© Коллектив авторов, 2025

DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.5-12 УДК: 616-007.17

Клиническая и патогенетическая характеристика синдрома Аарскога–Скотта

М.В. Егоров[1,2], Л.М. Михалева[1], А.В. Ильичев[1]

[1] Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия
[2] ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), Москва, Россия

Резюме. Синдром Аарскога–Скотта относится к группе редких генетических (орфанных) болезней, характеризующихся преимущественным поражением длинных трубчатых и плоских костей черепа. Проявления синдрома многообразны, среди них наиболее часто встречаются умеренная задержка роста, пороки развития урогенитальной системы, задержка умственного развития, множественные аномалии лицевого черепа. Причиной синдрома Аарскога–Скотта являются мутации гена *FGD1*, расположенного в Х-хромосоме, что определяет высокий риск развития патологии у лиц мужского пола. Ген *FGD1* кодирует одноименный белок, который функционирует как фактор обмена гуаниновых нуклеотидов и служит специфическим активатором ГТФазы CDC42. Через свой основной эффектор CDC42 FGD1 регулирует множество клеточных процессов, включая экспрессию генов, клеточную дифференцировку, поляризацию клеток, транспорт белков и организацию внутриклеточного цитоскелета. Цель обзора – представить данные об этиологии, патогенезе, разнообразии клинических проявлений синдрома, предполагаемых механизмах патогенеза. Наряду с этим освещены важные аспекты, связанные с этой редкой генетической болезнью.

Ключевые слова: синдром Аарскога–Скотта, аномалии развития костной ткани, белок FGD1

Для корреспонденции: Михаил Вячеславович Егоров. E-mail: mihvegorov@yandex.ru

Для цитирования: Егоров М.В., Михалева Л.М., Ильичев А.В. Клиническая и патогенетическая характеристика синдрома Аарскога–Скотта. Клин. эксп. морфология. 2025;14(6):5–12. DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.5-12.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 14.08.2025. **Получена после рецензирования** 26.08.2025. **Принята в печать** 29.09.2025.

Clinical and pathogenetic characteristics of Aarskog–Scott syndrome

M.V. Egorov[1,2], L.M. Mikhaleva[1], A.V. Ilyichev[1]

[1] Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, Russia
[2] Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

Abstract. Aarskog–Scott syndrome is a rare genetic disease primarily affecting long tubular and flat bones. The most common clinical manifestations include moderate growth retardation, urogenital system malformations, cognitive impairment, and multiple craniofacial abnormalities. Aarskog–Scott syndrome is caused by mutations in the *FGD1* gene, located in the X-chromosome, which accounts for the high risk of disease development in males. The *FGD1* gene encodes the FGD1 protein, a guanine nucleotide exchange factor that specifically activates the CDC42 GTPase. Through its principal effector, CDC42, the FGD1 protein regulates many cellular processes, including gene expression, cell polarization, secretory protein transport, and cytoskeletal organization. The review aimed to present data on etiology, diversity of clinical manifestations, the proposed mechanisms of pathogenesis, and key therapeutic aspects.

Keywords: Aarskog–Scott syndrome, bone tissue developmental abnormalities, FGD1 protein

Corresponding author: Mikhail V. Egorov. E-mail: mihvegorov@yandex.ru

For citation: Egorov M.V., Mikhaleva L.M., Ilyichev A.V. Clinical and pathogenetic characteristics of Aarskog–Scott syndrome. Clin. exp. morphology. 2025;14(6)5–12 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.5-12.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 14.08.2025. **Received in revised form** 26.08.2025. **Accepted** 29.09.2025.

Введение

На основе углубленного клинического обследования девяти пациентов из одной семьи норвежский педиатр и генетик Дагфинн Аарског в 1970 году описал новый клинический синдром, характеризующийся множественными структурными нарушениями развития скелета, аномалиями мочеполовой системы, и предположил генетическую природу его наследования [1]. Все обследованные им пациенты мужского пола имели сходную клиническую картину в виде низкого роста, типичных изменений лица, умеренного птоза, гипертелоризма (широко поставленные глаза), широкого носа с расширенными и вывернутыми наружу ноздрями, длинным и широким носогубным желобком. Также у них отмечались генитальные аномалии, а у некоторых были диагностированы неопущенные яички. Наблюдение за пациентами выявило отставание в костном возрасте обследованных детей и снижение максимального роста у взрослых мужчин до 159 см при среднем популяционном росте 176±3 см. Сходный клинический синдром с акромелическим типом задержки роста был описан американским генетиком Чарльзом Скоттом и впоследствии выделен в отдельную нозологическую форму – ACC (Аарскога–Скотта синдром) [2]. В медицинской номенклатуре фациогенитальная дисплазия закрепилась под названиями синдром Аарскога–Скотта (Aarskog–Scott syndrome, Facio-digito-genital dysplasia, Faciogenital dysplasia, shawl scrotum syndrome, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) 3005400). Клиническая картина болезни наиболее отчетливо выражена у лиц мужского пола, однако некоторые проявления синдрома также отмечаются у женщин, которые выступают в качестве носителей мутантного гена [3]. ACC является Х-сцепленным, клинически и генетически гетерогенным заболеванием [1–7]. Выраженность клинических проявлений вариабельна у разных пациентов и не зависит от типа генной мутации [8]. Использование пренатальной ультразвуковой диагностики также возможно, такой подход основан на выявлении дефектов костей, позвоночника, гипертелоризма в семейном анамнезе [9–11].

На сегодняшний день нет точных данных частоты встречаемости ACC. Тем не менее распространенность заболевания может составлять 1:25 000, что является усредненным показателем в сопоставлении со сходным числом ежегодно выявляемых случаев других редких орфанных болезней [7]. Вариабельность частоты встречаемости ACC обусловлена определенным числом пациентов с умеренным клиническим течением или его недиагностированными формами, что не учитывается в оценке распространенности заболевания. Описано более 360 наблюдений пациентов с ACC с поставленным клиническим диагнозом и/или подтвержденными мутациями [5, 7, 12]. Однако достоверная распространенность ACC не определена ввиду стертой клинической симптоматики.

Дефекты скелета при этой патологии представлены диспропорционально низким ростом (акромелического типа), избыточной подвижностью суставов, брахидактилией с межпальцевыми перепонками, синдактилией, гипоплазией фаланг пальцев, аномалией позвоночника (включая spina bifida), деформацией кистей. Типичными проявлениями ACC являются множественные поражения лица, которые включают в себя гипертелоризм, дисморфизм глаз, монголоидный разрез глазных щелей, птоз, удлиненный губной желобок, короткий нос, недоразвитие и деформацию ушных раковин, «мыс вдовы», гипоплазию верхней и нижней челюстей, а также гипоплазию и задержку прорезывания зубов. Среди других симптомов нередко отмечается склонность у страдающих ACC к развитию паховой грыжи на фоне слабости передней стенки живота и выпячивания пупка, воронкообразная деформация грудной клетки [2, 3, 5]. У пациентов отмечались характерная слабость связочного аппарата кистей, что выражается гиперподвижностью пальцев, а также деформация коленей и плоскостопие [5, 9]. Кроме того, гиперподвижность в шейном отделе позвоночника, сочетающаяся с аномалией зубовидного отростка позвонка, может приводить к неврологической симптоматике [2].

Одними из частых клинических проявлений заболевания, наблюдающихся у пациентов, являются задержка умственного развития и синдром дефицита внимания и гиперактивности, который выражается в прогрессирующем нарушении поведенческих реакций, способности к концентрации и обучению [4]. Это вызывает сложности в освоении знаний и возможности получения полноценного образования уже в начальной школе. Позднее, в зрелом возрасте, отмечаются трудности с приобретением профессиональных навыков, и изменения социального поведения становятся более очевидными [5]. Задержка умственного развития у пациентов с ACC фиксируется более чем в 30% клинических наблюдений, при этом социальная интеграция и адаптация пациентов с возрастом становится удовлетворительной. A. Orrico et al. отметили, что 16-летний пациент с выраженным дисморфизмом, напоминающим ACC, имел низкий интеллектуальный коэффициент [4]. Выявленные при клиническом обследовании нарушения поведенческих реакций и когнитивных способностей являются важной составляющей фенотипа носителей, однако единого мнения у специалистов в этом спорном вопросе нет [4, 12].

A. Bottani et al. описали 8-летнего пациента с характерными фенотипическими проявлениями ACC, включая низкий рост, дефекты пальцев рук, крипторхизм, подтянутую к пенису мошонку и слабую способность к обучаемости. В неврологическом статусе установлены несколько эпизодов тонико-клонических судорог и глазной тик. При углубленном клиническом обследовании выявлена переднебоковая правосторон-

няя полимикрогирия. При клиническом обследовании родственников пациента у них не было обнаружено каких-либо отклонений [13].

Аномалии мочеполовой системы встречаются в большинстве клинических наблюдений АСС и представлены в виде высокого расположения «шалевидной» мошонки и задержки опущения яичек [9, 12, 14].

Синдром Аарскога–Скотта – редкое сцепленное с Х-хромосомой заболевание, основной причиной которого являются мутации в гене *FGD1*, но есть свидетельства того, что существует также аутосомно-доминантная или аутосомно-рецессивная форма с вовлечением других, еще не описанных генов [14].

Анализ данных литературы наглядно демонстрирует широкий спектр клинических проявлений АСС с преимущественным поражением костей лицевого черепа, нарушением формирования скелета и аномалиями гениталий [12, 15]. Тем не менее для подтверждения АСС достаточно нескольких классических клинических признаков, а именно небольшого роста, гипертелоризма, брахидактилии, короткого носа и подтянутой мошонки. Непропорциональное нарушение роста начинает отчетливо проявляться уже к третьему году жизни и выражается в виде отставания в росте и появлении костно-лицевых дефектов. Задержка роста у пациентов обычно сочетается с нормальным ростом внутренних органов, что может приводить к их постепенному сдавливанию.

Из-за высокого разнообразия симптомов АСС нередко маскируется другими, схожими по клинической картине болезнями, вызывая диагностические сложности, что приводит к ошибочной лечебной тактике. К примеру, фетальный алкогольный синдром имеет определенные клинические сходства с АСС в виде множественных дефектов лица, птоза век, нарушения прорезывания зубов, дефицита роста и задержки умственного развития [16]. Дифференциальный диагноз синдрома Аарскога–Скотта обычно проводится с другими генетическими болезнями, характеризующимися преимущественным нарушением роста и сходными фенотипическим проявлениями (синдром Нунан, синдром Робинова–Сильвермена–Смита). Тем не менее единственным на сегодняшний день достоверным методом диагностики орфанных заболеваний является проведение генетического исследования в сопоставлении с клиническими данными [12].

Структурная характеристика белка FGD1

Молекулярно-генетические исследования показали, что ген *FGD1* кодирует одноименный белок FGD1 (молекулярный вес 107 kDa), который концентрируется на плазматической мембране, мембранах комплекса Гольджи и цитозоле. Белок FGD1 функционирует как фактор обмена гуаниновых нуклеотидов (guanine nucleotide exchange factor, GEF). GEF активирует белки, называемые ГТФазами (GTPase), конвертируя переход ГТФазы из неактивной гуанозиндифосфат-связанной в активную гуанозин-5’-трифосфат-связанную форму [17–19].

Всего выявлено более 100 различных мутаций *FGD1*, большая часть которых располагается преимущественно в участке, кодирующем каталитический домен белка FGD1, что, вероятно, приводит к нарушению пространственной организации белка. Клинический анализ не показал прямой корреляции между фенотипическими проявлениями АСС и расположением выявленных мутаций, что косвенно подтверждает факт возможного изменения конформации белка, приводящего к снижению его функциональной активности [8].

Структура белка FGD1 включает в себя пять доменов, начиная с N-конца: пролин-богатый домен (prolin reach domain, PRD), в составе которого есть участки, гомологичные Src, SH3, Ena/VASP; домен, гомологичный Dbl (Dbl-homology domain, DH); примыкающий домен, гомологичный плекстрину (Pleckstrin homology domain, PH), прилегающий цинк-содержащий домен (Fab1, YOTB, Vac1, EEA1, FYVE) и PH2 (второй домен, гомологичный плекстрину) (рис. 1 А). Участок PRD N-конца FGD1 играет роль негативного регулятора активности белка. FYVE домен имеет высокое сродство к форфатидилинозитолам, что обеспечивает его концентрацию на эндосомах. Однако в структуре FYVE домена отсутствует участок WxxD, что ограничивает специфическое связывание белка FGD1 с мембранами эндосомальной системы [20].

Участок DH белка FGD1 содержит GEF (фактор обмена гуаниновых нуклеотидов), ответственный за специфическую активацию ГТФазы CDC42 – белка суперсемейства RAS [21]. В свою очередь, активный CDC42 обеспечивает регуляцию множества клеточных процессов, включая транспорт белков, организацию цитоскелета, экспрессию генов, поляризацию клеток и клеточную пролиферацию. Учитывая тот факт, что начало экспрессии FGD1 в длинных трубчатых костях совпадает с началом роста и минерализации кости в эмбриональном периоде, предполагается, что FGD1/CDC42 сигнальный механизм каким-то образом определяет формирование и созревание костной ткани (рис. 1 В). В экспериментах с использованием stem cells было показано, что FGD1 необходим для формирования и роста костной ткани. Экспрессия в плюрипотентных клетках только активного FGD1 и CDC42 обеспечивает остеогенную дифференцировку. L Gao et al. предполагают, что FGD1/CDC42 сигнальный механизм дифференцировки остеобластов существует на протяжении всей жизни человека и может функционировать при регенерации костной ткани [22]. В постнатальном периоде высокий уровень экспрессии FGD1 выявлен в участках активного образования костной ткани, хондроцитах и покоящихся фибробластах околосуставной капсулы [23].

Больше того, экспрессия белка FGD1 выявлена в почках, печени, легких, сердце и головном моз-

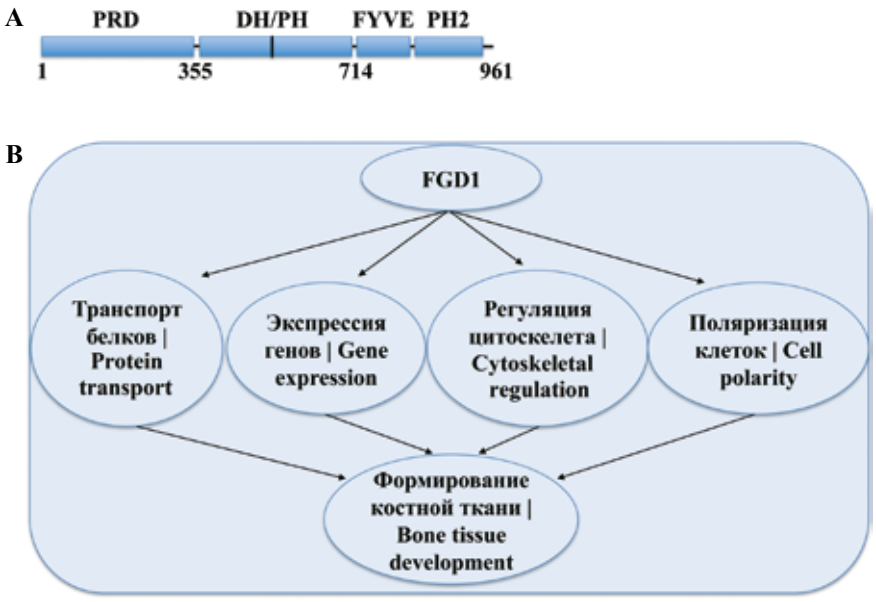

Рис. 1. A – структурная организация белка FGD1, B – внутриклеточные механизмы, регулирующие развитие костной ткани белком FGD1
PRD – домен, обогащенный пролином, DH – домен, гомологичный Dbl, PH – домен, гомологичный плекстрину, FYVE – цинк-содержащий домен, PH2 – второй домен, гомологичный плекстрину

Fig. 1. A – structural organization of FGD1 protein, B – intracellular mechanisms of bone development regulated by FGD1 protein
PRD – prolin-rich domain, DH – Dbl-homology domain, PH – pleckstrin-homology domain, FYVE – zinc-finger domain, PH2 – second pleckstrin-homology domain

ге [23]. Интересно, что белок, аналогичный по своей структуре и функции FGD1, был обнаружен у бактерий (*Mycobacterium tuberculosis*), кольчатых червей (*Caenorhabditis elegans*), *Xenopus tropicalis*, беспозвоночных, млекопитающих (мыши, крысы, собаки, коровы, обезьяны) и дрожжей *(Saccharomyces cerevisiae*), что характеризует белок как весьма консервативный по своей структуре и, возможно, по назначению. К примеру, гомолог FGD1 у дрожжей, белок CDC24, является уникальным и специфическим активатором CDC42, вовлеченным в регуляцию цикла деления дрожжей. В ответ на внешние стимулы может происходить олигомеризация CDC24 через его каталитический DH домен [24].

Механизм регуляции белка FGD1

Точный механизм активации и внутриклеточной регуляции FGD1 до сих пор остается неизвестным. Данные литературы показывают, что одним из возможных кандидатов, регулирующих активность белка FGD1, является рецептор, сопряженный с G-белком, располагающийся на плазматической мембране, который опосредует передачу сигнала из внеклеточного пространства, что приводит к активации множества сигнальных путей, в том числе и FGD1-зависимого [25]. При этом локальная активация белка FGD1 влечет конверсию CDC42 в его активную (гуанозин-5’-трифосфат-связанную) форму, что определяет передачу сигнала специфическим эффекторам и регуляцию биологических процессов, контролируемых CDC42. Другой механизм, регулирующий активность белка FGD1, опосредуется через эпидермальный фактор роста и TGF-β/Src-зависимый путь [26]. Активация расположенных на пластинчатом комплексе Гольджи тирозинкиназ семейства SFks (Src tyrosine family kinase) может приводить к локальной активации белка FGD1 и регуляции транспорта секреторного материала, проходящего через аппарат Гольджи [27]. По всей видимости, фосфорилирование тирозина в PRD домене запускает каскадный механизм, определяющий его биологические внутриклеточные эффекты. Нельзя исключить и другие механизмы, регулирующие активность FGD1 на клеточных мембранах (рис. 2).

Локальное увеличении пула фосфатидилинозитолов может способствовать «заякориванию» FGD1 в участках клеточных мембран за счет высокой аффинности к ним имеющихся в его составе доменов (PH, PH2 и FYVE). Описанный механизм предположительно определяет повышенную концентрацию FGD1 на мембранах аппарата Гольджи и эндосомальной системы через PH и FYVE домены. Внутриклеточная локализация белка FGD1, может также регулироваться через его N-терминальный участок, что обеспечивает

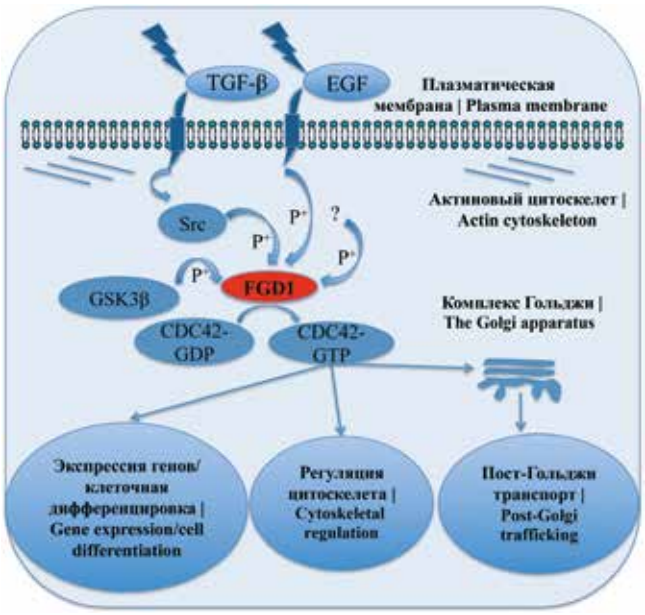

Рис. 2. Механизмы регуляции белка FGD1 и активируемые им внутриклеточные сигнальные пути
TGF-β – трансформирующий фактор роста β, EGF – эпидермальный фактор роста, Src – несвязанная с клеточным рецептором тирозинкиназа, FGD1 – белок фациогенитальной дисплазии 1, CDC42 – гомолог белка цикла клеточного деления 42, GSK3β – гликогенсинтетазная киназа 3

Fig. 2. FGD1 protein signaling and function
TGF-β – transforming growth factor β, EGF – epidermal growth factor, Src – non-receptor tyrosine kinase, FGD1– faciogenital dysplasia 1 protein, CDC42 – cell division control protein 42 homolog, GSK3β – glycogen synthase kinase 3 beta

его накопление на структурах актинового цитоскелета и мембранах комплекса Гольджи. Нельзя исключить, что другие эффекторы белка FGD1, такие как кортактин (кортикальный актин-связывающий белок) и mAbp1, через PRD домен могут определять его ассоциацию с актиновым цитоскелетом [28].

Убиквитин-зависимый протеолиз представляет собой один из универсальных механизмов, играющих ведущую роль в регуляции клеточных процессов и утилизации белков. Проведенное исследование [29] показало, что деградация белка FGD1 происходит путем его двойного фосфорилирования в участке $DS^{283}GIDS^{287}$ между PRD и DH доменами в положении аминокислоты серин (S^{283} и S^{287}). Установлено, что фосфорилирование FGD1 опосредуется гликогенсинтазной киназой (GSK3β), что обеспечивает распознавание этого участка цитозольной специфической E3 лигазой $SCF^{FWD1/β\text{-}TrCP}$ с последующей протеолитической деградацией FGD1 [29]. Замещение серина в участках FGD1 S^{283} и S^{287} на нефосфорилируемый аланин (FGD1(SA) мутант) не только приводит к существенному увеличению количества внутриклеточного белка FGD1, но и вызывает выраженные биологические эффекты, обусловленные избыточной активностью его основного эффектора CDC42, с формированием множества выростов на плазматической мембране (филоподий) [29]. Интересно также то, что субстратом киназы GSK3β являются и другие белки FGD1 зависимого сигнального пути, например MLK3 (MAP3K mixed-lineage kinase 3) и JNK (c-Jun N-terminal kinase), которые вовлечены в регуляцию экспрессии генов, апоптоз, клеточную пролиферацию и дифференцировку остеобластов. Исследования A.Adachi et al. впервые показали существенное накопление GSK3β киназы на трансчасти комплекса Гольджи в культивированных клетках линии HeLa [30]. Нельзя исключить, что оба белка, GSK3β и FGD1, могут функционировать в сходных экспортных субдоменах аппарата Гольджи, обеспечивая тем самым совместную координацию направленного пост-Гольджи транспорта секреторных белков (коллагена I типа). При этом нарушение трансляции гена *GSK3β* ускоряет транспорт секреторных белков от эндоплазматического ретикулума до плазматической мембраны. Располагаясь на трансчасти комплекса Гольджи, *GSK3β* потенциально может контролировать динамику секреторного процесса и действовать как биологический регулятор, определяя интенсивность сигнала и степень активности белков секреторного аппарата через регуляцию определенных участков эффекторных белков, например FGD1. Предложенный механизм регуляции активности белка FGD1 GSK3β-зависимым способом непосредственно координируется через его основной эффектор CDC42, что создает сигнальный каскад, работающий по принципу обратной связи [29, 31].

Таким образом, структурная организация белка FGD1 обеспечивает его накопление в определенных клеточных компартментах и устанавливает его биологическую роль в регуляции внутриклеточных процессов, включая транспорт секреторных белков, организацию цитоскелета, клеточную поляризацию, эндоцитоз и экспрессию генов. Регуляция внутриклеточной активности белка FGD1 может осуществляться несколькими независимыми сигнальными механизмами, что, по-видимому, обеспечивает его пространственную и временну́ю активность в различных клеточных структурах, направленных на обеспечение специализированных функций.

Патогенез синдрома Аарского–Скотта

Механизм патогенеза ACC до сих пор остается неизвестным. Тем не менее проведенные исследования с применением методов клеточной биологии показали возможную роль FGD1 в регуляции факторов транскрипции, отвечающих за клеточную пролиферацию и дифференцировку остеобластов [22]. Белок FGD1 может контролировать несколько сигнальных путей. После конверсии в активную форму CDC42 через свои эффекторы, в частности MLK3 (MAP3K mixed-lineage kinase 3), ERK1/2 и p38 регулирует дифференцировку остеобластов. Интересно, что мыши с генотипом

MLK3$^{-/-}$ характеризуются снижением костной массы, нарушением минерализации костной ткани и множественными аномалиями зубов. Было убедительно показано [32], что экспрессия мутантных белков FGD1, выделенных из костной ткани пациентов с АСС, приводит к нарушению активации MLK3 и снижает активность фактора транскрипции RUNX2, регулирующего дифференцировку остеобластов. При этом JNK не участвует в FGD1-зависимом механизме дифференцировки остеобластов.

Нарушение регуляторной функции FGD1 приводит к замедлению пост-Гольджи транспорта секреторных белков, в частности проколлагена I типа, являющегося основным белком костного матрикса, что может быть также ключом к пониманию комплексного механизма патогенеза АСС (рис. 2) [33].

Тактика при синдроме Аарскога–Скотта

В настоящее время алгоритм патогенетического лечения АСС не разработан. Исследования показали, что концентрация гормонов роста в крови страдающих им находится в пределах допустимых значений или незначительно ниже нормы, поэтому использование гормональной терапии малоэффективно [12, 34]. При назначении группе из пяти пациентов с генетически подтвержденным диагнозом «синдром Аарскога–Скотта» рекомбинантного гормона роста отмечена небольшая коррекция ростового показателя [35]. Тем не менее убедительные доказательства о выраженном терапевтическом эффекте гормона роста в доступной литературе отсутствуют. Лечение пациентов с АСС осуществляется по клиническим рекомендациям, в соответствии с которыми проводится косметическая коррекция дефектов челюстно-лицевого аппарата, зубов и мягких тканей [34, 36–38]. Прогноз для жизни и работы у пациентов с АСС благоприятный и зависит от выраженности фенотипических проявлений и умственной отсталости.

Заключение

Клиническая картина синдрома Аарскога–Скотта разнообразна и характеризуется преимущественно структурно-функциональными нарушениями формирования костной ткани длинных трубчатых и плоских костей, обусловленными мутацией гена *FGD1*. Изучение механизма патогенеза синдрома Аарскога–Скотта и разработка на его основе медикаментозной таргетной терапии, направленной на коррекцию аномалий развития костей, представляет собой перспективное научное направление и, возможно, определит значение белка FGD1 в регенерации костной ткани после переломов, оперативных вмешательств и прогрессировании злокачественных опухолей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Aarskog D.* A familial syndrome of short stature associated with facial dysplasia and genital anomalies. J Pediatr. 1970;77(5):856–61. DOI: 10.1016/s0022-3476(70)80247-5.
2. *Scott CI.* Unusual facies, joint hypermobility, genital anomaly and short stature: a new dysmorphic syndrome. Birth Defects Orig Artic Ser. 1971;7(6):240–6. PMID: 5173168.
3. *Orrico A, Galli L, Obregon MG, de Castro Perez MF, Falciani M, Sorrentino V.* Unusually severe expression of craniofacial features in Aarskog-Skott syndrome due to a novel truncating mutation of the *FGD1* gene. Am J Med Genet A. 2007;143A(1):58–63. DOI: 10.1002/ajmg.a.31562.
4. *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-Skott syndrome due to a novel FGD1 gene mutation (R408Q). Am J Med Genet A. 2005;135(1):99–102. DOI: 10.1002/ajmg.a.30700.
5. *Orrico A, Galli L, Cavaliere ML, Caravelli L, Fryns JP, 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 Gen. 2004;12(1):16–23. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201081.
6. *Orrico A, Galli L, Clayton-Smith J, Fryns JP.* Clinical utility gene card for: Aarskog-Skott syndrome (faciogenital dysplasia). Eur J Hum Genet. 2011;19(11). DOI: 10.1038/ejhg.2011.108.
7. *Orrico A, Galli L, Clayton-Smith J, Fryns JP.* Clinical utility gene card for: Aarskog-Skott syndrome (faciogenital dysplasia) – update 2015. Eur J Hum Genet. 2015;23(4). DOI: 10.1038/ejhg.2014.178.
8. *Zanetti Drumond V, Sousa Salgado L, Sousa Salgado C, Oliveira VAL, 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. Genet Res (Camb). 2021;2021:6652957. DOI: 10.1155/2021/6652957.
9. *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 A. 2010;152A(2):313–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.33199.
10. *Bae GY, Kim MS, Kim JY, Jang JH, Lee SM, 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;50(5):691–8. PMID: 33067218.
11. *Orrico A, Galli L, Falciani M, Bracci M, Cavaliere ML, Rinaldi MM et al.* A mutation in pleckstrin homology (PH) domain of the *FGD1* gene in an Italian family with faciogenital dysplasia (Aarskog-Skott syndrome). FEBS Lett. 2000;478(3):216–20. DOI: 10.1016/s0014-5793(00)01857-3.
12. *Jeanne M, Ronce N, Remizé S, Arpin S, Baujat G, Breton S et al.* Aarskog-Scott syndrome: a clinical study based on a large series of 111 male patients with a pathogenic variant in *FGD1* and management recommendations. J Med Genet. 2025;64(2):258–67. DOI: 10.1136/jmg-2022-108868.
13. *Bottani A, Orrico A, Galli L, Karam O, Haenggeli CA, 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;143A(19):2334–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.31733.

14. *Xu M, Qi M, Zhou H, Yong J, Qiu H, Cong P et al.* Familial syndrome resembling Aarskog syndrome. Am J Med Genet A. 2010;152A(8):2017–22. DOI: 10.1002/ajmg.a.33487.
15. *Aly I, Chapman JR, Oskouian RJ, Loukas M, Tubbs RS.* Lumbar ribs: a comprehensive review. Childs Nerv Syst. 2016;32(5):781–5. DOI: 10.1007/s00381-015-2904-2.
16. *Jones KL, Robinson LK, Bakhireva LN, Marintcheva G, Storojev V, Strahova A et al.* Accuracy of the diagnosis of physical features of alcohol syndrome by pediatricians after specialized training. Pediatrics. 2006;118(6):e1734–8. DOI: 10.1542/peds.2006-1037.
17. *Pasteris NG, Cadle A, Logie LJ, Posterous 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;79(4):669–78. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90552-5.
18. *Pasteris NG, Buckler J, Cadle AB, Gorski JL.* Genomic organization of the faciogenital dysplasia *(FGD1*; Aarskog syndrome) gene. Genomics. 1997;43(3):390–4. DOI:10.1006/geno.1997.4837.
19. *Estrada L, Caron E, Gorski JL. Fgd1*, the CDC42 guanine nucleotide exchange factor responsible for faciogenital dysplasia, is localized to the subcortical actin cytoskeleton and Golgi membrane. Hum Mol Genet. 2001;10(5):485–95. DOI: 10.1093/hmg/10.5.485.
20. *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;125(Pt 14):3265–70. DOI: 10.1242/jcs.093419.
21. *Zheng Y, Fischer DJ, Santos MF, Tigyi G, Pasteris NG, Gorski JL et al.* The faciogenital dysplasia gene product *FGD1* functions as a Cdc42Hs-specific guanine-nucleotide exchange factor. J Biol Chem. 1996;271(52):33169–72. DOI: 10.1074/jbc.271.52.33169.
22. *Gao L, Gorski JL, Chen CS.* The Cdc42 guanine nucleotide exchange factor *FGD1* regulates osteogenesis in human mesenchymal stem cells. A J Path. 2011;178(3):969–74. DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.11.051.
23. *Gorski JL, Estrada L, Hu C, Liu Z.* Skeletal-specific expression of *Fgd1* during bone formation and skeletal defects in faciogenital dysplasia (FGDY; Aarskog Syndrome). Dev Dyn. 2000;218(4):573–86. DOI: 10.1002/1097-0177(2000)9999:9999<::AID-DVDY1015>3.0.CO;2-F.
24. *Mionnet C, Bogliolo S, Arkowitz RA.* Oligomerization regulates the localization of CDC24, the CDC42 activator in Saccharomyces cerivisiae. J Biol Chem. 2008;283(25):17515–30. DOI: 10.1074/jbc.M800305200.
25. *Miyamoto Y, Yamauchi J, Itoh H.* Src kinase regulates the activation of a novel FGD-1-related Cdc42 guanine nucleotide exchange factor in the signaling pathway from the endothelitn A receptor to JNK. J Biol Chem. 2003;278(32):29890–900. DOI: 10.1074/jbc.M301559200.
26. *Daubon T, Buccione R, Génot E.* The Aarskog-Scott syndrome protein Fgd1 regulates podosome formation and extracellular matrix remodeling in transforming growth factor β-stimulated aortic endothelial cells. Mol Cell Biol. 2011;31(22):4430–41. DOI: 10.1128/MCB.05474-11.
27. *Gianotta M, Ruggiero C, Grossi M, Cancino J, Capitani M, Pulvirenti T et al.* The KDEL receptor couples to Gαq/11 to activate Src kinases and regulate transport through the Golgi. EBMO J. 2012;31(13):2869–81. DOI: 10.1038/emboj.2012.134.
28. *Hou P, Estrada L, Kinley AW, Parsons JT, Vojtek AB, Gorski JL. Fgd1*, the Cdc42 GEF responsible for Faciogenital Dysplasia, directly interacts with cortactin and mAbp1 to modulate cell shape. Hum Mol Genet. 2003;12(16):1981–93. DOI: 10.1093/hmg/ddg209.
29. *Hayakawa M, Kitagawa H, Miyazawa K, Kitagawa M, Kikugawa K.* The FWD1/β-Tr CP-mediated degradation pathway establishes a “turning off switch” of a Cdc42 guanine nucleotide exchange factor, *FGD1*. Genes Cells. 2005;10(3):241–51. DOI: 10.1111/j.1365-2443.2005.00834.x.
30. *Adachi A, Kano F, Tsuboi T, Fujita M, Maeda Y, Murata M.* Golgi-associated GSK3β regulates the sorting process of post-Golgi membrane trafficking. J Cell Sci. 2010;123(Pt 19):3215–25. DOI: 10.1242/jcs.063941.
31. *Etienne-Manneville S, Hall A.* CDC42 regulates GSK-3β and adenomatous polyposis coli to control cell polarity. Nature. 2003;421(6924):753–6. DOI: 10.1038/nature01423.
32. *Zou W, Greenblatt MB, Shim JH, Kant S, Zhai B, Lotinun S et al.* MLK3 regulates bone development downstream of the faciogenital dysplasia protein *FGD1* in mice. J Clin Invest. 2011;121(11):4383–92. DOI: 10.1172/JCI59041.
33. *Egorov MV, Capestrano M, Vorontsova OA, Di Pentima A, Egorova AV, Mariggio S et al.* Faciogenital dysplasia protein (*FGD1*) regulates export of cargo proteins from the Golgi complex via CDC42 activation. Mol Biol Cell. 2009;20(9):2413–27. DOI: 10.1091/mbc.e08-11-1136.
34. *Назаренко Л.П.* Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Аарского. Москва, 2015. 16 с. Доступно по адресу: https://med-gen.ru/docs/recomend-aarskogo.pdf (получено 25.10.2015).
Nazarenko LP. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Aarskog syndrome. Moscow, 2015. 16 p. Available from: https://med-gen.ru/docs/recomend-aarskogo.pdf (accessed 25.10.2015).
35. *Li S, Tian A, Wen Y, Gu W, Li W, Qiao X et al. FGD1*-related Aarskog-Scott syndrome: identification of four novel variations and a literature review of clinical and molecular aspects. Eur J Pediatr. 2024;183(5):2257–72. DOI: 10.1007/s00431-024-05484-9.
36. *Braiotta F, Paglia M, Mummolo S.* Aarskog-Scott syndrome (AAS): a case report. Eur J Paediatr Dent. 2023;24(3):238–40. DOI: 10.23804/ejpd.2023.1953.
37. *Closs LQ, Tovo M, Dias C, Coradi DP, Vargas IA.* Aarskog-Skott syndrome: a review and case report. Int J Clin Pediatr Dent. 2012;5(3):209–12. DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1168.
38. *Nouraei SM, Hasan A, Chaudhari MP, Dunning J.* Aarskog syndrome with aortic root dilatation and sub-valvular aortic stenosis: surgical management. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2005;4(1):47–8. DOI: 10.1510/icvts.2004.089672.

Информация об авторах

Михаил Вячеславович Егоров – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, врач-патологоанатом МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель по патологической анатомии, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Александр Владимирович Ильичев – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Author information

Mikhail V. Egorov – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Pathologist, Moscow Regional Research and Clinical Institute.
https://orcid.org/0009-0006-6305-6871

Liudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director in Anatomic Pathology, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
https://orcid.org/0000-0003-2052-914X

Alexander V. Ilyichev – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
https://orcid.org/0000-0003-4675-0766