqué cliniquement. Il convient également dans cette situation de confronter les résultats moléculaires aux informations cliniques lors d'une RCP impliquant des généticiens moléculaires et des généticiens cliniciens.

Lorsque l'interprétation des données moléculaires et cliniques est difficile, un avis doit être demandé auprès des professionnels couramment impliqués dans le diagnostic du SA.

3 Questions non résolues

La littérature concernant le syndrome d'Aarskog-Scott est relativement abondante pour un syndrome rare. Néanmoins, la plupart des patients rapportés dans la littérature ont reçu un diagnostic uniquement clinique, non confirmé par une analyse moléculaire du gène *FGD1*.

Ainsi plusieurs aspects de ce syndrome restent à éclaircir dont :

- La prévalence exacte ;
- La confirmation de l'association avec certaines manifestations rares (dilatation aortique, dysplasie vasculaire cérébrale, anomalies du corps calleux, malformation anorectale, dolicho-mégasigmoïde...) ;
- L'efficacité réelle du traitement substitutif par hormone de croissance au regard de l'histoire naturelle de la pathologie ;
- L'existence de corrélations phénotype génotype.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Médéric JEANNE, Centre de référence constitutif « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » CLAD de l'inter-région Grand-Ouest.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteur

- Dr Médéric JEANNE, Génétique clinique, Tours,

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Stéphanie ARPIN, Génétique clinique, Tours
- Dr Julie BALESTRA, Pédiatre, CAMSP, Tours
- Pr Frédérique BONNET-BRILHAULT, Pédopsychiatrie, Tours
- Dr Myriam BOUILLLO, Endocrinopédiatre, Tours
- Pr Pierre CASTELNAU, Neuropédiatre, Tours
- Pr Valérie CORMIER DAIRE, Génétique clinique, CRMR MOC, Paris
- Mme Béatrice DEMARET, Association GRANDIR
- Mme Hélène FRANKIEL-LEBOSSE, Association Xtraordinaire
- Dr Aline JOLY, Chirurgie maxillo-faciale, Tours
- Dr Emmanuelle LALA-GITTEAU, Ophtalmologie, Tours
- Dr Bruno LEFORT, Cardiologie pédiatrique, Tours
- Pr Thierry ODENT, Chirurgie orthopédique pédiatrique, Tours
- Mme Nathalie RONCE, Génétique moléculaire, Tours
- Dr François ROUSSEAU, Médecin généraliste, Montrichard
- Pr Annick TOUTAIN, Génétique clinique, Tours
- Dr Marie-Laure VUILLAUME, Génétique moléculaire, Tours

Groupe de relecture

- Pr Didier LACOMBE, Généticien, CRMR anomalies du développement - Sud-Ouest Occitanie Réunion, Bordeaux
- Pr Sylvie ODENT, Généticienne, CRMR anomalies du développement - Ouest, Rennes
- Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, Généticienne, CRMR anomalies du développement–Est, Dijon
- Pr Florence PETIT, Généticienne, CRMR anomalies du développement - Nord-Ouest, Lille

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Critères diagnostiques proposés par Teebi *et al.*,

TABLE IV. AS Diagnostic Criteria and Other Criteria Differentiating AS From Similar Syndromes

Criteria	Aarskog (AS) Faciocaudogenital Syndrome	Kuwait	Robinow Syndrome	Opitz Syndrome	Naguib- Richieri-Costa Syndrome	Teebi Hypertelorism Syndrome	Craniofrontonasal Dysplasia (CFND)
AS Primary Diagnostic Criteria							
Hypertelorism	+	+	+	+	+	+	+
Short nose/anteverted nares	+	(mild)	+	(mild)	+	+	±
Maxillary hypoplasia	+	+	+	+	+	+	± (asymmetry)
Crease below lower lip	+	-	-	-	+	-	-
Short, broad hands	+	+	+	-	-	±	±
Mild, interdigital webbing	+	+	-	+	+	+	-
Short stature	+	+	+	-	-	-	-
Shawl scrotum	+	+	-	-	+	+	+
Short fifth finger/ clinodactyly	+	+	+	-	-	+	+
AS Secondary Criteria							
Widow's peak	+	+	-	+	+	+	-
Ptosis	+	-	-	±	+	+	-
Downward slant of palpebral fissures	+	-	-	-	±	+	+
Abnormal auricles/post rotated/fleshy lobules	+	+	+	+	+	+	-
Joint hyperextensibility	+	+	-	+	-	-	±
Broad feet with bulbous toes	+	+	+	-	+ variable	+	- (long toes)
Cryptorchidism/inguinal, umbilical hernia	+	-	+	+	-	+	-
Differentiating Criteria							
Large head/bossing	±	-	+	-	-	+ brachycephaly	+
Craniosynostosis	-	-	-	-	-	-	+
Broad or bifid nasal tip	-	-	-	+	+	+	-
Thick eyebrows	-	-	-	-	+	+	-
True syndactyly	-	-	-	+	+ 3 and 4 Fingers	-	±
Nail Groove	-	-	-	-	-	-	+
Broad Thumb/toe, duplica- tions or polydactyly	-	-	-	-	+	-	+
Short limbs	-	-	+	-	-	-	-
Hypoplastic genitalia	-	-	+	-	±	-	-
Hypospadias	±	-	-	+ constant	+	-	-
Laryngeal complications	-	-	-	+	-	-	-
Vertebral anomalies	+	-	+	-	-	-	+
Intelligence	Usually normal	Normal	Normal	Variable	Normal	Normal	Variable
Affected sex	Mostly males	Both	Both	Both	Both	Both	Mostly females
Inheritance	AD, XL	AR	AD, AR	AD, ?XL	AR	AD	?AD, ?XL

AD, Autosomal dominant; AR, Autosomal recessive; XL, X-linked.

Annexe 3. Critères diagnostiques révisés par Orrico et al.,

Case/mutation

Primary criteria

- Hypertelorism
- Short nose/Ant. nares
- Crease below lower lip
- Short broad hands
- Interdigital webbing
- Shawl scrotum
- Short fifth finger/Clinod.
- Camptodactily
- Short stature

Secondary criteria

- Widow's peak
- Ptosis
- Downward slant palp.
- Abnormal auricles
- Joint hyperextension
- Broad feet
- Cryptorchidism
- Ingui./umbilical hernia
- Prominent umbilicus

Additional features

- Obesity
- Long philtrum
- Midface hypoplasia
- Dental malocclusion
- Transverse palmar creases
- Delayed bone age
- Hypospadia
- Frontal bossing
- Development delay
- Other

Annexe 4. Critères diagnostiques révisés par Zanetti Drumond *et al.*,

TABLE 3: Summarization of clinical features reclassified according to their prevalence.

Clinical features	n (%)
<i>Primary criteria (≥50%)</i>	58 (100)
Hypertelorism	55 (94.8)
Short stature	48 (82.8)
Shawl scrotum	46 (79.3)
Anteverted nostrils/short nose	44 (75.9)
Brachydactyly/wide fingers	36 (62.1)
Ptosis	34 (58.6)
Long philtrum	32 (55.2)
Cryptorchidism	29 (50.0)
Joint hypermobility	29 (50.0)
<i>Secondary criteria (30–49%)</i>	
Widow's peak	27 (46.6)
Clinodactyly	25 (43.1)
Dysplastic ears	24 (41.4)
Short/broad hands	23 (39.7)
Downward slanting palpebral fissures	23 (39.7)
Inguinal hernia	21 (36.2)
Interdigital webbing	20 (34.5)
Simian creases	20 (34.5)
Camptodactyly	19 (32.8)
Wide feet	18 (31.0)
<i>Additional criteria (15–29%)</i>	
Frontal bossing	16 (27.6)
Syndactyly	14 (24.1)
Metatarsus varus	13 (22.4)
Midface hypoplasia	12 (20.7)
Crease below the lower lip	11 (19.0)
Low set ears	11 (19.0)
Developmental delay	10 (17.2)
Round face	10 (17.2)
Umbilical hernia	9 (15.5)
Interphalangeal joint contracture	9 (15.5)
Ogival palatus	9 (15.5)

Références bibliographiques

1. Aarskog D. A familial syndrome of short stature associated with facial dysplasia and genital anomalies. *The Journal of Pediatrics*. 1970 Nov 1;77(5):856–61.
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):240–6.
3. Zanetti Drumond V, Sousa Salgado L, Sousa Salgado C, Oliveira VA de L, 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. *Tischkowitz M, editor. Genetics Research*. 2021 Feb 2;2021:1–9.
4. Jeanne M, Ronce N, Remize S, Arpin S, Baujat G, et al. Aarskog-Scott syndrome: a clinical study based on a large series of 111 male patients with a mutation in *FGD1* and management recommendations. Submitted to *J Med Genet*. 2022;
5. Orrico A, Galli L, Clayton-Smith J, Fryns J-P. Clinical utility gene card for: Aarskog-Scott Syndrome (faciogenital dysplasia) - update 2015. *Eur J Hum Genet*. 2015 Apr;23(4).
6. van den Bergh P, Fryns JP, Wilms G, Piot R, Dralands G, van den Bergh R. Anomalous cerebral venous drainage in Aarskog syndrome. *Clin Genet*. 1984 Mar;25(3):288–94.
7. Hoo JJ. The Aarskog (facio-digito-genital) syndrome. *Clin Genet*. 1979 Oct;16(4):269–76.
8. Sugarman GI, Rimoin DL, Lachman RS. The facial-digital-genital (Aarskog) syndrome. *Am J Dis Child*. 1973 Aug;126(2):248–52.
9. Berman P, Desjardins C, Fraser FC. The inheritance of the Aarskog facial-digital-genital syndrome. *J Pediatr*. 1975 Jun;86(6):885–91.
10. Oberiter V, Lovrencić MK, Schmutzer L, Kraus O. The Aarskog syndrome. *Acta Paediatr Scand*. 1980 Jul;69(4):567–70.
11. Kiss P. Aarskog syndrome in Hungary. *Clin Genet*. 1989 Jul;36(1):73–4.
12. Orrico A, Galli L, Falciani M, Bracci M, Cavaliere ML, Rinaldi MM, et al. A mutation in the pleckstrin homology (PH) domain of the *FGD1* gene in an Italian family with faciogenital dysplasia (Aarskog-Scott syndrome). *FEBS Lett*. 2000 Aug 4;478(3):216–20.
13. Altıncık A, Kaname T, Demir K, Böber E. A novel mutation in a mother and a son with Aarskog-Scott syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(3–4):385–8.
14. Pérez-Coria M, Lugo-Trampe JJ, Zamudio-Osuna M, Rodríguez-Sánchez IP, Lugo-Trampe A, de la Fuente-Cortez B, et al. Identification of novel mutations in Mexican patients with Aarskog-Scott syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2015 May;3(3):197–202.
15. 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 18;79(4):669–78.
16. 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 15;125(Pt 14):3265–70.
17. Sepulveda W, Dezerega V, Horvath E, Aracena M. Prenatal sonographic diagnosis of Aarskog syndrome. *J Ultrasound Med*. 1999 Oct;18(10):707–10.
18. Teebi AS, Rucquoi JK, Meyn MS. Aarskog syndrome: report of a family with review and discussion of nosology. *Am J Med Genet*. 1993 Jun 15;46(5):501–9.

19. 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.* 2010 Feb;152A(2):313–8.
20. Friedman JM. Umbilical dysmorphology. The importance of contemplating the belly button. *Clin Genet.* 1985 Oct;28(4):343–7.
21. Tsukahara M, Fernandez GI. Umbilical findings in Aarskog syndrome. *Clin Genet.* 1994 May;45(5):260–5.
22. Fryns JP, Van den Berghe H. On the occurrence of macroorchidism and mental handicap in the Aarskog syndrome. *J Genet Hum.* 1989 Sep;37(3):221–3.
23. Fryns JP. Aarskog syndrome: the changing phenotype with age. *Am J Med Genet.* 1992 May 15;43(1–2):420–7.
24. 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 30;13(6):e235183.
25. Petryk A, Richton S, Sy JP, Blethen SL. The effect of growth hormone treatment on stature in Aarskog syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999 Apr;12(2):161–5.
26. Darendeliler F, Larsson P, Neyzi O, Price AD, Hagenäs L, Sipilä I, et al. Growth hormone treatment in Aarskog syndrome: analysis of the KIGS (Pharmacia International Growth Database) data. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 Nov;16(8):1137–42.
27. Satoh M, Yokoya S. Anabolic steroid and gonadotropin releasing hormone analog combined treatment increased pubertal height gain and adult height in two children who entered puberty with short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 Sep;19(9):1125–31.
28. Hanley WB, McKusick VA, Barranco FT. Osteochondritis dissecans with associated malformations in two brothers. A review of familial aspects. *J Bone Joint Surg Am.* 1967 Jul;49(5):925–37.
29. Hurst DL. Metatarsus adductus in two brothers with Aarskog syndrome. *J Med Genet.* 1983 Dec;20(6):477.
30. Lizcano-Gil LA, Garcia-Cruz D, Cantu JM, Fryns JP. The facio-digito-genital syndrome (Aarskog syndrome): a further delineation of the distinct radiological findings. *Genet Couns.* 1994;5(4):387–92.
31. 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.* 2016 Jul;2(4):a000943.
32. Nielsen KB. Aarskog syndrome in a Danish family: an illustration of the need for dysmorphology in paediatrics. *Clin Genet.* 1988 Apr;33(4):315–7.
33. Bartsocas CS, Dimitriou JK. Aarskog-Scott syndrome of unusual facies, joint hypermobility, genital anomaly and short stature. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975;11(2):453–5.
34. Archibald RM, German J. The Aarskog-Scott syndrome in four brothers. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975;11(2):25–9.
35. Zielinski JA, Pack LL. Bilateral anterior hip dislocation in a child with Aarskog syndrome: a case report. *J Pediatr Orthop.* 2008 Nov;28(7):729–32.
36. Sariyilmaz K, Ozkunt O, Korkmaz M, Dikici F, Domanic U. Aarskog-Scott syndrome: An unusual cause of scoliosis. *J Craniovertebr Junction Spine.* 2017 Sep;8(3):283–4.
37. Mikelsaar RV, Lurie IW. Atypical case of Aarskog syndrome. *J Med Genet.* 1992 May;29(5):349–50.
38. Pariltay E, Hazan F, Ataman E, Demir K,

- Etlik Ö, Özbek 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.* 2016 Sep 1;29(9):1111–4.
39. Al-Semari A, Wakil SM, Al-Muhaizea MA, Dababo M, Al-Amr R, Alkuraya F, et al. Novel FGD1 mutation underlying Aarskog-Scott syndrome with myopathy and distal arthropathy. *Clin Dysmorphol.* 2013 Jan;22(1):13–7.
40. Logie LJ, Porteous ME. Intelligence and development in Aarskog syndrome. *Arch Dis Child.* 1998 Oct;79(4):359–60.
41. Assumpcao F, Santos RC, Rosario M, Mercadante M. Brief report: autism and Aarskog syndrome. *J Autism Dev Disord.* 1999 Apr;29(2):179–81.
42. Nayak RB, Ambika L, Bhogale GS, Pandurangi A. Mania with Aarskog-Scott syndrome. *Indian Pediatr.* 2012 Apr;49(4):327–8.
43. Lebel R, May M, Pouls S, Lubs H, Stevenson R, Schwartz C. Non-syndromic X-linked mental retardation associated with a missense mutation (P312L) in the FGD1 gene: Non-syndromic XLMR and FGD1 mutation. *Clinical Genetics.* 2002 Feb;61(2):139–45.
44. Orrico A, Galli L, Cavaliere ML, Garavelli L, Fryns J-P, Crushell E, et al. Phenotypic and molecular characterisation of the Aarskog-Scott syndrome: a survey of the clinical variability in light of FGD1 mutation analysis in 46 patients. *Eur J Hum Genet.* 2004 Jan;12(1):16–23.
45. Shalev SA, Chervinski E, Weiner E, Mazor G, Friez MJ, Schwartz CE. Clinical variation of Aarskog syndrome in a large family with 2189delA in the FGD1 gene. *Am J Med Genet A.* 2006 Jan 15;140(2):162–5.
46. Kaname T, Yanagi K, Okamoto N, Naritomi K. Neurobehavioral disorders in patients with Aarskog-Scott syndrome affected by novel FGD1 mutations. *Am J Med Genet A.* 2006 Jun 15;140(12):1331–2.
47. Verhoeven WMA, Egger JIM, Hoogeboom AJM. X-linked Aarskog syndrome: report on a novel FGD1 gene mutation. Executive dysfunction as part of the behavioural phenotype. *Genet Couns.* 2012;23(2):157–67.
48. Völter C, Martínez R, Hagen R, Kress W. Aarskog-Scott syndrome: a novel mutation in the FGD1 gene associated with severe craniofacial dysplasia. *Eur J Pediatr.* 2014 Oct;173(10):1373–6.
49. Trevizol AP, Sato IA, Dias DR, de Barros Calfat EL, de Carvalho Tasso B, Alberto RL, et al. Aarskog-Scott syndrome presenting with psychosis: A case study. *Schizophr Res.* 2015 Jun;165(1):108–9.
50. Calabrese G, Licata G, Buonanato D, Gambardella A, De Rosa A, Argenziano G. Aarskog-Scott syndrome and atopic dermatitis successfully treated with dupilumab: a casual presentation? *Clin Exp Dermatol.* 2021 Sep 5;
51. Taub MB, Stanton A. Aarskog syndrome: a case report and literature review. *Optometry.* 2008 Jul;79(7):371–7.
52. Orrico A, Galli L, Buoni S, Hayek G, Luchetti A, Lorenzini S, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and variable clinical expression of Aarskog-Scott syndrome due to a novel FGD1 gene mutation (R408Q). *Am J Med Genet A.* 2005 May 15;135(1):99–102.
53. Hamzeh AR, Saif F, Nair P, Binjab AJ, Mohamed M, Al-Ali MT, et al. A novel, putatively null, FGD1 variant leading to Aarskog-Scott syndrome in a family from UAE. *BMC Pediatr.* 2017 Jan 19;17(1):31.
54. Pedersen JC, Fryns JP, Bracke P, Geeraert M, Van der Berghe H. The Aarskog syndrome. *Ann Genet.* 1980;23(2):108–10.
55. Fernandez I, Tsukahara M, Mito H, Yoshii H, Uchida M, Matsuo K, et al. Congenital heart defects in Aarskog syndrome. *Am J Med Genet.* 1994 May 1;50(4):318–22.

56. Mahmoud Nouraei S. Aarskog syndrome with aortic root dilatation and sub-valvular aortic stenosis: surgical management. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2005 Feb 1;4(1):47–8.
57. Orrico A, Galli L, Obregon MG, de Castro Perez MF, Falciani M, Sorrentino V. Unusually severe expression of craniofacial features in Aarskog-Scott syndrome due to a novel truncating mutation of theFGD1 gene. *Am J Med Genet*. 2007 Jan 1;143A(1):58–63.
58. Porteous ME, Goudie DR. Aarskog syndrome. *J Med Genet*. 1991 Jan;28(1):44–7.
59. Furukawa CT, Hall BD, Smith DW. The Aarskog syndrome. *J Pediatr*. 1972 Dec;81(6):1117–22.
60. Duncan PA, Klein RM, Wilmot PL, Shapiro LR. Additional features of the Aarskog syndrome. *J Pediatr*. 1977 Nov;91(5):769–70.
61. Shinkawa T, Yamauchi Y, Osada Y, Ishisawa N. Aarskog syndrome. *Urology*. 1983 Dec;22(6):624–6.
62. Meschede D, Rolf C, Neugebauer DC, Horst J, Nieschlag E. Sperm acrosome defects in a patient with Aarskog-Scott syndrome. *Am J Med Genet*. 1996 Dec 18;66(3):340–2.
63. Andrassy RJ, Murthy S, Woolley MM. Aarskog syndrome: significance for the surgeon. *J Pediatr Surg*. 1979 Aug;14(4):462–4.
64. Schwartz CE, Gillessen-Kaesbach G, May M, Cappa M, Gorski J, Steindl K, et al. Two novel mutations confirm FGD1 is responsible for the Aarskog syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2000 Nov;8(11):869–74.
65. Fryns JP. Dolichomegasigmoid in Aarskog syndrome. *Am J Med Genet*. 1993 Jan 1;45(1):122.
66. Casteels M, Samain H, Penninckx F, Coremans G, Beirinckx J, Fryns JP. Megadolichosigmoid in a young male with Aarskog syndrome. *Genet Couns*. 1994;5(1):81–3.
67. Bottani A, Orrico A, Galli L, Karam O, Haenggeli C-A, Ferey S, et al. Unilateral focal polymicrogyria in a patient with classical Aarskog-Scott syndrome due to a novel missense mutation in an evolutionary conserved RhoGEF domain of the faciogenital dysplasia gene FGD1. *Am J Med Genet A*. 2007 Oct 1;143A(19):2334–8.
68. Fryns JP, Descheemaeker MJ. Aarskog syndrome: severe neurological deficit with spastic hemiplegia resulting from perinatal cerebrovascular accidents in two non-related males. *Clin Genet*. 1995 Jul;48(1):54–5.
69. Diluna ML, Amankulor NM, Johnson MH, Gunel M. Cerebrovascular disease associated with Aarskog-Scott syndrome. *Neuroradiology*. 2007 May;49(5):457–61.
70. Cıkla U, Giampietro PF, Sadighi A, Başkaya MK. Ruptured Posterior Communicating Artery Aneurysm Associated with Aarskog Syndrome. *NMC Case Rep J*. 2015 Jul;2(3):85–7.
71. Funderburk SJ, Crandall BF. The Aarskog syndrome in three brothers. *Clin Genet*. 1974;6(2):119–24.
72. Kirkham TH, Milot J, Berman P. Ophthalmic manifestations of Aarskog (facial-digital-genital) syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1975 Mar;79(3):441–5.
73. Brodsky MC, Keppen LD, Rice CD, Ranells JD. Ocular and systemic findings in the Aarskog (facial-digital-genital) syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1990 Apr 15;109(4):450–6.
74. Pizio HF, Scott MH, Richard JM. Tortuosity of the retinal vessels in Aarskog syndrome (faciogenital dysplasia). *Ophthalmic Genet*. 1994 Mar;15(1):37–40.
75. Caksen H, Kurtoğlu S, Ciftçi A, Cağil N,

- Gikrikçi V. Aarskog syndrome associated with hypermetropia and toe anomaly. *S Afr Med J*. 1997 Dec;87(12):1699–700.
76. Jogiya A, Sandy C. Mild optic nerve hypoplasia with retinal venous tortuosity in aarskog (facial-digital-genital) syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2005 Sep;26(3):139–41.
 77. Melnick M, Shields ED. Aarskog syndrome: new oral-facial findings. *Clin Genet*. 1976 Jan;9(1):20–4.
 78. Halse A, Bjorvatn K, Aarskog D. Dental findings in patients with Aarskog syndrome. *Scand J Dent Res*. 1979 Aug;87(4):253–9.
 79. Dayal PK, Chaudhary AR, Desai KI, Joshi HN. Aarskog syndrome. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990 Mar;69(3):403–5.
 80. Closs LQ, Tovo M, Dias C, Corradi DP, Vargas IA. Aarskog-scott syndrome: a review and case report. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2012 Sep;5(3):209–12.
 81. Batra P, Kharbanda OP, Duggal R, Reddy P, Parkash H. Orthodontic treatment of a case of Aarskog syndrome. *J Clin Pediatr Dent*. 2003;27(3):229–33.
 82. Depeyre A, Schlund M, Gryseleyn R, Ferri J. Dental and Maxillofacial Signs in Aarskog Syndrome: A Review of 3 Siblings and the Literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018 Oct;76(10):2202–8.
 83. Ge Y, Li N, Wang Z, Wang J, Cai H. Novel variant in the FGD1 gene causing Aarskog-Scott syndrome. *Exp Ther Med*. 2017 Jun;13(6):2623–8.
 84. Bae GY, Kim MS, Kim J-Y, Jang J-H, Lee S-M, Cho SY, et al. The First Korean Family with Aarskog-Scott Syndrome Harboring a Novel Mutation in FGD1 Diagnosed via Targeted Gene Panel Sequencing. *Ann Clin Lab Sci*. 2020 Sep;50(5):691–8.
 85. Kessel I, German A, Peleg A, Regeneron Genetics Center, Gonzaga-Jauregui C, Paperna T, et al. A novel truncating variant in the FGD1 gene associated with Aarskog-Scott syndrome in a family previously diagnosed with Tel Hashomer camptodactyly. *Am J Med Genet A*. 2021 Oct;185(10):3161–6.
 86. 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):1377–85.
 87. Bedoyan JK, Friez MJ, DuPont B, Ahmad A. First case of deletion of the facio-genital dysplasia 1 (FGD1) gene in a patient with Aarskog-Scott syndrome. *Eur J Med Genet*. 2009 Aug;52(4):262–4.
 88. Bawle E, Tyrkus M, Lipman S, Bozimowski D. Aarskog syndrome: full male and female expression associated with an X-autosome translocation. *Am J Med Genet*. 1984 Mar;17(3):595–602.