

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

Texte du PNDS

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

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Synthèse à destination du médecin traitant.....	5
Texte du PNDS.....	7
1 Introduction	7
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	8
3 Diagnostic et évaluation initiale	9
3.1 Objectifs	9
3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	9
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	10
3.3.1 Circonstances de découverte	10
3.3.2 Critères diagnostiques	11
3.3.3 Présentation clinique	12
3.3.4 Phénotype des femmes hétérozygotes	17
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	18
3.4.1 Confirmation moléculaire	18
3.4.2 Diagnostics différentiels	18
3.5 Evaluation initiale / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic	20
3.5.1 Evaluation de la croissance	20
3.5.2 Evaluation squelettique	20
3.5.3 Recherche de malformations associées	20
3.5.4 Evaluation neurodéveloppementale	21
3.5.5 Evaluation ophtalmologique initiale	21
3.5.6 Evaluation dentaire et maxillo-faciale initiale	21
3.5.7 Evaluation pronostique	22
3.6 Annonce du diagnostic et information au patient	24
3.7 Conseil génétique	25
3.8 Diagnostic prénatal et préimplantatoire	26
4 Prise en charge thérapeutique	27
4.1 Objectifs	27
4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	27
4.3 Prise en charge thérapeutique	28
4.3.1 Croissance	28
4.3.2 Manifestations squelettiques	29
4.3.3 Cardiologie	29
4.3.4 Malformations congénitales	29
4.3.5 Stomatologie – odontologie	30
4.3.6 Ophtalmologie	30
4.3.7 Neurodéveloppement	30
4.3.8 Transition enfant-adulte	32
4.4 Éducation thérapeutique	32
4.5 Recours aux associations de patients	32
5 Suivi	33
5.1 Objectifs	33
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	33
5.3 Rythme et contenu des consultations et examens complémentaires	33
Annexe 1. Liste des participants.....	37

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients	38
Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique	42
Annexe 4. Cartes mentales illustrant le rythme et le contenu des consultations de suivi	43
Références bibliographiques	46

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
CMPP	Centre médico-psychopédagogique
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
DPN	Diagnostic prénatal
DPI	Diagnostic préimplantatoire
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
SAMSAH	Services d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés
SAS	Syndrome d'Aarskog-Scott
SAVS	Services d'Accompagnement à la Vie Sociale
SEGPA	Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté
SESSAD	Service d'Education Spéciale et de Soins A Domicile
TDAH	Trouble déficit de l'attention avec hyperactivité
TND	Trouble du Neurodéveloppement
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire

Synthèse à destination du médecin traitant

I. Introduction

Le syndrome d'Aarskog-Scott (SAS), est une maladie génétique de transmission récessive liée au chromosome X affectant essentiellement les garçons. Il est secondaire à une altération hémizygote du gène *FGD1*. La variation génétique peut survenir *de novo* ou être héritée de la mère. La présentation clinique du SAS est variable et associe un retard de croissance statural, des anomalies des extrémités, des particularités morphologiques, un trouble du neurodéveloppement et parfois des malformations congénitales. Bien que la prévalence de cette maladie rare ne soit pas connue précisément on l'estime à 1/25 000.

II. Caractéristiques du syndrome

L'association des différents signes suivants doit faire évoquer le diagnostic de SAS :

- Un retard de croissance statural léger à modéré, inconstant et débutant fréquemment en période anténatale ;
- Des particularités morphologiques craniofaciales évocatrices comprenant un front large, un épi frontal ou un « widow's peak » (implantation frontale des cheveux en V), un hypertélorisme (augmentation de la distance entre les deux yeux), un nez court, des narines antéversées, une bouche large, une fossette mentonnière, un épaississement rectangulaire du lobe de l'oreille ;
- Des anomalies génitales avec une cryptorchidie et un scrotum en « châte » (aspect particulier du scrotum avec un excès de peau entourant la base de la verge) ;
- Des anomalies squelettiques (membres courts, brachydactylies, camptodactylies, déformation des doigts en « col de cygne », metatarsus varus, ostéochondrite, pectus excavatum, scoliose) ;
- Un trouble du neurodéveloppement variable associant selon les patients un retard de développement du langage, des difficultés d'apprentissage, un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité/ TDAH, un trouble des fonctions exécutives et des troubles spécifiques des apprentissages. La déficience intellectuelle est rare. Les difficultés présentes dans l'enfance et l'adolescence chez certains patients ont souvent une évolution favorable à l'âge adulte ;
- Des anomalies ophtalmologiques avec une hypermétropie forte, un strabisme et un ptosis souvent unilatéral ou asymétrique ;
- Des anomalies dentaires (encombrement, agénésie, anomalies de forme, retard d'éruption...) ;
- Des malformations congénitales inconstantes (malformation cardiaque, fente labio-palatine, hernie inguinale, rarement malformations cérébrales et anorectales).

III. Diagnostic

Le diagnostic est le plus souvent évoqué cliniquement sur les éléments précédemment cités. Il est confirmé par la mise en évidence d'une variation pathogène du gène *FGD1*. Parfois le diagnostic est porté à l'issue d'une analyse génétique non ciblée (séquençage à haut débit d'un panel de gènes, de l'exome ou du génome) sans que le diagnostic ait été évoqué cliniquement.

IV. Prise en charge

La prise en charge des patients atteint du SAS doit être pluridisciplinaire associant le médecin généraliste ou le pédiatre, le généticien clinicien, le chirurgien orthopédiste pédiatrique, le chirurgien viscéral pédiatrique, le pédopsychiatre, le neuropédiatre, le cardiologue, l'ophtalmologue, l'ORL, le dentiste, l'orthodontiste ainsi que les spécialistes d'adultes en fonction des besoins (psychiatre, chirurgien orthopédiste, endocrinologue...). Cette coopération doit impliquer également les acteurs de la prise en charge rééducative si celle-ci est nécessaire (orthophoniste, psychomotricien, kinésithérapeute, ergothérapeute, orthoptiste, neuropsychologue...). La prise en charge doit être coordonnée par le médecin traitant (généraliste ou pédiatre) en lien avec le centre de référence ou de compétence « anomalies du développement » (CLAD) de la filière Maladies Rares AnDDI-Rares.

Eléments du suivi :

- Surveillance de la croissance, orientation vers un pédiatre endocrinologue si nécessaire ;
- Evaluation du développement : acquisitions précoces, développement du langage, apprentissages, scolarité, capacités attentionnelles ;
- Dépistage des complications squelettiques : malposition des pieds, camptodactylies, ostéochondrite, trouble de la statique rachidienne ;
- Dépistage et traitement des complications d'organes associées (cardiaques, craniofaciales, urogénitales, digestives) ;
- Dépistage des anomalies ophtalmologiques et dentaires.

La prise en charge par le médecin traitant doit comporter un examen clinique mensuel jusqu'à l'âge de 6 mois puis à 9 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois. Après cet âge le suivi est annuel. La prise en charge se fait en lien avec un généticien clinicien ou un pédiatre d'un centre de référence ou de compétence au rythme d'une consultation tous les 6 mois pendant les deux premières années de vie puis tous les ans, à adapter en fonction des besoins.

V. Rôle du médecin traitant / généraliste

Le rôle du médecin traitant / généraliste consiste à :

- Orienter le patient vers un centre de référence ou de compétence pour faire ou confirmer le diagnostic ;
- Apporter un soutien dans la démarche diagnostique et de l'annonce ;
- Coordonner la prise en charge en lien avec le centre de référence ou de compétence ;
- Dépister les complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes ;
- S'assurer de la prise en charge sociale ;
- Proposer une mise en relation avec les associations de patients.

VI. Informations utiles

- Site orphanet : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=915
- Site de la NORD : <https://rarediseases.org/rare-diseases/aarskog-syndrome/>
- Site de la filière de santé AnDDI-rares : <http://anddi-rares.org/>
- Forum maladies rares : <https://www.maladiesraresinfo.org/>
- Alliances maladies rares : <http://www.alliance-maladies-rares.org/>
- Site de l'association anglophone « The Aarskog Foundation » : <https://www.aarskogsyndromefoundation.co.uk/>

Texte du PNDS

1 Introduction

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, et détaillée plus finement par Scott en 1971. 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 « châte »), 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, cérébrales et ano-rectales).

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. 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.

Le SAS est causé par des variations pathogènes du gène *FGD1*, situé sur le chromosome X en position Xq11.21. 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.

Bien que le SAS soit décrit de longue date dans la littérature médicale, le nombre de patients dont le diagnostic a été confirmé par une analyse moléculaire du gène *FGD1* 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. L'existence de formes peu symptomatiques suggère que le SAS est probablement sous-diagnostiqué.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du syndrome d'Aarskog-Scott. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais habituellement non pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de SAS. Il sera mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence.

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 ?

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Décrire les professionnels impliqués et les modalités de coordination (3.2) ;
- Décrire les circonstances de découverte et les signes cliniques permettant d'évoquer le diagnostic (3.3) ;
- Décrire les modalités permettant de confirmer le diagnostic et évoquer les diagnostics différentiels (3.4) ;
- Décrire les modalités permettant d'évaluer la sévérité et de rechercher les complications/malformations du syndrome d'Aarskog-Scott (3.5) ;
- Décrire les modalités d'annonce du diagnostic (3.6) ;
- Décrire les informations relatives au conseil génétique (3.7).

3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient sont le plus souvent coordonnés par un généticien clinicien ou un pédiatre d'un centre de référence ou de compétence "Anomalies du développement" (CLAD) de la filière AnDDI-Rares, en lien avec le pédiatre ou le médecin traitant. Les professionnels impliqués sont :

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 Pédopsychiatre Médecin de CAMSP et/ou CMPP	Dépistage et prise en charge des troubles du neurodéveloppement
Orthophoniste Kinésithérapeute Ergothérapeute Psychomotricien Neuropsychologue	Prise en charge rééducative

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

3.3.1 Circonstances de découverte

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. 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). 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 de particularités morphologiques faciales caractéristiques, 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 « châte » et cryptorchidie) et parfois des malformations congénitales. A ce stade, ce sont 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.

3.3.2 Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques permettent au médecin d'argumenter une suspicion diagnostique afin d'orienter les explorations moléculaires. Actuellement, le séquençage ciblé du gène *FGD1* devient rare et la mise en évidence d'une anomalie dans ce gène résulte de plus en plus souvent d'une technique de séquençage haut débit (séquençage d'un panel de gènes, de l'exome ou du génome) conduite parfois 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.

Des critères diagnostiques ont été proposés par Teebi en 1993. Toutefois, ces critères ont été proposés avant la découverte du gène *FGD1* et par conséquent reposent uniquement sur l'observation de patients dont le diagnostic n'a pas été confirmé sur le plan moléculaire. Deux révisions de ces critères ont été proposées par Orrico en 2010 et par Zanetti Drumond en 2021. Aucune des trois propositions n'établit un nombre de critères principaux et/ou secondaires nécessaire pour étayer 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.

► Critères révisés par Zanetti Drumond et al., 2021

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	Camptodactylies
Brachydactylie	Syndactylies
Ptosis	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	

3.3.3 Présentation clinique

3.3.3.1 Dysmorphie faciale

Les patients présentent fréquemment une dysmorphie faciale caractéristique et reconnaissable 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. Les individus atteints présentent fréquemment un ombilic de morphologie anormale. L'ombilic est typiquement décrit comme protrus et entouré d'une dépression ovoïde.

3.3.3.2 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 de naissance est comprise entre -4 DS et +1,3 DS. Il semble que la dynamique de croissance staturale présente une cinétique particulière avec une évolution spontanément favorable. 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 des garçons se situe dans les valeurs normales basses à 164 cm (-1,7 DS) avec un intervalle compris entre -3,4 DS et -0,4 DS.

3.3.3.3 Trouble de l'alimentation

Les difficultés d'alimentation sont rares, souvent limitées à la période néonatale et d'évolution rapidement favorable. De manière exceptionnelle certains patients ont présenté des difficultés plus importantes nécessitant une nutrition entérale.

3.3.3.4 Anomalies squelettiques

- **Anomalies des extrémités**

Bien que variables dans leur association, les anomalies des extrémités sont quasi-constantes. 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 (rétractions 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 inter-phalangiennes 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.

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'ostéochondrite disséquante, dont la prise en charge peut être plus compliquée, sont décrites dans cette pathologie. Les troubles de la statique rachidienne sont rares (13%) mais nécessitent une surveillance attentive et régulière à la recherche d'une scoliose. Les rares malformations vertébrales concernent essentiellement le rachis cervical et sont habituellement stables et non symptomatiques (fusion postérieure, hypoplasie de l'arc postérieur...).

- **Anomalies radiologiques**

Les radiographies peuvent être informatives et apporter des arguments en faveur du diagnostic de SAS. 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.

3.3.3.5 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. En revanche, environ la moitié des patients a un léger retard de développement du langage. L'évolution est en général 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 environ 70% des patients et nécessitant des adaptations. Une évaluation neuropsychologique est nécessaire afin d'établir au mieux le profil neurocognitif de l'enfant et orienter la scolarité, les adaptations et les rééducations.

- Trouble du développement intellectuel

Le trouble du développement intellectuel est rare, rapporté chez 16% des individus dans notre cohorte de patients. 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. 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. 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.

Scolarité

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

3.3.3.6 Malformations congénitales

- **Cardiaques**

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**

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**

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**

Les hernies inguinales sont fréquentes (un tiers des individus) et sont constatées en général 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.

- **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.

De manière plus spécifique mais toujours rare, des anomalies du développement vasculaire cérébral semblent associées au SAS. 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.

3.3.3.7 Anomalies ophtalmologiques

Les anomalies ophtalmologiques sont fréquentes et majoritairement représentées par une hypermétropie forte (55%) associée à un astigmatisme. Le strabisme n'est pas rare et présent également chez environ 1/3 des patients. 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.

3.3.3.8 Anomalies dentaires et maxillo-faciales

Les anomalies dentaires sont très fréquentes (80%). 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.

3.3.4 Phénotype des femmes hétérozygotes

Les informations cliniques concernant les femmes hétérozygotes (conductrices) sont souvent limitées. Toutefois, il semble fréquent d'observer une expression partielle du SAS chez les femmes hétérozygotes. Les manifestations les plus fréquentes sont les anomalies des extrémités (mains courtes et trapues, camptodactylies, déformations des doigts en col de cygne, syndactylies partielles). Des particularités morphologiques de la face sont parfois présentes avec notamment un widow's peak et un hypertérosisme. De manière bien plus rare des troubles du neurodéveloppement et des malformations congénitales ont été rapportés. Enfin, une petite taille (inférieure à -2DS) est observée chez 17% des femmes conductrices à l'âge adulte.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

3.4.1 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 pathogène 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. 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).

Lorsque le diagnostic est suspecté cliniquement et que l'analyse moléculaire retrouve un variant de signification incertaine (classe III selon les critères de l'ACMG), la confrontation des données cliniques, moléculaires et éventuellement de ségrégation familiale, 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 réunion d'interprétation clinico-biologique (RICB) 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 experts du SAS.

La démarche diagnostique est résumée dans l'algorithme décisionnel en annexe (Annexe 3)

3.4.2 Diagnostics différentiels

Plusieurs syndromes peuvent se présenter avec un retard de croissance, des anomalies squelettiques, des malformations congénitales, des particularités morphologiques et un trouble du neurodéveloppement léger. Les diagnostics différentiels incluent entre autres :

- **Le syndrome de Noonan**
- **Le syndrome de Robinow**
- **Le syndrome KBG**
- **Le syndrome d'hypertélorisme de Teebi**
- **Le syndrome d'Opitz**
- **La dysplasie cranio-fronto-nasale**

Certaines de ces pathologies partagent des éléments morphologiques communs et parfois confondus avec ceux du SAS. Néanmoins, même si la dysmorphie faciale est un élément de confusion diagnostique, elle représente pour les professionnels avertis un moyen de différencier ces pathologies. De ce fait, l'expertise d'un généticien est nécessaire pour confirmer l'orientation diagnostique et orienter les explorations moléculaires.

3.5 Evaluation initiale / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic

3.5.1 Evaluation de la croissance

Le bilan initial doit inclure une évaluation de la croissance staturopondérale. Une taille inférieure à -2 DS devra inciter à demander un avis endocrinopédiatrique avec évaluation de la vitesse de croissance, évaluation de l'axe somatotrope et détermination de l'âge osseux.

De manière non spécifique au SAS, le développement pubertaire doit être régulièrement évalué afin de ne pas méconnaître une puberté précoce qui pourrait aggraver le pronostic de taille finale.

3.5.2 Evaluation squelettique

Le bilan initial devra rechercher des manifestations squelettiques. Chez le nourrisson, on recherchera des anomalies des extrémités nécessitant une prise en charge ou une surveillance spécialisée, à savoir : des camptodactylies, malpositions des pieds incluant le metatarsus varus ou des pieds bots.

Chez les patients plus âgés, on sera attentif à d'éventuelles manifestations d'ostéochondrite ainsi qu'à la statique rachidienne. L'examen clinique devra également évaluer les mobilités cervicales.

Des radiographies du rachis cervical et la recherche d'une instabilité vertébrale sont nécessaires avant toute anesthésie générale.

Le bilan radiologique n'est pas systématique en l'absence de point d'appel clinique. En revanche les radiographies peuvent parfois orienter le diagnostic.

3.5.3 Recherche de malformations associées

Le bilan initial doit comporter la recherche de malformations associées :

- **Cardiaques**

L'évaluation cardiologique avec une échographie à la recherche d'une malformation cardiaque (essentiellement des défauts septaux) ou d'une dilatation de l'aorte ascendante doit être systématique au moment du diagnostic. Etant donnée la faible prévalence, un dépistage systématique de la dilatation de l'aorte ascendante par échocardiographies répétées ne semble pas justifié en l'absence de dilatation à l'échographie initiale.

- **Urogénitales**

L'évaluation s'intéresse essentiellement à la recherche d'une cryptorchidie. Les autres manifestations urogénitales sont rares (micropenis, hypospade).

- **Digestives**

L'évaluation initiale doit rechercher des hernies inguinales et ombilicales. Les malformations anorectales semblent rares mais doivent être recherchées au moment du diagnostic.

- **Fentes labio-palatines**

Le bilan comprend la recherche d'une fente vélopalatine ou labio-alvéolo-palatine.

- **Cérébrales**

Les malformations cérébrales sont rares et ne doivent pas être recherchées systématiquement. L'indication doit être réservée aux patients présentant des signes d'appels neurologiques (trouble du neurodéveloppement sévère, signe neurologique focal, céphalée ou épilepsie). Si l'indication d'une imagerie cérébrale est retenue, une angio-IRM doit être discutée afin de rechercher une malformation vasculaire cérébrale.

3.5.4 Evaluation neurodéveloppementale

Le SAS doit être considéré comme une pathologie à haut risque de trouble du neurodéveloppement (TND) et nécessite une surveillance adaptée à l'âge du patient.

En période préscolaire, l'évaluation devra rechercher une hypotonie et évaluer les acquisitions précoces (motrices et langagières).

Le bilan initial d'un enfant plus âgé devra comporter une évaluation des apprentissages et du parcours scolaire. Il devra être recherché systématiquement un trouble spécifique des apprentissages (troubles dys), un trouble du développement du langage oral, un déficit attentionnel associé ou non à une hyperactivité, un trouble praxique et un trouble du développement intellectuel et des fonctions exécutives.

Comme pour tout TND, le recueil d'information auprès des parents mais aussi auprès des soignants paramédicaux et enseignants doit être effectué. Le moindre doute doit conduire à demander une consultation auprès d'un médecin spécialisé dans les troubles du neurodéveloppement (pédopsychiatre, neuropédiatre) ainsi que des bilans spécialisés (orthophonie, psychomotricité, bilan neuropsychologique). Ces démarches de repérage précoce des troubles du neurodéveloppement peuvent être effectuées par l'intermédiaire des plateformes départementales de coordination et d'orientation (<https://handicap.gouv.fr/engagement-2>).

3.5.5 Evaluation ophtalmologique initiale

Une évaluation ophtalmologique initiale est indispensable. Elle doit inclure un bilan orthoptique et une évaluation de la réfraction sous cycloplégie. Les principales manifestations à rechercher sont un strabisme, une hypermétropie forte et un astigmatisme. Il convient également de rechercher un ptosis palpébral et d'évaluer son retentissement sur le développement visuel (risque d'amblyopie).

3.5.6 Evaluation dentaire et maxillo-faciale initiale

Une évaluation dentaire initiale est nécessaire pour les enfants de plus de 3 ans. L'évaluation devra rechercher des anomalies de forme et de taille des dents (microdontie, macrodontie...), des anomalies d'éruption (retard, dents ectopiques), un encombrement dentaire et une malocclusion.

3.5.7 Evaluation pronostique

Le pronostic dépend évidemment de l'âge du patient ainsi que de :

- L'importance du retard statural
- La présence d'un trouble du neurodéveloppement et son intensité
- L'existence de malformations associées et leur gravité
- La présence de complications ophtalmologiques (amblyopie sur strabisme ou ptosis non pris en charge ou trop tardivement)

Bilan initial au diagnostic de syndrome d'Aarskog-Scott

	Examens	Nourrisson	Enfant	Adulte
Evaluation de la croissance	Courbes de croissance	+	+	
	Evaluation du stade pubertaire		+	
	Avis endocrinopédiatrique avec évaluation de l'axe somatotrope et âge osseux si taille <-2 DS		+	
Evaluation orthopédique	Recherche d'anomalies des extrémités (camptodactylies, malpositions des pieds (metatarsus varus) ou pied-bot)	+	+	+
	Statique rachidienne (scoliose)		+	+
	Recherche de signes d'ostéochondrite		+	
Recherche de malformations associées	Cardiaque	+	+	+
	Génitale (cryptorchidie)	+	+	
	Fente labio-palatine	+	+	
	Digestive	+	+	
	Cérébrale	+ si point d'appel neurologique		
Recherche de trouble du neurodéveloppement	Évaluation posturomotrice	+		
	Evaluation du développement du langage	+	+	
	Recherche de TDAH		+	+
	Recherche de trouble spécifique des apprentissages		+	
	Evaluation scolaire et socio-familiale		+	+
	Bilan spécialisé (orthophonie, psychomotricité, neuropsychologique, pédopsychiatrique, neuropédiatrique)	+ si besoin	+ si besoin	+ si besoin
Examen ophtalmologique	Consultation spécialisée	+	+	+ si besoin (ptosis, troubles réfractifs...)
Evaluation dentaire	Consultation spécialisée		+	+
Conseil génétique	Consultation spécialisée	+	+	+

3.6 Annonce du diagnostic et information au patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée, dans un environnement préservé, en prenant le temps nécessaire et en présence des deux parents dans la mesure du possible. Il est fortement recommandé que l'annonce soit faite par un médecin ayant une expérience et de solides connaissances sur le SAS. Si le médecin prescripteur n'est pas généticien, la consultation d'annonce doit idéalement être réalisée en binôme, par le prescripteur de l'analyse génétique et un médecin généticien. Dans le cas contraire, il est recommandé de programmer rapidement une consultation de génétique. En fonction du contexte, d'autres professionnels peuvent être associés (psychologue, conseiller en génétique...).

L'annonce du diagnostic comprend :

- L'explication du diagnostic et du résultat de l'analyse du gène *FGD1* ;
- L'information sur les principales caractéristiques du syndrome ;
- L'information sur le dépistage des éventuelles complications et pathologies associées
- L'information sur la nécessité d'un suivi spécialisé régulier ;
- La planification de l'accompagnement et du suivi, adaptée aux besoins suite au bilan initial ;
- L'information sur les aspects médico-sociaux ;
- Le conseil génétique sachant que celui-ci peut être proposé à distance en l'absence de demande spécifique durant l'entretien ;

Une seconde consultation quelques jours ou semaines après le diagnostic peut être proposée afin de reprendre et compléter les informations de la première consultation souvent difficiles à assimiler.

Suite à la consultation d'annonce, un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge l'enfant pour rapporter les différents points discutés avec les parents. Le présent PNDS peut être mentionné ou joint au courrier.

L'équipe pluridisciplinaire doit se montrer disponible pour répondre aux questions de la famille et des soignants de proximité tout au long de l'accompagnement. Un soutien psychologique pourra être proposé aux parents et à la fratrie tout au long du parcours.

3.7 Conseil génétique

Le syndrome d'Aarskog-Scott est une pathologie héréditaire de transmission récessive liée au chromosome X. Le gène *FGD1*, responsable du SAS est en effet situé sur le chromosome X.

Les femmes possèdent deux chromosomes X (XX) tandis que les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y (XY). Ainsi, les femmes présentent deux copies du gène *FGD1* alors que les hommes n'en ont qu'une seule.

Les garçons atteints du SAS sont porteurs d'une variation pathogène sur leur seule copie du gène *FGD1*. Ils sont hémizygotes. La plupart du temps (environ 90%), la mère est porteuse de la variation sur une de ses deux copies du gène *FGD1*. On dit qu'elle est hétérozygote ou « conductrice » de la pathologie.

Dans la descendance d'une femme conductrice, il y a à chaque conception :

- 25 % de risque (1/4) d'avoir un garçon atteint ;
- 25 % de risque (1/4) d'avoir une fille hétérozygote ou « conductrice » ;
- 50 % de chance (1/2) d'avoir un enfant, fille ou garçon, qui n'est pas porteur de l'anomalie génétique.

Dans environ 10% des cas, l'anomalie génétique n'est pas retrouvée chez la mère. Il s'agit alors très majoritairement d'une néomutation survenue *de novo* lors de la conception de l'individu atteint. Dans cette situation le risque de récurrence est faible mais ne doit pas être considéré comme nul en raison du risque de mosaïcisme germlinal chez la mère (estimé de manière empirique à 1%).

Concernant la descendance d'un homme atteint :

- Tous ses fils seront sains car ils hériteront de son chromosome Y ;
- Toutes les filles seront hétérozygotes c'est à dire « conductrices » de la pathologie car elles hériteront du seul chromosome X de leur père.

Ces informations doivent être délivrées dans le cadre d'une consultation de conseil génétique, menée par un médecin généticien ou un conseiller en génétique.

3.8 Diagnostic prénatal et préimplantatoire

Un apparenté à risque de transmettre le SAS doit être accompagné avant une démarche de procréation puis tout au long de la grossesse. Un suivi psychologique doit être proposé de même que les consultations spécialisées auprès d'un généticien (conseil génétique), d'un obstétricien et éventuellement d'autres spécialistes afin de répondre aux interrogations du couple.

Compte tenu du pronostic en général favorable, le diagnostic prénatal (DPN) moléculaire n'est habituellement pas demandé par les apparentés à risque de transmettre le SAS. Toutefois, lorsqu'un variant pathogène a été identifié chez le cas index, un DPN par biopsie de trophoblaste ou ponction de liquide amniotique peut théoriquement être effectué. La recevabilité d'une demande de DPN moléculaire nécessite une discussion au cas par cas en comité pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). La sévérité des symptômes chez l'apparenté atteint ainsi que le vécu de la famille sont à intégrer dans la réflexion du CPDPN.

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) peut également être discuté avec les couples à risque de transmettre le SAS. Une démarche d'accompagnement identique à celle du DPN doit être proposée au couple afin de le guider au mieux dans sa réflexion. Si la demande est acceptée par le CPDPN, le couple doit être orienté vers l'un des 5 centres agréés pour le DPI en France (Montpellier, Paris, Nantes, Grenoble et Strasbourg).

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Assurer une prise en charge multidisciplinaire, médicale et paramédicale adaptée aux besoins du patient et de sa famille ;
- Dépister et prendre en charge les complications médicales et chirurgicales ;
- Assurer un accompagnement global du patient et de sa famille ;
- Informer le patient et la famille de l'évolution des connaissances.

En l'absence de traitement curatif spécifique, les objectifs thérapeutiques sont :

- Suivre la croissance et organiser la prise en charge endocrinologique si nécessaire ;
- Dépister les difficultés neurodéveloppementales et organiser la prise en charge rééducative le plus précocément possible ;
- Dépister précocement et traiter les différentes complications.

4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

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 Pédopsychiatre Médecin de CAMSP et CMPP	Dépistage et prise en charge des troubles du neurodéveloppement
Orthophoniste Kinésithérapeute Ergothérapeute Psychomotricien Neuropsychologue Psychologue clinicien	Prise en charge rééducative

4.3 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des enfants présentant un syndrome d'Aarskog-Scott doit être adaptée aux besoins de chaque individu. En outre, les difficultés neurodéveloppementales sont très variables et nécessitent une attention particulière afin d'adapter au mieux la prise en charge rééducative.

Dès lors qu'une prise en charge spécifique est nécessaire, une demande d'ALD 100% doit être effectuée. Un dossier doit également être constitué auprès de la MDPH afin de permettre l'ouverture de droits spécifiques.

4.3.1 Croissance

La croissance doit être systématiquement évaluée lors de chaque consultation médicale. Les mesures de la taille doivent être rapportées sur les courbes de croissance standard. En effet, il n'existe pas à l'heure actuelle de courbes spécifiques au SAS.

Dans les situations de retard statural (taille inférieure à -2 DS), une évaluation endocrinopédiatrique est nécessaire. Les causes plus habituelles de retard statural doivent être écartées. Chez le petit enfant il convient de s'assurer qu'une cardiopathie a bien été recherchée lors du bilan initial.

La vitesse de croissance ainsi que l'âge osseux doivent être déterminés. L'axe somatotrope doit également être évalué avec des tests de stimulation effectués en hospitalisation de jour à la recherche d'un déficit en hormone de croissance. Celui-ci ne semble pas rare dans le SAS.

Le traitement substitutif par hormone de croissance est justifié dans le cadre de l'AMM, à la posologie de 0,025 à 0,035 mg/kg/j dans deux situations :

- Retard de croissance avec taille inférieure à -2 DS, quel que soit l'âge, en cas de déficit en hormone de croissance documenté par les tests endocriniens.
- Absence de rattrapage statural chez un enfant né petit pour l'âge gestationnel. Traitement indiqué à partir de 4 ans si la taille reste inférieure à -2,5 DS mais uniquement remboursé si la taille est inférieure à -3 DS.

Il n'existe pas de consensus sur l'utilisation de l'hormone de croissance en dehors des situations citées dans le cadre de l'AMM. L'histoire naturelle du SAS suggérant un rattrapage statural après la première décennie, il peut être justifié d'attendre l'âge de 10 ans pour discuter un traitement par hormone de croissance chez les enfants ayant un retard statural léger et en l'absence de déficit somatotrope complet.

Dans tous les cas, l'instauration du traitement substitutif relève de l'indication de l'endocrinopédiatre et nécessite :

- Une information complète et objective des parents sur le bénéfice incertain dans le cadre du SAS et les risques éventuels ;

- la prise en compte de l'histoire naturelle du SAS suggérant une évolution favorable de la croissance dès la fin de la première décennie et au moment de la puberté ;
- Une IRM cérébrale initiale à la recherche d'une anomalie hypothalamohypophysaire ;
- Une surveillance rapprochée et attentive, notamment vis-à-vis du risque d'ostéochondrite augmenté dans cette pathologie.

4.3.2 Manifestations squelettiques

L'évolution des camptodactylies est habituellement favorable avec un traitement conservateur par utilisation d'orthèses d'extension associée à des mesures de kinésithérapie. Le recours à la chirurgie est plus rare et réservé aux flexsums importants ou suite à l'échec du traitement conservateur en cas de gêne fonctionnelle significative.

La prise en charge des malpositions des pieds doit suivre les recommandations habituelles de la spécialité. L'examen clinique initial doit orienter la suite de la prise en charge vers une surveillance simple, un traitement orthopédique immédiat ou vers une prise en charge chirurgicale.

La prise en charge des troubles de la statique rachidienne n'est pas spécifique au SAS. Il convient toutefois de rechercher une malformation vertébrale associée.

Enfin, il convient d'être attentif au risque d'ostéochondrite dont la prise en charge ne diffère pas de celle de la population générale.

Des radiographies du rachis cervical et la recherche d'une instabilité vertébrale sont nécessaires avant toute anesthésie générale.

4.3.3 Cardiologie

Le dépistage d'une cardiopathie est essentiel au moment du diagnostic. Toutefois la prise en charge des cardiopathies malformatives fait l'objet de recommandations spécifiques quel que soit le syndrome génétique.

Bien qu'il s'agisse d'une manifestation rare, la recherche d'une dilatation de l'aorte ascendante doit être systématique lors de l'échographie de dépistage. Etant donnée la faible prévalence des dilatations aortiques, une réévaluation régulière ne semble pas justifiée en l'absence de dilatation initiale.

4.3.4 Malformations congénitales

La prise en charge des malformations congénitales (cryptorchidie, hernie inguinale, malformation anorectale, fente labio-alvéolo-palatine...) ne fait pas l'objet de recommandations spécifiques au SAS. Ces manifestations doivent être prises en charge selon les recommandations habituelles en population générale.

4.3.5 Stomatologie – odontologie

La prise en charge doit comprendre une visite régulière auprès d'un dentiste à l'apparition des premières dents et aux âges recommandés par l'assurance maladie, à savoir 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 et 24 ans.

La prise en charge n'est pas spécifique et doit être adaptée aux anomalies constatées. Le plus fréquemment il s'agit d'un traitement orthodontique en cas d'encombrement dentaire (distracteurs, appareillages, bagues...). Si le patient présente une fente labio-alvéolo-palatine, la prise en charge doit être pluridisciplinaire en lien avec le chirurgien maxillo-facial et l'orthophoniste.

4.3.6 Ophtalmologie

Les anomalies ophtalmologiques doivent être dépistées dès les premières semaines de vie. Tout signe d'appel (ptosis, strabisme) doit entraîner un examen ophtalmologique rapidement.

Il sera également proposé systématiquement un examen ophtalmologique à 9 mois, à 2 ans et demi et à 6 ans avec examen de la réfraction à la recherche d'une hypermétropie forte. L'examen devra également rechercher un strabisme et un ptosis palpébral.

La prise en charge des différentes anomalies ophtalmologiques constatées doit suivre les recommandations habituelles. En particulier lorsque qu'un ptosis entrave l'axe visuel, une indication chirurgicale doit être retenue afin de prévenir une amblyopie.

4.3.7 Neurodéveloppement

Les difficultés neurodéveloppementale sont inconstantes et variables. Néanmoins la majorité des individus présentent des difficultés qui nécessitent une prise en charge adaptée. La prise en charge des différentes atteintes neurodéveloppementales doit suivre les recommandations de la HAS en termes de repérage précoce et de rééducation.

4.3.7.1 Nourrissons et enfants de moins de 6 ans

L'hypotonie et le décalage des acquisitions posturo-motrices sont rares dans le SAS. Néanmoins, la constatation de telles manifestations justifie la mise en place d'une prise en charge en kinésithérapie motrice ou psychomotricité.

Le développement du langage est en revanche plus fréquemment décalé. Un recours à une prise en charge en orthophonie doit être débuté si un déficit du langage oral persiste après 3 ans. La prise en charge précoce et renforcée est également instaurée chez les enfants présentant une fente labio-alvéolo-palatine. Même si le SAS ne semble pas associé à une fréquence augmentée de déficit auditif, un dépistage de l'audition devra être effectué de manière systématique devant un retard de langage.

Les enfants de moins de 6 ans ayant un retard des acquisitions peuvent être orientés vers un Centre d'Accompagnement Médico-Social Précoce (CAMSP). A défaut, une prise en charge en libéral doit être proposée.

Dès lors qu'une prise en charge rééducative est entamée, la famille doit être orientée vers la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) afin de permettre l'ouverture de droits spécifiques.

Vers l'âge de 5 ans, un bilan psychométrique formel est recommandé afin d'évaluer au mieux les prérequis aux apprentissages scolaires avant l'entrée en école élémentaire.

4.3.7.2 Enfants d'âge scolaire (>6 ans)

La prise en charge sera adaptée au diagnostic fonctionnel secondaire aux différentes évaluations (neuropsychologique, orthophonique, psychomotricité, neuropédiatrique, pédopsychiatrique...) et non au diagnostic étiologique de syndrome d'Aarskog.

La prise en charge rééducative et le soutien de la scolarisation peuvent être assurés par des structures de type SESSAD ou CMPP.

La plupart des enfants présentent des difficultés d'apprentissage légères. Une scolarisation en classe ordinaire doit alors être envisagée. Néanmoins un dossier MDPH avec une demande d'accompagnement par une AESH est fréquemment nécessaire.

Les enfants plus en difficulté peuvent intégrer des dispositifs particuliers permettant l'accueil de petit groupe d'enfants ayant des besoins spécifiques, les Unités localisées pour l'inclusion scolaire : ULIS-Ecole, ULIS-Collège et ULIS-Lycée.

Lorsque la scolarisation en milieu ordinaire est impossible en raison de difficultés trop importantes une demande de scolarisation en établissement spécialisé de type IME (Institut Médico-Éducatif) peut être déposée auprès de la MDPH.

Le neurodéveloppement étant un processus dynamique, il ne faut pas hésiter à demander de nouvelles évaluations psychométriques afin de réorienter au mieux l'enfant dans sa scolarité. Ces évaluations sont particulièrement recommandées l'année précédant un changement de cycle scolaire (avant l'entrée en primaire, collège ou lycée).

L'accompagnement doit être poursuivi jusqu'à l'insertion professionnelle quel que soit le type de scolarité.

4.3.7.3 Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Le dépistage et la prise en charge du TDAH doivent être les plus précoces possible. La prise en charge doit être adaptée aux symptômes de l'enfant, à leur sévérité et au contexte socio-familial.

La prise en charge est basée sur la psychothérapie, la rééducation et la guidance parentale. Lorsque le médecin spécialiste (neuropédiatre ou pédopsychiatre) le juge nécessaire, un traitement par un médicament psychostimulant peut être prescrit. Le traitement médicamenteux doit toujours être accompagné des mesures de prise en charge rééducatives et psycho-sociales.

4.3.8 Transition enfant-adulte

Les différents spécialistes impliqués dans la prise en charge pédiatrique devront orienter les patients vers des spécialistes d'adulte lorsque la poursuite du suivi est nécessaire. Une consultation commune de transition doit alors être envisagée.

La prise en charge rééducative, psychologique et psychiatrique doit être poursuivie jusqu'à l'insertion professionnelle en milieu ordinaire ou adapté. Le développement de l'autonomie et l'accompagnement social des adultes peuvent être assurés par des structures de type SAVS (Services d'accompagnement à la vie sociale) ou SAMSAH (Services d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés).

4.4 Éducation thérapeutique

Un programme d'éducation thérapeutique peut être envisagé afin de favoriser la participation active du patient et de sa famille à l'organisation de la prise en charge ainsi que pour assurer la transition à l'âge adulte.

4.5 Recours aux associations de patients

Actuellement, il n'existe pas d'association française de patients et de parents de patients atteints du SAS. Lorsque cela est adapté les familles peuvent être orientées vers l'association anglophone « The Aarskog Foundation ». Les associations, dans le domaine des maladies rares, permettent de créer des liens entre les patients afin de rompre l'isolement, de mettre en commun expériences et informations, et de favoriser l'acceptation de la maladie. Elles peuvent contribuer à l'amélioration du parcours de santé du patient en s'appuyant sur les réseaux de prise en charge reconnus.

Lorsque l'enfant présente un trouble de la croissance, la famille peut être orientée vers l'association GRANDIR, association des parents d'enfant ayant des problèmes de croissance.

Lorsque l'enfant ou l'adulte présente une déficience intellectuelle, la famille peut être orientée vers l'association Xtraordinaire, qui concerne les maladies avec trouble du développement intellectuel lié au chromosome X.

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Assurer un suivi multidisciplinaire coordonné et adapté aux besoins du patient et de sa famille ;
- Dépister les complications médicales et chirurgicales ;
- Assurer un accompagnement global du patient et de sa famille ;
- Informer le patient et la famille de l'évolution des connaissances.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi est coordonné par un médecin généticien clinicien ou un pédiatre d'un centre de référence "Anomalies du développement" (CLAD) ou « Déficiences intellectuelles de causes rares » en lien avec le médecin traitant et / ou le pédiatre de proximité. Pour les enfants présentant des difficultés neurodéveloppementales, la coordination de la prise en charge rééducative sera le plus souvent effectuée par un neuropédiatre ou un pédopsychiatre.

Concernant les autres professionnels impliqués dans le suivi, se référer à la section 4.2.

5.3 Rythme et contenu des consultations et examens complémentaires

Le rythme et le contenu des consultations ainsi que les examens complémentaires sont détaillés dans les tableaux suivants. Des cartes mentales sont également disponibles en annexes.

Consultations et surveillance clinique		Bilans et examens complémentaires	Traitements et prises en charge
Nourrisson 0-2 ans			
Médecin généraliste ou pédiatre de proximité J8, J15, mensuel jusqu'à 6 mois puis à 9 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois	<u>Examens cliniques systématiques avec :</u> - Courbes de croissance - Organes génitaux externes (cryptorchidie) - Recherche de hernie inguinale ou de MAR	Consultation de chirurgie pédiatrique si anomalie Consultation de chirurgie pédiatrique si anomalie	Suivi et prise en charge selon les recommandations du spécialiste Suivi et prise en charge selon les recommandations du spécialiste
Généticien clinicien / Pédiatre Centre de référence "Anomalies du développement" Tous les 6 mois	- Auscultation cardiaque - Examen des extrémités (camptodactylies, malposition des pieds) - Examen du rachis - Développement psychomoteur	Consultation de cardiopédiatrie si anomalie Consultation d'orthopédie pédiatrique si anomalie Evaluation posturo-motrice si anomalie	Suivi et prise en charge selon les recommandations du spécialiste Suivi et prise en charge selon les recommandations du spécialiste Prise en charge rééducative en fonction des besoins (kinésithérapie motrice / psychomotricité / orthophonie)
Généticien / conseiller en génétique Consultation initiale au moment du diagnostic et avant un projet de grossesse	Conseil génétique	- Enquête familiale - Etude moléculaire des apparentés	
Orthopédiste pédiatrique (si anomalie)	Si anomalie clinique (camptodactylies, malposition des pieds)	Radiographies si besoin (rachis cervical systématique avant AG)	Suivi et prise en charge selon les recommandations du spécialiste, non spécifiques du syndrome
Cardiopédiatre	Dépistage d'une cardiopathie au bilan initial	Echographie cardiaque	Suivi et prise en charge selon les recommandations du spécialiste, non spécifiques du syndrome
Chirurgien viscéral pédiatrique (si anomalie)	Si cryptorchidie, hernie inguinale ou suspicion de MAR		Traitement chirurgical selon les recommandations du spécialiste
ORL (Si anomalie)	Si fente palatine ou retard de langage	Audiogramme si retard de langage	Traitement chirurgical si fente selon les recommandations du spécialiste
Chirurgien maxillo-facial (si anomalie)	Si fente labio-alvéolo-palatine		Traitement chirurgical si fente selon les recommandations du spécialiste
Ophtalmologiste Examen à 9 mois	Dépistage d'une hypermétropie, d'un strabisme ou d'un ptosis	Bilan orthoptique	Suivi et prise en charge selon les recommandations du spécialiste
Neuropédiatre / médecin de CAMSP Si décalage des acquisitions		Evaluation posturo-motrice Evaluation du développement du langage	Prise en charge rééducative en fonction des besoins (kinésithérapie motrice / psychomotricité / orthophonie)

Consultations et surveillance clinique		Bilans et examens complémentaires	Traitements et prises en charge
Enfant			
Médecin généraliste ou pédiatre de proximité consultations régulières adaptées à la présentation clinique	<u>Examens cliniques complets avec :</u> - Courbes de croissance - Auscultation cardiaque	Consultation endocrinologie pédiatrique si retard de croissance <-2 DS Consultation de cardiopédiatrie si anomalie	Suivi et prise en charge selon les recommandations du spécialiste Suivi et prise en charge selon les recommandations du spécialiste
Généticien clinicien / Pédiatre Centre de référence "anomalies du développement" 1 fois par an	- Examen du rachis et des extrémités - Evaluation neurodéveloppementale et scolaire	Consultation d'orthopédie pédiatrique si anomalie	
Orthopédiste pédiatrique (si anomalie)	Si anomalie clinique Risque d'ostéochondrite	Radiographies si besoin (rachis cervical systématique avant AG)	Suivi et prise en charge selon les recommandations du spécialiste, non spécifiques du syndrome
Cardiopédiatre	Si malformation cardiaque	Echographie cardiaque	Suivi et prise en charge selon les recommandations du spécialiste, non spécifiques du syndrome
Endocrinopédiatre (si petite taille)	Evaluation de la croissance, vitesse de croissance, puberté	Age osseux, évaluation de l'axe somatotrope (recherche déficit en GH)	Traitement substitutif par hormone de croissance à discuter
Dentiste / orthodontiste / chirurgien maxillo-facial	Recherche d'anomalies dentaires (malocclusion, encombrement, oligodontie, dents ectopiques...)	Panoramique dentaire	Suivi et prise en charge selon les recommandations du spécialiste, non spécifiques du syndrome
Ophthalmologiste au minimum à 2 ans 1/2 et 6 ans, à adapter selon la clinique	Dépistage et suivi d'une hypermétropie, d'un strabisme ou d'un ptosis	Bilan orthoptique	Suivi et prise en charge selon les recommandations du spécialiste
Neuropédiatre / médecin de CAMSP / pédopsychiatre Adapté aux difficultés constatées	Evaluation et suivi développemental et scolaire Evaluation du développement du langage Dépistage TDAH Dépistage des troubles spécifiques des apprentissages	Bilan psychométrique Bilan orthophonique Evaluation diagnostique par les échelles adaptées Evaluation diagnostique par les échelles adaptées	Prise en charge rééducative en fonction des besoins (kinésithérapie motrice / psychomotricité / orthophonie / ergothérapie) Prise en charge médicamenteuse parfois indiquée (psychostimulant) Adaptation scolaire selon les besoins - dossier MDPH

Consultations et surveillance clinique		Bilans et examens complémentaires	Traitements et prises en charge
Adulte			
Médecin généraliste consultations régulières adaptées à la présentation clinique	Examen clinique complet		
Généticien clinicien Consultation initiale au moment du diagnostic et avant un projet de grossesse	- Examen initial suite au diagnostic et orientation vers les autres spécialistes si nécessaire - Conseil génétique	- Enquête familiale - Etude moléculaire des apparentés	
Orthopédiste (si anomalie)	Si anomalie clinique méconnue ou non prise en charge	Radiographies si besoin (rachis cervical systématique avant AG)	Suivi et prise en charge selon les recommandations du spécialiste, non spécifiques du syndrome
Cardiologue (au moment du diagnostic puis adaptée si cardiopathie connue)	Recherche ou suivi d'une cardiopathie	Echographie cardiaque	Suivi et prise en charge selon les recommandations du spécialiste, non spécifiques du syndrome
Dentiste / orthodontiste / chirurgien maxillo-facial (au moment du diagnostic puis suivi régulier adapté selon les anomalies)	Recherche d'anomalies dentaires (encombrement, oligodontie, dents ectopiques...)	Panoramique dentaire	Suivi et prise en charge selon les recommandations du spécialiste, non spécifiques du syndrome
Ophtalmologiste Selon la clinique	Dépistage et suivi d'une hypermétropie, d'un strabisme ou d'un ptosis	Bilan orthoptique	Suivi et prise en charge selon les recommandations du spécialiste
Neurologue / psychiatre Si difficultés (déficience intellectuelle, TDAH...)	Dépistage et suivi d'un trouble neuropsychiatrique	Bilan neuropsychologique ou évaluation spécialisée	

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 BOUILLO, 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. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Centres de références et de compétence pour les anomalies du développement et syndromes malformatifs – Filière de santé AnDDI-Rares

Site de la filière de santé « anomalies du développement et syndromes malformatifs » :
<http://anddi-rares.org/annuaire/centres-de-reference-et-de-competences.html>

Centres de références :

Région Ile de France :

- CRMR coordonnateur : Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42
- CRMR constitutif : Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale, GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 53
- CRMR constitutif : Dr Rodolphe DARD, Service de Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, Centre Hospitalier Intercommunal Poissy-Saint-Germain-en-Laye, 10 Rue du Champ Gaillard 78303 POISSY – Tel 01 39 27 47 00
- CRMR constitutif : Dr Sandra WHALEN, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, GHU Paris-Sorbonne Université - Hôpital Pitié Salpêtrière - Armand-Trousseau, site AT 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS – Tel 01 44 73 67 27
- CRMR constitutif : Pr Judith MELKI, Unité de Génétique Médicale, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc 97270 LE KREMLIN-BICETRE - Tel 01 49 59 53 70

Région Sud-Ouest Occitanie Réunion :

- CRMR coordonnateur : Pr Didier LACOMBE, Service de Génétique Médicale, CHU de Bordeaux - Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63
- CRMR constitutif : Pr David GENEVIEVE, Département de Génétique Médicale, CHU Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER Cedex 15 – Tel 04 67 33 65 64
- CRMR constitutif : Pr Bérénice DORAY, Service de Génétique, CHU de la Réunion - Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée Topazes 97405 SAINT-DENIS Cedex – Tel 02 62 90 64 00

Inter région Nord-Ouest :

- CRMR coordonnateur : Pr Florence PETIT, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHU de Lille - Hôpital J de Flandre - Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoux, 59037 Lille Cedex France – Tel 03 20 44 49 11
- CRMR constitutif : Dr Gilles MORIN, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud, Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS – Tel 03 22 08 75 80
- CRMR constitutif : Dr Aline VINCENT-DEVULDER, Service de Génétique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14033 CAEN – Tel 02 31 27 25 69

- CRMR constitutif : Dr Alice GOLDENBERG, Unité de Génétique Clinique, CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle, 1 Rue de Germont 76031 ROUEN – Tel 02 32 88 87 47

Région Ouest :

- CRMR coordonnateur : Pr Sylvie ODENT, Service de Génétique Clinique - Pôle de pédiatrie médico-chirurgicale et génétique clinique, CHU de RENNES - Hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie- 35203 RENNES – Tel 02 99 26 67 44
- CRMR constitutif : Dr Bertrand ISIDOR, Service de génétique médicale - Unité de Génétique Clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES – Tel 02 40 08 32 45
- CRMR constitutif : Pr Annick TOUTAIN, Service de Génétique - Pôle Biologie médicale - Pathologie, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé 37044 TOURS – Tel 02 47 47 47 99
- CRMR constitutif : Pr Dominique BONNEAU, Service de Génétique, CHU d'Angers, 4 Rue Larrey 49933 ANGERS – Tel 02 41 35 38 83

Région Est :

- CRMR coordonnateur : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, Centre de Génétique, CHU de Dijon - Hôpital d'enfants, 14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON – Tel 03 80 29 53 13
- CRMR constitutif : Dr Laëtitia LAMBERT, Service de Génétique Médicale, CHU Nancy - Hôpital d'Enfants, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213 54042 NANCY Cedex – Tel 03 83 34 43 76
- CRMR constitutif : Dr Elise SCHAEFER, Service de Génétique Médicale, CHU Strasbourg - Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG – Tel 03 88 12 81 20
- CRMR constitutif : Dr Céline POIRSIER, Service de Génétique, CHU Reims - Hôpital Maison Blanche, 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS – Tel 03 26 78 90 03

Région Sud-Est :

- CRMR coordonnateur : Pr Patrick EDERY, Service de Génétique, CHU de LYON - Groupement Hospitalier Est (GHE) - Hôpital Femme Mère Enfant (HFME), 59 boulevard Pinel 69 677 BRON - Tel 04 27 85 55 73
- CRMR constitutif : Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE – Tel 04 76 76 72 85
- CRMR constitutif : Dr Christine FRANCANNET, Pôle de pédiatrie - Service de Génétique Médicale, CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND – Tel 04 73 75 06 53
- CRMR constitutif : Dr Sabine SIGAUDY, Département de génétique médicale - Unité de Génétique Clinique, CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE – Tel 04 91 38 67 49

Centres de compétences :

Région Ile de France :

- CCMR : Dr Dominique GERMAIN, service de génétique médicale, GHU Paris-Université Paris Saclay – Hôpital Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré 92380 GARCHES, Tel 01 47 10 44 38
- CCMR : Dr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Service de pédiatrie, GHU Paris- Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet 93140 BONDY - Tel 01 48 02 62 45

- CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre-Abymes, Route de Chauvel 97159 POINTE À PITRE - Tel 05 90 89 14 81
- CCMR : Dr Benoit FUNALOT, Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun 94010 CRÉTEIL - Tel 01 45 17 55 77

Région Sud-Ouest Occitanie Réunion

- CCMR : Pr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577 86000 POITIERS - Tel 05 49 44 39 22
- CCMR: Dr Olivier PATAT Pôle de biologie Service de génétique médicale, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac 31059 TOULOUSE CEDEX 9 - Tel 05 61 77 90 55
- CCMR : Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Pôle Biologie - Unité de génétique médicale et cytogénétique, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré 30029 NÎMES CEDEX 9 -Tel 04 66 68 41 60

Inter région Nord-Ouest

- CCMR : Dr Valérie LAYET, Unité de génétique - Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France 76083 LE HAVRE CEDEX - Tel 02 32 73 37 90

Région Ouest

- CCMR : Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch 29609 BREST CEDEX - Tel 02 98 22 34 77
- CCMR : Dr Radka STOEVA, Pôle de biopathologie - Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard 72037 LE MANS CEDEX - Tel : 02 44 71 01 84
- CCMR : Dr Florence DEMURGER, Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot 56017 VANNES CEDEX - Tel 02 97 01 42 03

Région Est

- CCMR : Dr Juliette PIARD, Pôle Biologie et Anatomie Pathologique - Centre de génétique humaine, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques 25030 BESANÇON CEDEX - Tel 03 81 21 81 87

Région Sud-Est

- CCMR : Dr Renaud TOURAINE, Pôle Couple Mère-Enfant - Service de génétique clinique, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ - Tel 04 77 82 91 12
- CCMR : Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon - Hôpital Sainte Musse, Avenue Henri Sainte Claire Deville 83056 TOULON - Tel 04 94 14 50 05

Associations de patients

- **The Arskog Foundation.**

Contact : support@aarskogsyndrome.foundation.co.uk

Site internet : <https://www.aarskogsyndrome.foundation.co.uk/>

- **Association Grandir** (association des parents d'enfants ayant des problèmes de croissance). Créée en 1979, reconnue d'utilité publique en 1993, agréée comme association pour la représentation des usagers du système de santé, l'association GRANDIR informe, aide et conseille les parents d'enfants ayant des problèmes de croissance mais également toute personne souffrant d'une maladie rare de la croissance et/ou traitée par hormone de croissance et tout particulièrement les enfants et les adultes atteints de déficits hypophysaires.

Site web : www.grandir.asso.fr

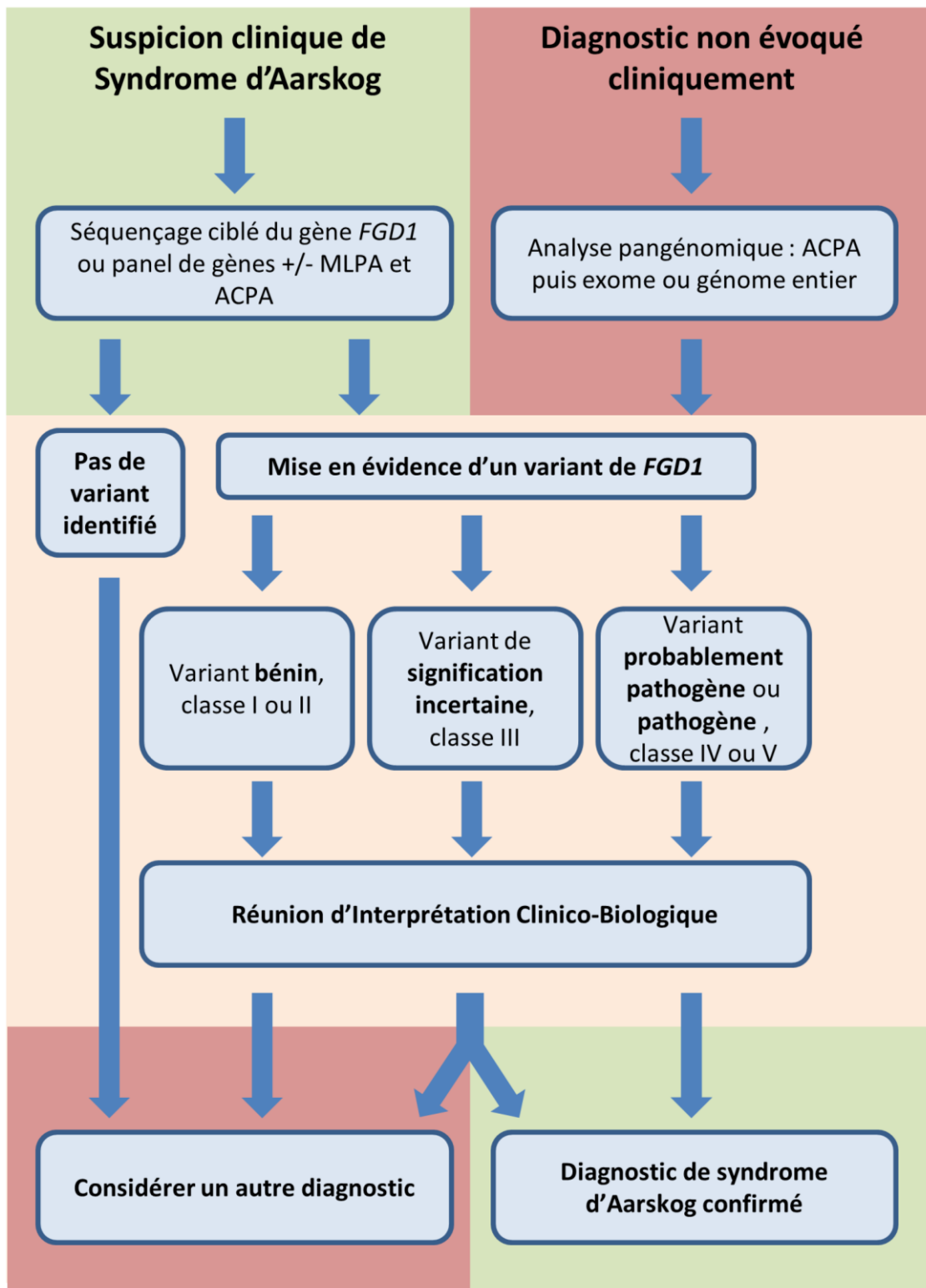
Mail de l'association : president@grandir.asso.fr

- **Xtraordinaire**, Association Nationale Retards Mentaux liés à l'X
Président M. Olivier de Compiègne
96 Rue Jules Guesdes - 92130 LEVALLOIS-PERRET - FRANCE
Téléphone : 33 (0)9 70 40 61 40 - 33 (0)1 78 76 77 10
Contact : contact@Xtraordinaire.org
Site Internet : <http://www.xtraordinaire.org/>

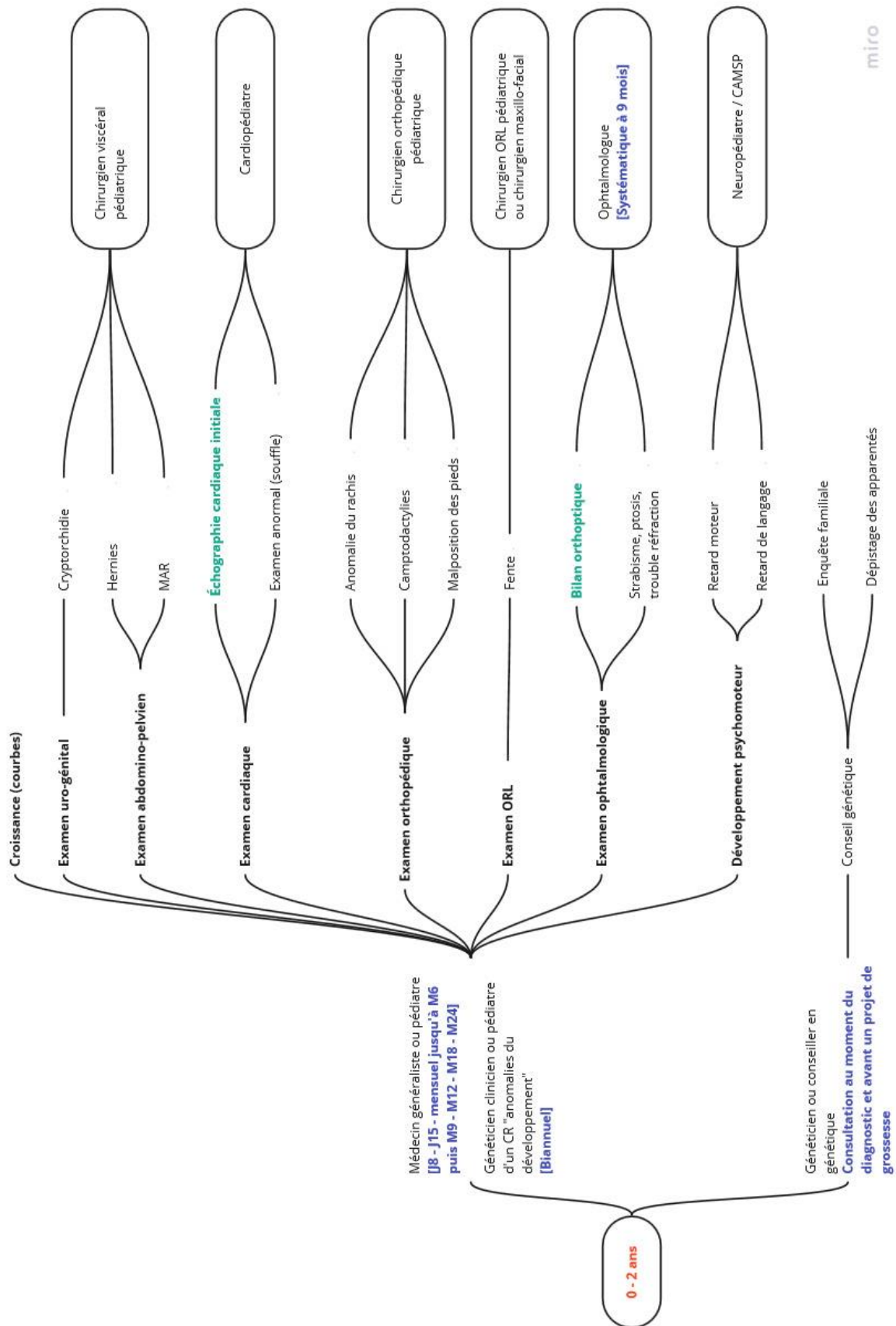
Informations complémentaires

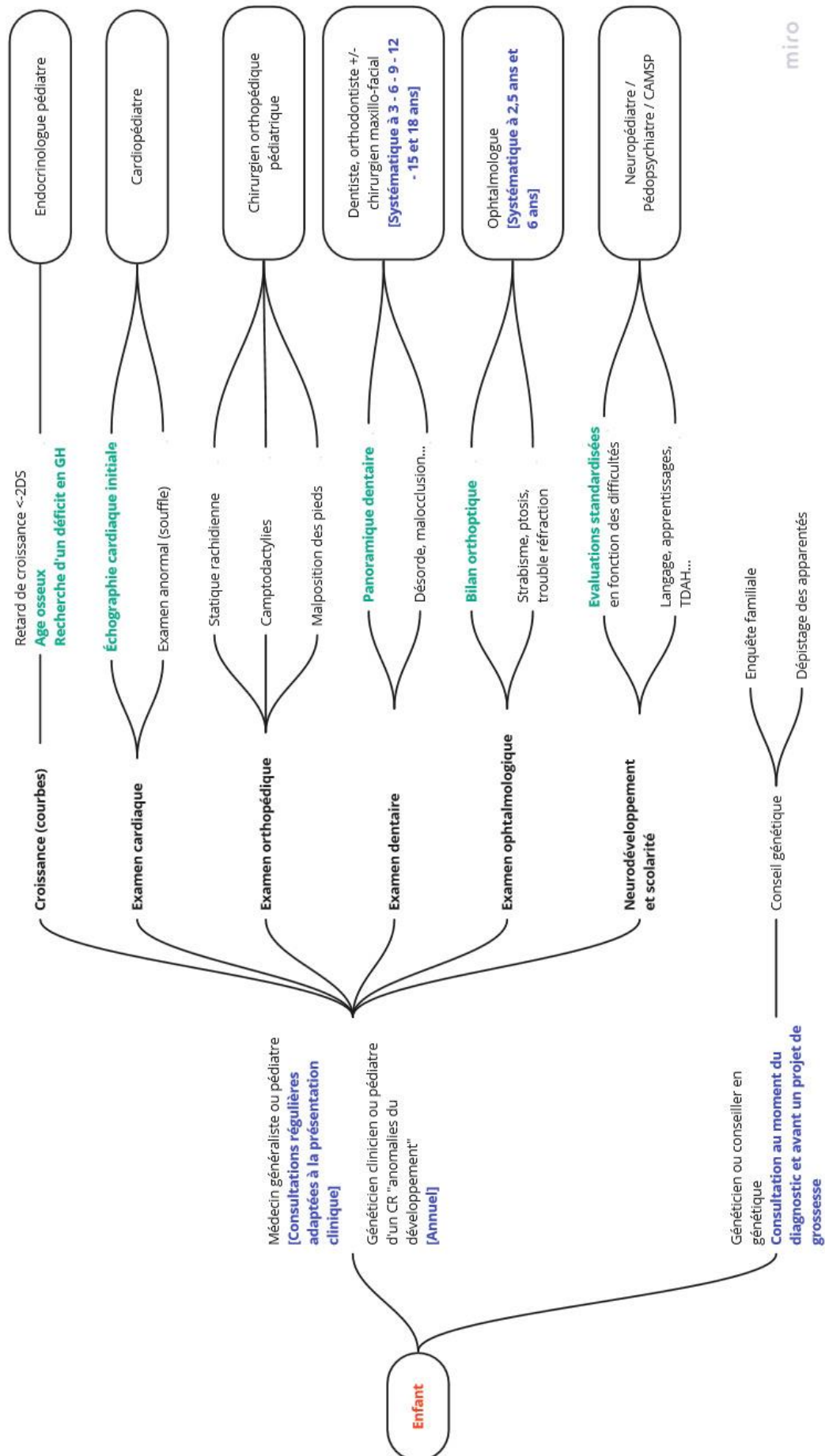
- Site orphanet : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=915
- Site de la NORD : <https://rarediseases.org/rare-diseases/aarskog-syndrome/>
- Site de la filière de santé AnDDI-rares : <http://anddi-rares.org/>
- Forum maladies rares : <https://www.maladiesraresinfo.org/>
- Alliance maladies rares - Fédération d'associations de maladies rares
Source Internet : <http://www.alliance-maladies-rares.org>
- Le blog du Pr Folk, Vivre avec une maladie génétique rare : <http://blog.maladie-genetique-rare.fr/>

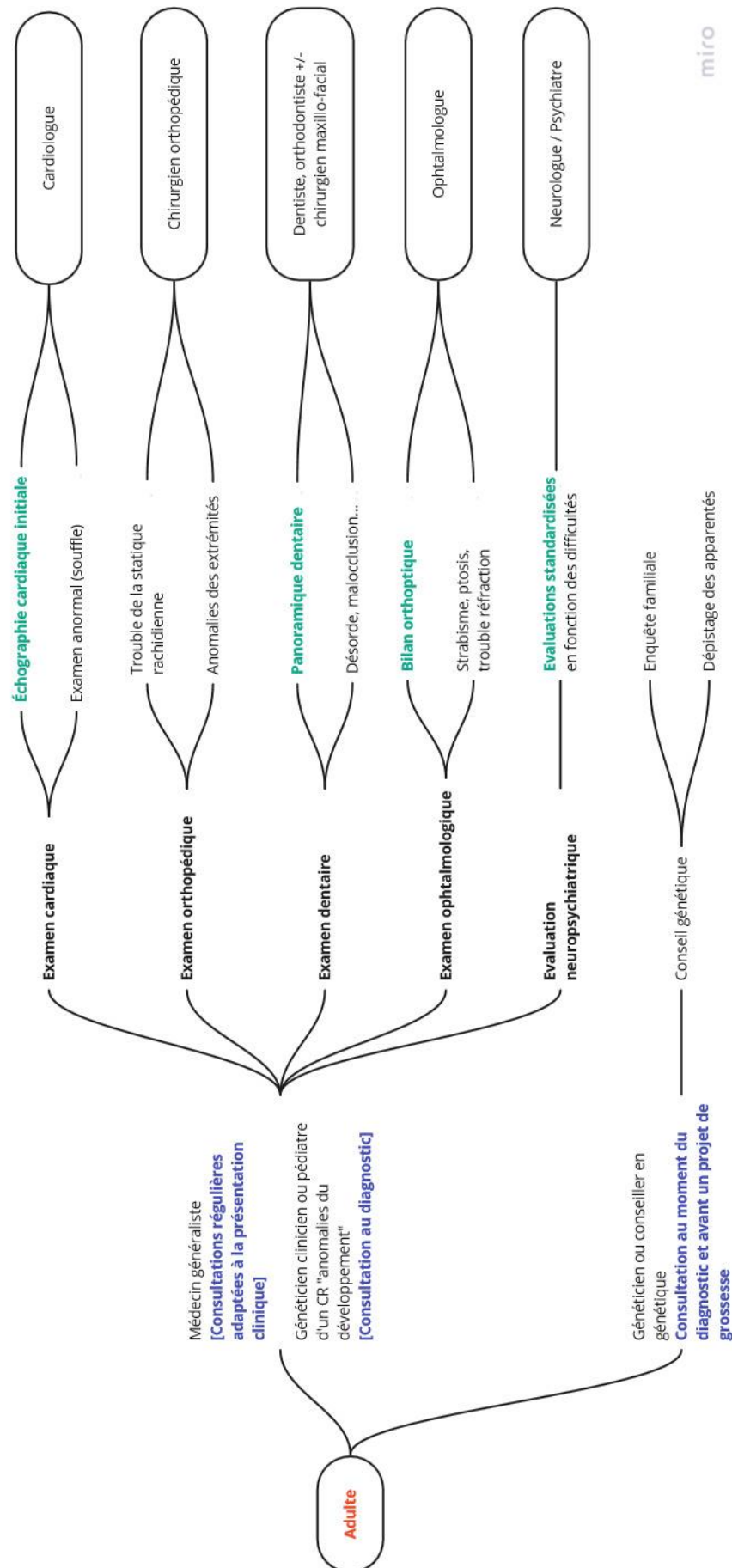
Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique



Annexe 4. Cartes mentales illustrant le rythme et le contenu des consultations de suivi







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, Lovrenčić 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, Hoozeboom 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, Buononato 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 the FGD1 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, Gillesen-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 faciogenital 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.