



Tietolehtiset on tarkoitettu yleiskatsauksiksi johonkin tiettyyn oireyhtymään tai sairauteen, ne eivät korvaa perinnöllisyysneuvontaa tai erikoislääkäriin konsultaatiota.

Aarskogin oireyhtymä

Erikoislääkäri Maarit Peippo
Väestöliiton perinnöllisyysklinikka 12.7.2007

ICD-10 Q87.10

MIM 100050 (vallitseva), #305400 (X-kromosominen), %227330 (peittyvä), *300546 (FGD1-geeni)

Synonyymejä Faciogenital dysplasia, faciogenital syndrome, Aarskog-Scott syndrome, AAS, FGDY

Lyhyesti

Aarskogin oireyhtymään kuuluu lyhytkasvuisuus, ominaiset kasvopiirteet ja luustomuutokset sekä eräät lievät sukuelinpoikkeavuudet. Lieviä oppimisongelmia on noin kolmanneksella, mutta kehitysvammaisuus on harvinaista. Oireyhtymä kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 1970 ja tapauksia on lääketieteellisessä kirjallisuudessa julkaistu toista sataa. Diagnoosi tehdään tunnistamalla oireyhtymälle tyypilliset fyysiset piirteet. Oireyhtymän periytymistavoista yleisin on X-kromosominen ja siksi oireyhtymää tavataan yleensä vain pojilla ja miehillä. X-kromosomisen muodon ainoa tunnettu geeni on FGD1, jossa todetaan oireyhtymän aiheuttava mutaatio noin viidenneksellä potilaista. Myös autosomista vallitsevaa ja peittyvää periytymistä on havaittu. Näitten muotojen taustalla olevia geenejä ei ole vielä tunnistettu.

Oirekuva

Aarskogille tyypillisiä kasvopiirteitä ovat korkea otsa ja hiusten kasvun ylös suuntaava pyörre, pyöreät ja hiukan alas viistot luomiraot ja suurilta vaikuttavat, toisistaan tavallista etäämpänä olevat silmät (hypertelorismi). Nenä on lyhyt, leveä sekä matala ja edestä katsottaessa sierainaukot näkyvät. Ylähuulen seutu on leveä ja pitkäkö. Alahuulen alla on pieni poikkuurre. Korvalehdet ovat usein hiukan poikkeavan muotoiset.

Aarskogin oireyhtymään kuuluu melko lievä, syntymän jälkeen alkava lyhytkasvuisuus, jossa raajat ovat lyhyehköt suhteessa vartaloon. Murrosikäkehitys alkaa usein tavallista myöhemmin ja sen aikana kasvu voi suhteessa tavoittaa normaalipituutta. Poikien loppupituus on yleensä yli 160 cm.

Yhdellä Aarskog-potilaalla on raportoitu kasvuhormonipuute, monilla muilla tutkituilla sellaista ei ole löydetty. Kuitenkin on viitteitä siitä, että kasvuhormonihoidosta voisi olla hyötyä Aarskog-pojille. Hoito on kuitenkin arvioitava yksilöllisesti yhdessä lasten endokrinologiaan perehtyneen lääkärin kanssa.

Tyypillisiä tuki- ja liikuntaelimistön piirteitä Aarskogissa ovat taipuisat nivelet, lyhyet kämmenet ja jalkaterät, pienet sormien väliset ihopoimut, ja pikkusormien käyryys. Ominaista on sormien tyvinivelten ylitaipuminen samalla kun sormia ojennettaessa sormien kärkinivelet jäävät koukkuun. Kaularangan epästabiiliutta aiheuttavia muutoksia (spina bifida, densin hypoplasia) on tavallista useammin. Nikamavälilevykalkkeutumista on raportoitu. Hampaistomuutoksia voivat olla viivästynyt hampaitten puhkeaminen, lyhytjuurisuus tai joidenkin hampaitten synnynnäinen puuttuminen sekä kiilteen vajaakehitys.

Röntgenkuvissa putkiluut ovat tavallista lyhyemmät ja niitten päitten metafysialueet ovat leveät. Kasvuiässä luuston kypsyminen on jäljessä kronologista ikää. Kallon röntgenkuvassa nähdään myös luinen hypertelorismi. Selkärangassa voi olla yhdysnikamia tai vajaakehittyneitä nikamia sekä edellä mainittuja kaularangan instabiliteetille altistavia kehityshäiriöitä. Kämmen- ja jalkapöydän luut sekä varpaitten ja sormien luut ovat selvästi normaalia lyhyemmät.

Sukuelinpoikkeavuuksina voi olla piilokives ja kivespussin kaksiosaisuus. Kivespussin yläosan lähtökohta on usein peniksen yläpuolella, jonka sivuitse molemmin puolin se sitten laskeutuu tavanomaiselle paikalleen. Nivustyvät ovat melko yleisiä. Merkittäviä sisäelinten kuten sydämen



rakennepoikkeavuuksia on harvoin. Silmiin liittyviä oireita voivat olla silmäluomen riippuminen (ptoosi), karsastus, silmänpohjan verisuonten mutkittelevuus ja joskus silmien liikerajoitukset.

Henkinen kehitys on yli kahdella kolmanneksella Aarskog-potilaista normaali, muilla se on vaihdellut painottuen lievempiin oppimisvaikeuksiin, mutta kehitysvammaisuuttakin on toisinaan ollut. Joissain tapauksissa kehitys on alkuun vaikuttanut heikommalta kuin on lopulta ollut. Aarskogin oireyhtymä ei ole taannuttava tai muuten paheneva sairaus eikä se lyhennä elinikää. Spesifistä hoitoa siihen ei ole, vaan tarvittavat hoito- ja kuntoutustoimet on arvioitava yksilöllisesti. Aarskog-poikien pitkäaikaisennusteesta olevat joskin niukat tiedot viittaavat hyvään sosiaaliseen selviytymiseen elämässä.

Geneettinen tausta

Aarskogin oireyhtymän geneettinen tausta on vielä kaukana lopullisesta ratkaisemisestaan. Ainoa tunnettu Aarskogin oireyhtymään liittyvä geeni on X-kromosomin lyhyen varren kohdassa p11.21 sijaitseva *FGD1*-geeni. *FGD1*-geenin koodaama valkuainen vaikuttaa jo varhaisella sikiökaudella luutuvassa tukikudoksessa ja syntymän jälkeen luuston muotoutumiseen ja luutumiseen.

Euroopassa ja maailmalla on useita laboratorioita, jotka tekevät *FGD1*-geenitutkimusta, joten tutkimus on tilanteen sitä edellyttäessä tehtävissä. *FGD1*-geenimutaatio on löytynyt vain noin viidennekseltä pojista, jotka täyttävät tarkasti kliiniset Aarskog-diagnoosin kriteerit. Mutaatiot ovat monenlaisia vaikka poikien Aarskog-piirteet ovat keskenään hyvin samankaltaisia. Mutaation löytymättä jääminen ei siis sulje pois oireyhtymän diagnoosia. Huomattava on, ettei alkuperäisiltä Aarskogin ja Scottin kuvaamilta potilailta löytynyt *FGD1*-geenistä mutaatiota.

Havainnot ovat viitanneet siihen, että Aarskogin oireyhtymä voisi periytyä myös ei-X-kromosomisesti eli autosomaalisesti. Näistä autosomaalisista geneeistä ei ole toistaiseksi mitään tietoa.

Periytyminen

Aarskogin oireyhtymän tavallisin periytymistapa on X-kromosominen, mutta myös autosomissa sekä vallitsevasti että peittyvästi periytyviä muotoja on havaittu.

X-kromosominen periytyminen tarkoittaa seuraavaa: X-kromosomeja pojalla ja miehellä on yksi ja tytöllä ja naisella kaksi. Kun pojalla ainoassa X-kromosomissaan on Aarskogin oireyhtymän aiheuttava muutos, sen oireet myös ilmenevät hänellä. Tytöllä ja naisella toisen X-kromosomin normaalisti toimiva vastingeeni heikentää oireitten ilmenemistä tai estää sen kokonaan.

Aarskog-pojan äiti voi olla X-kromosomisen Aarskogin oireyhtymän niukkaoireinen tai oireeton kantaja. Jos äiti on oireyhtymän kantaja, hänellä on kussakin raskaudessaan yksi mahdollisuus neljästä, että syntyvä lapsi on Aarskog-poika. Aina ei äiti kuitenkaan ole oireyhtymän kantaja, sillä geenimuutos on voinut sattua ensimmäisen kerran lapsessa itsessään, eli kyseessä on ns. uusi mutaatio.

Joissakin suvuissa ja perheissä periytymistapa on näyttänyt vallitsevalta, joissain peittyvältä. Vallitsevasti periytyneiksi epäillyissä tapauksissa Aarskog-piirteitä on nähty toisella vanhemmista, joko isällä tai äidillä. Peittyvä periytymistapa näyttää kaikkein harvinaisimmalta Aarskogin kohdalla. Peittyvästi periytyneissä tapauksissa vanhemmat ovat oireettomia, mutta kahdella tai useammalla perheen lapsella on ollut oireyhtymä.

Vallitsevasti periytyvässä muodossa oireyhtymän todennäköisyys seuraavalle lapselle olisi lapsen sukupuolesta riippumatta 50 % silloin, kun toisella vanhemmalla on myös Aarskog. Peittyvästi periytyvässä tilanteessa toistumistodennäköisyys seuraavalle lapselle olisi 25 % lapsen sukupuolesta riippumatta.

Tavallisinta on, että Aarskog-lapsi on ainoa perheessään ja suvussaan eikä *FGD1*-geenitutkimuksessa löydy sen aiheuttanutta mutaatiota. Mitä silloin voidaan sanoa oireyhtymän periytymisestä? Kyseessä voi olla uusi mutaatio joko X-kromosomissa tai autosomissa, täysin oireettomalta äidiltä saatu X-kromosominen mutaatio ja kolmantena ja epätodennäköisimpänä vaihtoehtona peittyvä periytyminen.

Sikiödiagnostiikka

Sikiödiagnostiikka on tällä hetkellä mahdollista vain X-kromosomisessa Aarskogin oireyhtymässä ja vain silloin, kun perheen Aarskog-pojan mutaatio on tunnistettu. Tällöin voidaan perheen seuraavissa raskauksissa vanhempien sitä



halutessa tehdä geenitutkimus istukkanäytteestä, mikäli sikiön kromosomitutkimus osoittaa kyseessä olevan poika. Tyttöhän ei saa X-kromosomista oireyhtymää vaan voi ainoastaan olla sitä aiheuttavan mutaation kantaja. Tyttöjen geenikantajuuksia ei kuitenkaan ole tapana selvittää sikiöaikana. Yleisenä periaatteena on, että geenikantajuustutkimus tehdään aina asianomaisen itsensä pyynnöstä eli tässä tapauksessa täysi-ikäiselle kantajuusriskissä olevalle naiselle.

Istukkanäyte otetaan raskauden 11. viikolla. Näytteen otto ei ole täysin turvallista, sillä se lisää raskauden keskeytymisriskiä vajaan prosentin verran. Sikiödiagnostiikkaan yleensä ryhdytään vain, kun vanhempien suunnitelmissa on keskeyttää raskaus milloin etsitty sairaus tai oireyhtymä löytyy. Ellei keskeytysuunnitelmaa ole, on diagnostiikka turvallisinta ja järkevintä toteuttaa sitten, kun lapsi on syntynyt.

Perinnöllisyysneuvonta

Perinnöllisyyslääketieteen poliklinikat voivat auttaa Aarskogin oireyhtymän diagnostiikassa. Perinnöllisyysneuvonnassa lähtökohtana on kunkin henkilökohtainen tilanne ja omat tärkeät kysymykset. Perinnöllisyysneuvonnassa saa tietoa oireyhtymästä ja sen periytymisestä. Neuvonnassa voi myös keskustella perhesuunnittelusta ja tarvittaessa kartoitetaan mahdollista hoito- ja seurantarvetta. Perinnöllisyyslääketieteen yksikkö on Väestöliiton ohella kaikissa yliopistosairaaloissa ja lisäksi ruotsinkielisille Folkhälsanissa.

Internet-sivuja ja kirjallisuutta

Socialstyrelsen, Sverige
<http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser>

Orphanet www.orpha.net

Orrico A 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. *European Journal of Human Genetics* 2004;12:16-23

Gorski JL, Estrada L, Hu C, Liu Z. Skeletal-specific expression of Fgd1 during bone formation and skeletal defects in facio-genital dysplasia (FGDY, Aarskog syndrome). *Developmental Dynamics* 2000;218(4):573-586

Petryk A, Richton S, Sy JP, Blethen SL. The effect of growth hormone treatment on stature in Aarskog syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 1999;12(2):161-165

Logie LJ, Porteous ME. Intelligence and development in Aarskog syndrome. *Archives of Diseases of Childhood* 1998;79(4):359-360

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. *Genetic Counseling* 1994;5(4):387-392

Pasteris NG, Cadle A, Logie LJ, Porteous ME, Schwartz CE, Stevenson RE, Glover TW, Wilroy RS, Gorski JL. Isolation and characterization of the facio-genital dysplasia (Aarskog-Scott syndrome) gene: a putative Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor. *Cell* 1994;79(4):669-678

Teebi AS, Rucquoi JK, Meyn MS. Aarskog syndrome: report of a family with review and discussion of nosology. *American Journal of Medical Genetics* 1993;46:501-509

Fryns JP. Aarskog syndrome: the changing phenotype with age. *American Journal of Medical Genetics* 1992;43(1-2):420-407

Väestöliiton perinnöllisyysklinikka
(09) 6162 2246
Fredrikinkatu 47 A, 3. krs
PL 849, 00101 Helsinki
med.genet@vaestoliitto.fi
www.vaestoliitto.fi/perinnollisyys