

Costello-oireyhtymä: Kliininen fenotyyppi, genotyyppi ja hoitoohjeet

Karen W. Gripp¹ | Lindsey A. Morse² | Marni Axelrad³ | Kathryn C. Chatfield⁴ | Aaron Chidekel⁵ | William Dobyns⁶ | Daniel Doyle⁷ | Bronwyn Kerr⁸ | Angela E. Lin⁹ | David D. Schwartz³ | Barbara J. Sibbles¹⁰ | Dawn Siegel¹¹ Suma P. Shankar¹² | David A. Stevenson¹³ | Mihir M. Thacker¹⁴ | K. Nicole Weaver¹⁵ | Sue M. White¹⁶ | Katherine A. Rauen¹²

¹ Lääketieteellisen genetiikan osasto, Pediatrician osasto, Al duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware

² Iron Institute, Binghamton, New York, New York

³ Psychology Section, Pediatrics Department, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

⁴ Section of Cardiology, Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado

⁵ Pulmonologian osasto, Pediatrician osasto, Al duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware

⁶ Lääketieteellisen genetiikan osasto, Seattle Children's Hospital, Seattle, Washington

⁷ Endokrinologian osasto, Al duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware

⁸ Manchesterin genomisen lääketieteen keskus, Manchesterin yliopisto, Manchester, Iso-Britannia

⁹ Medical Genetics Unit, Department of Pediatrics, MassGeneral Hospital for Children, Boston, Massachusetts

¹⁰ Pediatrician osasto, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, Alankomaat

¹¹ Department of Dermatology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

¹² Genomisen lääketieteen osasto, pediatrician osasto, Kalifornian yliopisto Davis, Sacramento, Kalifornia

¹³ Lääketieteellisen genetiikan osasto, Pediatrician laitos, Stanfordin yliopisto, Palo Alto, Kalifornia

¹⁴ Department of Orthopedic Surgery, Nemours-Alfred I. duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware

¹⁵ Division of Human Genetics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

¹⁶ Victorian Clinical Children's Hospitals, Royal Children's Genetics Service Australia

Kirjeenvaihto

Karen W. Gripp, MD, FAAP, FACMG, Al duPont Hospital for Children, 1600 Rockland Rd, Wilmington, DE 19803.

Sähköposti: kgripp@nemours.org

Katherine A. Rauen, MD, PhD, UC Davis MIND Institute, 2825 50th Street, huone #2284, Sacramento, CA 95817.

Sähköposti: rauen@ucdavis.edu

Rahoitustiedot

Lasten ihmeverkosto; Kansallinen niveltulehduksen ja tuki- ja liikuntaelämistön sekä ihon instituutti

Sairaudet, apuraha/palkintonumero:

R01AR062165

Abstrakti

Costello-oireyhtymä (CS) on RASopatia, joka johtuu ituradan aktivoitumisesta

HRAS. Kaikkialla esiintyvän HRAS-geenin ilmentymisen vuoksi CS vaikuttaa useisiin elinjärjestelmiin.

Ihmiset ja ihmiset ovat alttiita syövälle. CS:ää sairastavilla henkilöillä voi olla

värilliset kallon piirteet, sydämen poikkeavuudet, kasvu ja kehitys

viiveet sekä dermatologiset, ortopediset, silmä- ja neurologiset ongelmat;

On kuitenkin olemassa huomattavaa päällekkäisyyttä muiden RASopatioiden kanssa. Lääketieteellinen arviointi

edellyttää monitahoisien fenotyypin ymmärtämistä. Alaasiantuntijat voivat

heillä on rajallinen kokemus näiden henkilöiden hoidosta, koska se on harvinaista

CS. Lisäksi fenotyypin esitys voi vaihdella taustalla olevan kohteen mukaan

genotyyppi. Nämä ohjeet on kehittänyt monialainen ryhmä

asiantuntijoita kannustaakseen oikea-aikaisia terveydenhuoltokäytäntöjä ja tarjota lääketieteellistä

johtamisohjeet perus- ja erikoissairaanhoidon tarjoajalle sekä

perheet ja kärsivät yksilöt koko elämänsä ajan. Nämä ohjeet ovat

perustuu asiantuntijalausuntoon eivätkä edusta näyttöön perustuvia ohjeita tätä harvinaista sairautta koskevien tietojen puute.

AVAINSANAT

Costello-oireyhtymä, HRAS-mutaatio, hoitoohjeet, RAS/MAPK, RASopatia

1 | JOHDANTO

Näennäisesti uusi hermoston kehitysoireyhtymä, jolla on erottuva kallon kasvojen piirteet, korkea syntymäpaino ja myöhempi epäonnistuminen ektodermaaliset poikkeavuudet, mukaan lukien nenän papillooma raportoitu kahdella ei-sukulapsella vuosina 1971 ja 1977 (Costello, 1971; Costello, 1977). Eponyymi, Costello-oireyhtymä (CS; MIM 214080), Käytettiin kolmannen potilaan, jolla oli johdonmukaiset kliiniset ominaisuudet, jälkeen todettiin olevan samanlainen fenotyyppi (Der Kaloustian, Moroz, McIntosh, Watters ja Blaichman, 1991). Esiintyvyydeksi on arvioitu ~1/300 000 elävänä syntyneenä (Abe et al., 2012; Goriely & Wilkie, 2012).

CS on yksi RASopatioista, jotka ovat lääketieteellisen geneettisen ryhmän ryhmä oireyhtymät, jotka johtuvat ituradan geneettisistä mutaatioista komponenteissa ja RAS/Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) -reitin säätelijät (Rauen, 2013; Tidyman & Rauen, 2016a). RAS/MAPK-polku tapa on hyvin tutkittu signaalinvälitysreitti RAS-proteiinin kanssa joka on pieni guanosiniinifosfaattihydrolaasi tai GTPaasi, joka toimii on-off-signaalintikeskitin solun sisällä. RAS-proteiniin koostuvat suuresta perheestä. Suurin osa GTPaaseista, joista KRAS, NRAS ja HRAS ovat yleisimpiä tutkitaan usein, koska ne ovat usein mutatoituneet syövässä. RAS proteiinilla on lukuisia alavirran reitin efektoireita, joista MAPK-reitti on parhaiten tutkittu johtuen sen roolista tuumorigeneesissä. The RAS/MAPK-reitillä on tärkeitä solutoimintoja, mukaan lukien solusykli eteneminen, erilaistuminen, transkriptio, proliferaatio, apoptoosi ja liikkuvuus. Koska RAS on tärkeä solun toiminnalle, polun häiritseminen kehityksen aikana on seurausta monijärjestelmästä quences (Rauen, 2007). RASopatioilla on ituradasta johtuva tämän reitin säätelyhäiriö, ja niihin kuuluvat tyypin 1 neurofibromatoosi (NF1), Noonanin oireyhtymä (NS), Noonanin oireyhtymä, jossa on useita lentiginejä (NSML, aiemmin nimeltään LEOPARD-oireyhtymä), Noonanin oireyhtymä löysät anageenikarvat (NS-LAH), kardio-facio-kutaaninen oireyhtymä (CFC), kapillaariepämudostuma-valtimo-laskimoepämudostuma-oireyhtymä (CM-AVM), Legius-oireyhtymä ja SYNGAP1:een liittyvä kehitysvamma (Tidyman & Rauen, 2016b). Vaikka jokainen oireyhtymä voi erikseen olla harvinaista, yhdessä RASopatiat edustavat yhteistä ryhmää rodun kehitykseen liittyvät oireyhtymät, joita esiintyy enemmän kuin yhdellä 1 000:sta yksilöstä. CS vaikuttaa useisiin elinjärjestelmiin ja osoittaa fenotyyppistä päällekkäisyyttä muut RASopatiat. Näistä syistä kansainvälinen paneeli CS asiantuntijat kutsuttiin koolle luomaan terveydenhuollon johtamisohjeita ammattilaisia. Näiden ohjeiden yleisenä tavoitteena on auttaa kliiniset ja molekyyli diagnostiikka sekä lääketieteellinen hallinta CS-henkilöiden koko heidän elinkaarensa ajan tarjoamalla eniten hoitoa vuokrata lääketieteellistä ja tieteellistä tietoa perheille ja lääketieteellisille tarjoajat. Nämä ohjeet ovat asiantuntijalausannon laatimia

eivät edusta näyttöön perustuvia ohjeita, koska tätä varten ei ole tietoa harvinainen tila.

2 | MOLEKULAARINEN GENETTIKKA

Costello-oireyhtymän aiheuttaa spesifinen heterotsygoottinen aktivoiva mutaatio HRAS:ssa, erittäin konservoituneessa geenissä, joka sijaitsee 11p15.5:ssä ja koodaa Harvey-rotan sarkoomaviruksen onkogeneinohomologi, HRAS (Aoki et al., 2005). Vaikka somaattisesti hankitut HRAS-mutaatiot liittyvät satunnaisesti kasvaimet, CS on tyypillisesti seurausta heterotsygoottisesta, de novo ituradan mutaatiot HRAS:ssa (Estep, Tidyman, Teitell, Cotter ja Rauen, 2006; Gripp et al., 2006; Kerr et al., 2006; van Steensel et al., 2006). CS:ään liittyvät HRAS-mutaatiot johtavat toiminnan vahvistumiseen, mikä aiheuttaa RAS-proteiinin konstitutiivisen aktivoitumisen (Aoki et al., 2005) tai monimutkaisempi säätelyhäiriö (Gripp et al., 2015; Gripp, Kolbe, Brandenstein, & Rosenberger, 2017) RAS/MAPK-reitistä.

Suurin osa HRAS-mutaatioista on peräisin isästä ja liittyy pitkälle isän ikään (Aoki et al., 2005; Estep et al., 2006; Giannoulatos et al., 2013; Sol-Church, Stables, Nicholson, Gonzalez ja Gripp, 2006; Zampino et al., 2007). Tunnetun CS:ään liittyvän tunnisteen ituradan HRAS-mutaatio vahvistaa CS:n diagnoosin ja voi selvittää diagnoosi henkilöillä, joiden fenotyyppi on päällekkäinen muiden kanssa RASopatiat. Uusien varianttien osalta huolellinen tarkistus ja validointi on tarpeen. sary (Grant et al., 2018). Kliinisen diagnoosin molekyyli vahvistus auttaa selvittämään riskejä genotyyppi-fenotyyppi-korrelaatioiden perusteella (Pöytä 1). Tämä tarkoittaa, että aikuisilla, joilla on kliinisesti diagnosoitu CS ennen aiheuttavien HRAS-mutaatioiden tunnistaminen on nyt testattava. Epäonnistuminen HRAS-mutaation tunnistaminen johtuu useimmiten yksilöstä johon vaikuttaa erilainen oireyhtymä, tyypillisesti toinen RASopatia (Taulukko 2). Somaattista mosaikkia tulee kuitenkin harkita yksilöiden potilailla, joilla on CS:n mukaisia kliinisiä piirteitä, tai henkilöillä, joilla on lievempi sairaus fenotyyppisten piirteiden esittely, joihin liittyy vain rajoitettuja elinjärjestelmiä (Gripp et al., 2017; Gripp, Stables, Nicholson, Hoffman ja Sol-Church, 2006; Sol-Church et al., 2009). Koska suurin osa henkilöistä, joilla on CS:llä on de novo -mutaatio, riski sisaruksille on pieni; kuitenkin vaikuttaa sisaruksia on raportoitu (Gripp et al., 2011) ja sukuruuhasten mosaikkia vanhempi vahvistettiin yhdessä perheessä (Gripp, Stables, et al., 2011).

3 | MUTAATIOT JA GENOTYYPPI – FENOTYYPPIEN KORRELAATIOT

Vaikka tiedot ovat rajallisia CS:n harvinaisuuden vuoksi, jotkut genotyyppi fenotyyppikorrelaatioita on raportoitu (taulukko 3). Yli 95 %

TAULUKKO 1 Costello-oireyhtymän hoitosuosituksen

Kliininen erikoisuus	Suosituksen
Molekyyligenetiikka	<p>Riski: Kaikille henkilöille, joilla epäillään tai tiedetään olevan Costello-oireyhtymä, tulee käydä perusteellinen lääkärintarkastus genetiikka</p> <p>Diagnoosin yhteydessä: • Geneettinen konsultaatio, kattava fyysinen tarkastus ja tarkastelu synnytystä edeltävästä, postnataalisesta, kehityksestä ja perheestä historia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geeniasiantuntijan koordinoima geenitestaus on tärkeää diagnoosin vahvistamiseksi <ul style="list-style-type: none"> HRAS-sekvensointi tai yhteinen mutaatiopaneeli, jota seuraa täydellinen analyysi, jos yhteinen paneeli on negatiivinen Monigeeninen RASopatiat -paneeli, jos diagnoosi on epäselvä tai negatiivinen HRAS-testi Lääketieteen genetiikan ammattilaiset voivat harkita lisätestausta, mukaan lukien kromosomimikrosiru- ja eksomitestit • Vanhempaintestausta tulee harkita, kun havaitaan epävarman merkityksen muunnelma tai vanhempain liittyviä oireita huomioitu • Ultraäänilöydöksistä johtuvaa synnytystä edeltävää testausta varten harkitse RASopathies-paneelia ensimmäisen tason testinä, koska oireet ja ultraäänitutkimuksen fenotyypin arvioinnin rajoitukset ovat päällekkäisiä. • Molekyylitestaus tulisi tehdä aikuisille, joilla on kliininen Costello-oireyhtymän diagnoosi diagnoosin vahvistamiseksi ja selkeyttämiseksi tiettyjen oireiden riskiä <p>Jatkuva hallinta: • Vuosittainen lääketieteellisen genetiikan seuranta terveydenhuollon jatkuvaa arviointia ja läheteitä varten alarikoishoitoon tarpeen mukaan</p>
Kardiologia	<p>Riski: keuhkoläppästenosi, hypertrofinen kardiomyopatia (HCM), rytmihäiriöt, väleisävauriot, aortan laajeneminen</p> <p>Diagnoosin yhteydessä: • Lastenkardiologin konsultaatio • Kaikukuvaus (kaiku), EKG (EKG), Holter-monitori</p> <p>Jatkuva hoito: • Tunnettu sydänsairaus:</p> <p>Kardiologinen seuranta sairauden tyypin ja vaikeusasteen perusteella; yksilöllinen hoito lääketieteellistä hoitoa, interventiota tai kirurgista korjausta/palliaatiota varten Jos HCM on ilmeisesti parantunut, säilytä seuranta toistumisen tai uudelleenmuodostumisen varalta. • Muiden ilmeisesti parantuneiden sydän- ja verisuonisairauksien (esim. rytmihäiriöt, keuhkoläppästenosi) seuranta on ylläpidettävä nuorten tai aikuinen, jolla ei ole tunnettua sydänsairautta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ei tunnettua sydänsairautta: <ul style="list-style-type: none"> Ikä 0–2: Toistuva (3–6 kk) lastenkardiologin arviointi EKG:llä, kaiku 6 kuukauden välein Holter takykardian tai epäsäännöllisen rytmien varalta Ikä 2–20: Kardiologin arviointi 2–3 vuoden välein kaikulla ja EKG:llä, Holter, jos huolenaiheita on takykardiasta, lähtötilanteen paastolipidiseulonta 9–11-vuotiailla, verenpaineen arviointi rutiinimaisilla terveydenhuoltokäynneillä Aikuisuus (>20 vuotta): Kardiologin arviointi kaikulla ja EKG:llä 1–2 vuoden välein, lipidipaneeli 3–5 vuoden välein, verenpaineen arviointi rutiinimaisilla terveydenhuoltokäynneillä, harkitse sepelvaltimon tietokonetomografia-angiogrammia (CTA) varhaisen sepelvaltimotaudin havaitsemiseksi, harkitse CTA:ta tai magneettiresonanssiangiogrammia, jos kaikututkimus viittaa aortan laajentumiseen
Neurologia	<p>Riski: makrokefalia, vesipää, Chiari I epämuodostuma, syrinx, sidottu nyöri, kohtaukset</p> <p>Diagnoosin yhteydessä: • Neurologian lähete aivojen MRI:llä; toista ensimmäisen 2 elinvuoden aikana, ~1 vuoden kuluttua</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemman selkärangan magneettikuvaus sidottulle narulle (yksi kuva koko selkärangasta nikamakappaleiden tarkan laskemisen varmistamiseksi), kerran klo. diagnoosi tai 1 vuoden iässä <p>Jatkuva hoito: • Kliiniset sarjatutkimukset, joissa keskitytään kävelyyn, varpaissakävelyyn, jännerefleksiin, inkontinenssiin ja muihin syrinxin tai kiinnitetyn napanuoran aiheuttaman etenevän napanuorataudin oireisiin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toista kuvantamistutkimukset tarvittaessa
Neurokognitiivinen/psykologinen toiminta	<p>Riski: Kehitysvamma, puhe- ja kielivamma, ortopedinen vajaatoiminta, viivästynyt/puutteellinen hieno- ja karkeamotoriset taidot, heikentynyt mukautuva toiminta</p> <p>Diagnoosin yhteydessä: • Ohjaus varhaislapsuuden palveluihin • Kattava puheen ja kielen arviointi, mukaan lukien suu-motoriset taidot; terapia ohjeiden mukaisesti • Harkitse viittomakielen opettamista puheen/kielen ja suu-motoristen puutteiden varalta • Arviointi augmentatiivisesta tai avustavasta kommunikaatiosta vanhempien/huoltajien kouluttamisen kanssa • Toimintaterapian ja fysioterapian arviointi • Autismikirjon häiriön seulonta •</p> <p>Käyttäytymisongelmat: lähete lasten psykologi arviointia varten; soveltava käyttäytymisanalyysi (ABA) -terapia kuten osoitettu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arvioi ja käsittele mahdollista vanhemmuuden stressiä; seulonta vanhempien masennusoireiden varalta; psykologin puoleen tarvittaessa

(Jatkuu)

TAULUKKO 1 (jatkuu)

Kliininen erikoisuus	Suosituksukset
	<ul style="list-style-type: none"> • Kannustaa vastavuoroista ("palvele ja palauta") vanhempien ja lasten välistä vuorovaikutusta. • Neuvo vanhempia liittovaltion, osavaltion ja/tai paikallisista resursseista lapsille, joilla on kehitysvamma. <p>Jatkuva hallinta: • Jatkuva interventio ja säännöllinen uudelleenarvointi puheen/kielen, toimintaterapian ja fysioterapian perusteella ammattilaisia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuropsykologinen arviointi 4-vuotiaana tai kouluun tullessa, uudelleenarvioinnissa ennen suuria siirtymävaiheita. • Yksilöllisen koulutussuunnitelman (IEP) kehittäminen kouluun tullessa sopivaa koulujärjestelmää varten (mukaan lukien mahdolliset elämäntaidot ja/tai erityisopetus); pidennetty kouluvuosi; koulunkäynti 21 vuoden ikään asti • Kouluun liittyvien palvelujen tarjoaminen mukaan lukien: puhe-/kieliterapia, ot/pt, orientaatio- ja liikkumispalvelut, avustava tai augmentatiivinen teknologia • <p>Jos käyttäytymisongelmia ilmenee koulussa, koulun tulee suorittaa toiminnallinen käyttäytymisanalyysi (FBA) käyttäytymisen selvittämiseksi interventiosuunnitelma (BIP) • Lukion jälkeinen siirtymävaiheen suunnittelu • Käyttäytymisongelmat: Lähete lapsipsykologille arvioitavaksi; ABA-terapia; vanhempien johtamiskoulutus (PMT) • Sosiaaliset/emotionaaliset huolenaiheet: lähete lastenpsykologille arvioitavaksi, kiinnittäen erityistä huomiota ahdistukseen, erityisesti koulun sisäänkäynnissä; perheen käyttäytymisterapia/altistusterapia; PMT</p>
Endokrinologia	<p>Riski: Epäonnistuminen, lyhyt kasvu, kasvuhormonin puutos, hypoglykemia, viivästynyt tai varhainen murrosikä</p> <p>Diagnoosin yhteydessä: • Hakeudu endokrinologiin</p> <p>Vastasyntyneenä, jos hypoglykemia on ongelma 2-3 vuoden iässä kasvun seurantaan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hanki TSH, vapaa T4, IGF-1 ja IGF BP3 kilpirauhasen ja GH:n puutoksen seulomiseksi. • Ravitsemusarviointi, mukaan lukien 25-hydroksi-D-vitamiinipitoisuus ja kasvumittaukset <p>Jatkuva hoito: • Seuraa kasvua ja ohjaa endokrinologille pituuden nopeuden merkittävän kiihtymisen tai hidastumisen varalta • Endokrinologin on harkittava ja ohjattava kasvuhormonin stimulaatiotutkimukset kaikilla potilailla • Varhaisen tai viivästyneen murrosiän merkkien tarkkailu • D3-vitamiinin korvaaminen 600–1 000 yksikköä potilaalle, joilla on D-vitamiinin puutos (25 OH Vit D < 20 pg/ml)</p>
Gastroenterologia	<p>Riski: Epäonnistuminen ruokinta- ja/tai nielemisvaikeuksien vuoksi, pylorinen ahtauma, gastroesofageaalinen reflukti ja lisääntynyt lepoaineenvaihdunta, ummetus</p> <p>Diagnoosin yhteydessä: • Kasvumittaukset (käyttämällä oireyhtymäkohtaisia kasvukaavioita ja yleisiä paino-/pituuskaavioita havaitsemaan epäonnistumisen kukoistaa)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Käännä gastroenterologin puoleen ruokintavaikeuksien, gastroesofageaalisen refluksin, menestymisen epäonnistumisen, oksentelun ja ummetuksen vuoksi. • Ravitsemusterapeutin ravitsemusarviointi • <p>Ruokintavaikeudet: Ota yhteyttä ruokinta- ja hoitoon. Ota yhteyttä ENT-asiantuntijaan imemis- ja nielemisvaikeuksien arvioimiseksi, harkitse nielemistutkimuksia ja maksuja. (joustava endoskopia) ja arvioi hengityskomplikaatioiden riski (eli aspiraatiokeuhkokuume)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arvioi gastroesofageaalinen reflukti gastroenterologin suosittelemalla ikä 2–4 kuukautta Jatkuva hoito: • Säännöllinen seuranta kasvun, painon ja ravinnon arvioimiseksi • Ravitsemusterapeutin suorittama arviointi ja hoito menestymisen epäonnistumisen tai ruokintavaikeuksien varalta. gastroesofageaalinen reflukti • Harkitse neurologisia komplikaatioita (eli Chiarin epämuodostumia) ja etenevää oksentelua
Hengitys/ Otolaryngologia	<p>Riski: ylempien ja alempien hengitysteiden rakenteelliset poikkeavuudet, toistuvat infektiot, keskus- ja obstruktiivinen apnea, kardiopulmonaalinen sairaus</p> <p>Diagnoosin yhteydessä: • Yleisten hengitystieongelmien arviointi.</p> <p>Jatkuva hallinta: • Arviointi ja hoito tarpeen mukaan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unitutkimus iäkkäillä henkilöillä, joilla on obstruktiiviseen apneaan viittaavia oireita

(Jatkuu)

TAULUKKO 1 (jatkuu)

Kliininen erikoisuus	Suosituksset
Hammaslääketiede	<p>Riski: viivästynyt hampaiden purkautuminen, virheellinen purenta, ristipurenta, bruksismi ja kiilteen eroosio</p> <p>Diagnoosin yhteydessä: • perusteellinen hampaiden arviointi lasten- tai yleishammaslääkärin kanssa</p> <p>Jatkuva hoito: •</p> <p>Asianmukainen säännöllinen hammashygienia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Harkitse fluorin lisäämistä karieksen vähentämiseksi • Palauttava hoito • Oikomishoito tarpeen mukaan • Mukautettua suusuojaa voidaan harkita bruksismin hoidossa
Tuki- ja liikuntaelämistön	<p>Vaarana: pystysuora talus, pectus, lonkan dysplasia/subluksaatio, kireät kantapäiden, olkapään ja kyynärpään kontraktuurit, kyynärluun poikkeama ranteiden, skolioosi, osteopenia/osteoporoosi ja heikkous</p> <p>Diagnoosin yhteydessä: •</p> <p>Lähete lasten ortopedille • Lähete fysioterapeutille</p> <p>Jatkuva hoito: •</p> <p>Skolioosin seuranta</p> <p>Adamin eteenpäin taivutustestillä vähintään kerran vuodessa • Röntgenkuvat kliinisistä löydöksistä (esim. oireista) koskien skolioosia, pystysuoraa talusta, lonkan dysplasiaa) • Ortopedien/fysioterapeuttien suorittamat standardihoidot kliinisten löydösten perusteella (esim. tuki, leikkaus, ortotikka) • Voimaharjoittelun ja fyysisen aktiivisuuden edistäminen •</p> <p>Kaksoisenergiaröntgenabsorptiometri henkilöillä, joilla on aiemmin ollut murtuma • Koko selkärangan magneettikuvaus nopeasti etenevän skolioosin, uuden jalan epämuodostuman tai ennen selkärangan kirurginen toimenpide</p>
Urogenitaalinen	<p>Riski: kryptorkidia tai labiaalset epämuodostumat, munuaisten epämuodostumat, vesikoureteraalinen refluksi, nivustyrä, siirtymäsolu teini-ikässä alkava virtsarakon syöpä</p> <p>Diagnoosin yhteydessä: • Yksityiskohtainen fyysinen tutkimus • Munuaisten ultraääni</p> <p>Jatkuva hoito: • Tarvittaessa lähete urologiaan ja seuranta urologiaan • Alkamisikä 10 vuotta, vuosittainen virtsantutkimus virtsarakon syöpään liittyvän hematurian varalta</p>
Oftalmologia	<p>Riski: Amblyopia, ptoosi, nystagmus, taivovirhe, strabismus, näköhermon hypoplasia, optinen atrofia, aivokuoren näkövamma ja viivästynyt näön kypsyminen, keratoconus</p> <p>Diagnoosin yhteydessä: • Lasten silmälääkärin tekemä näöntarkastus syntymän yhteydessä tai varhaisessa vauhdissa • Tarpeen mukaan</p> <p>Jatkuva hallinta: •</p> <p>Näöntarkastus 6 kuukauden kuluttua ja seuranta kuuden kuukauden välein ensimmäisen 2 vuoden ajan; sitten vuosittain sen jälkeen • Tukeva näköterapia ja toiminnallinen arviointi varhaisen interventioohjelmien ja näköresurssien avulla huonon näön hoitoon ja epänormaali syvyyden havaitseminen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Näköhermon poikkeavuuksien yhteydessä aivojen MRI epämuodostumien seulomiseksi
Onkologia	<p>Riski: hyvänlaatuiset kasvaimet, alkion rhabdomyosarkooma, virtsarakon syöpä, neuroblastooma</p> <p>Diagnoosissa: • Jos alle 10 vuotta; vatsan ja lantion ultraääni</p> <p>Jatkuva hoito: • Toista vatsan ja lantion ultraääni 3 kuukauden välein 8–10-vuotiaaksi asti • Vuosittainen virtsantutkimus 10-vuotiaasta alkaen.</p> <p>Katso virtsarakon karsinooman arvioimiseksi jatkuvan hematurian tapauksessa • Selittämättömien oireiden tutkiminen taustalla olevan pahanlaatuisuuden varalta</p>
Ihotauti	<p>Riski: Papilloomat, palmoplantar keratoderma, acanthosis nigricans</p> <p>Diagnoosin yhteydessä: •</p> <p>Tarvittaessa lähete lasten ihotautilääkärille</p> <p>Jatkuva hoito: •</p> <p>Papilloomien kehittymisen seuranta. Voidaan poistaa, jos oireita on • Tarkkaile palmoplantaarisen keratoderman varalta, saattaa tarvita paikallista hoitoa • Suosittele aurinkosuojaa ja varotoimia ylikuumentumisen välttämiseksi</p>
Aikuisuus	<p>Jatkuva hoito: •</p> <p>Kardiologinen seuranta, taajuus riippuu aikaisemmista diagnooseista • Refluksioireiden arviointi/hallinta • Aivojen MRI, jos Chiari I:n oireita</p>

TAULUKKO 1 (jatkuu)

Kliininen erikoisuus	Suosituksukset
	<ul style="list-style-type: none"> • Luutihyden seuranta • Säännöllinen hampaiden puhdistus – Harkitse 3 kuukauden välein kuuden kuukauden sijaan • Ortopedinen hoito maksimoimaan liikkuvuuden ja toiminnan • Säännölliset silmä-/näöntutkimukset • Säännöllinen mielenterveysarviointi • Tulevaisuuden hoidon suunnittelu

TAULUKKO 2 Costello-oireyhtymän erotusdiagnosi

Oireyhtymä	CS:n yhteisiä ominaisuuksia	Erot CS:n kanssa
Noonanin oireyhtymä	Hypertelorismi, alaspäin suuntautuvat silmän halkeamat, ptoosi, lyhytkasvuisuus, suhteellinen makrokefalia, PVS, HCM, ASD, hypotonia, joissakin neurokognitiivinen viive.	Kasvonpiirteet vähemmän karkeita, vähemmän vakavia syömisoongelmia, vähemmän ihon piirteitä, vähemmän neurokognitiivisia viiveitä.
Cardio-facio-kutaaninen oireyhtymä	Hypertelorismi, silmän alaslasku halkeamia, kiharat hiukset, leveä nenäsilta, epikantaalipoimut, PVS, HCM, pectus-epämuodostuma, lyhytkasvu, ruokintavaikkeudet, hypotonia, neurokognitiivinen viive.	Kasvonpiirteet vähemmän karkeat, hermoston kognitiivisten viivästysten yleisyys, kohtaukset, etenevä luomien muodostuminen, keratosis pilaris, ulerythema ophryogenes,
Noonanin oireyhtymä, jossa on useita lentigeenejä (aiemmin LEOPARD-oireyhtymä)	Lyhyt kasvu, hypertelorismi, PVS, HCM, johtumishäiriöt, hypotonia, joissakin kognitiivinen viive.	Useita pisamia iholla, usein sensorineuraalinen kuurous, johtumishäiriöt.
Noonanin oireyhtymä löysällä anageenikarvalla	Kolmin muotoiset faasiat, makrokefalia, hypertelorismi, korkea otsa, harvat ohuet hiukset, lyhytkasvuisuus, ekseema, kuiva iho, hyperpigmentaatio, hypotonia.	Lapsen iän jälkeen kasvojen piirteet ovat vähemmän karkeita, mitraaliläpän dysplasia.
Beckwith-Wiedemannin oireyhtymä	Makrosomia syntymän yhteydessä, karkeat kasvonpiirteet, vastasyntyneen hypoglykemia, HCM, visseromegalia, hypotonia, alkion kasvaimet.	Korvan ryytit/kuopat, makroglossia, omphalocoele, munuaisten poikkeavuudet, hemihyperplasia.
Simpson-Golabi-Behmel-oireyhtymä	Makrosomia, karkeat kasvonpiirteet, visseromegalia, kehityksen viivästyminen.	Makroglossia, munuaishäiriöt, huulihalkio, polydaktyli.
Williamsin syndrooma	Karkeat kasvonpiirteet, täyteläiset huulet suurella suulla, pehmeä iho, nivelsiteiden löysyys, hypotononia, ruokintavaikkeudet.	Elastiinarieripatia, perifeerinen keuhkojen ahtauma, supraavalvarinen aorttastenoosi, ainutlaatuiset persoonallisuusominaisuudet, hyperkalsemia.
Lysosomaaliset varastointihäiriöt	Karkeat kasvonpiirteet, hypotonia.	Ei sisällä seerumia ja virtsaa biokemiallisesti profiili.

CS:ää aiheuttavista HRAS-geenimutaatioista liittyy aminohapon glysiini at Sijotus 12 tai 13 HRAS:ssa (Sol-Church & Gripp, 2009). Glysiini 12 ja 13 ovat tärkeitä GTP:n sitoutumiselle, mikä vaikuttaa GTP:n aktivoitumiseen RAS/MAPK-signaalintikaskadi (van Steensel et al., 2006). Lähentää yli 80 % mutaatioista johtaa p.G12S missense -muutokseen ja a tuloksena tämä mutaatio liittyy klassiseen CS-fenotyyppiin (Kuvio 1). p.G12A on toiseksi yleisin missense-mutaatio raportoitu CS:ssä. Tällä mutaatiolla voi olla suurempi pahanlaatuisuusaste ja yksilöillä voi olla vakavampi fenotyyppi (kuva 2). A vakava vastasyntyneen fenotyyppi on raportoitu p.G12D-, p.G12C-, ja p.G12E-missense-mutaatiot, jotka johtavat vakavaan kardiomyopatiaan, keuhkopussin ja perikardiaaliseen effuusion ja keuhkojen poikkeavuuksiin (Kerr et al., 2006; Lo et al., 2008; Weaver et al., 2014). P.G12V missense mutaatioon liittyy vakava kardiomyopatia ja takykardia,

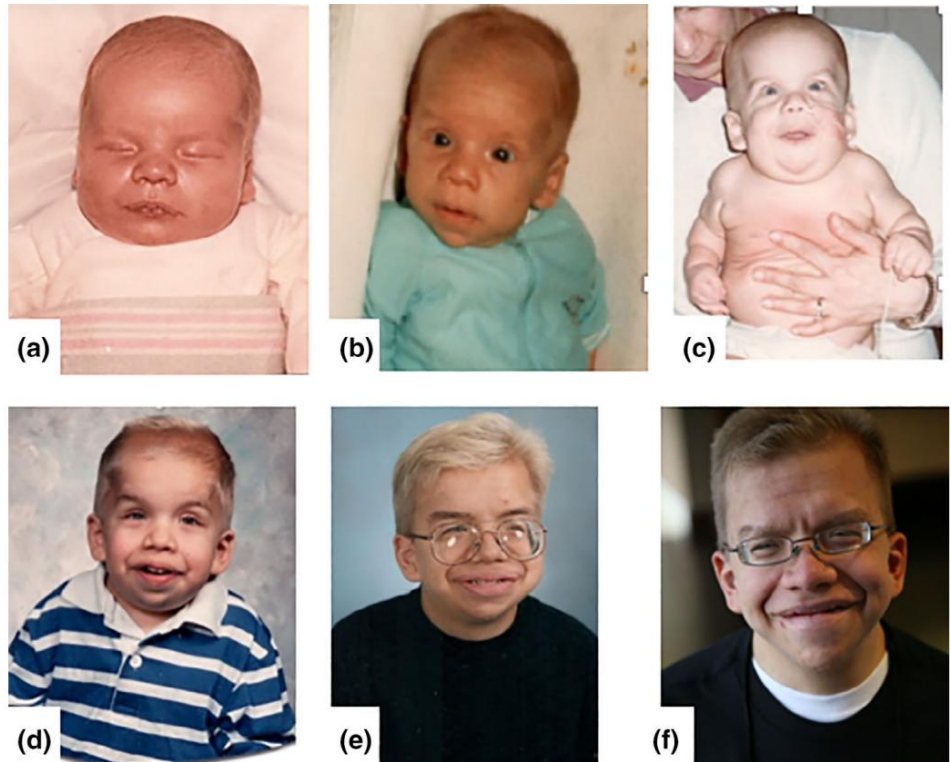
sekä hengitysvaikeudet, jotka johtavat varhaiseen kuolemaan (Aoki et al., 2005; Quezada & Gripp, 2007; Sol-Church & Gripp, 2009). Yksityiskohtainen toiminnalliset tutkimukset, jotka perustuvat epätavalliseen potilaaseen, jolla on ei-tappava fe-c.35_36GC>TG-mutaation (p.G12V) aiheuttama notype osoitti vaihtoehtoisen silmukoinnin vaikutus fenotyyppiseen esitykseen (Hartung et al., 2017). p.G13C-mutaatio voi liittyä lievempään fenotyyppi, jolle on ominaista korkeampi kasvu, kyynärtaulun ranteen poikkeaman puuttuminen ja pienempi riski sairastua pahanlaatuisiin kasvaimiin tai papilloomiin (kuva 2; Sol-Church & Gripp, 2009; Gripp et al., 2011).

Harvempien mutaatioiden joukossa HRAS p.E63_D69dup aiheuttaa heikennetty fenotyyppi, jolla on lievempi kehitysvamma, vähemmän ruokintaongelmat ja pienempi kasvainriski (Lorenz et al., 2013; Xu, Wang, Lin ja Yu, 2015). Kasvojen piirteet ovat yleensä vähemmän karkeita henkilöillä, joilla on harvinaisemmat HRAS-missense-mutaatiot p.T58I, p.K117R, p.A146V ja

TAULUKKO 3 Genotyyppi-fenotyypikorrelaatiot Costello-oireyhtymässä

HRAS-mutaatio	Kliininen fenotyyppi
p.G12S	CS:n klassiset ominaisuudet
p.G12C	Vaikea vastasyntyneen fenotyyppi – vaikea kardiomyopatia, keuhkopussin ja sydänpuussin effuusio ja keuhkojen poikkeavuudet
herra G12D	Vaikea vastasyntyneen fenotyyppi – vaikea kardiomyopatia, keuhkopussin ja sydänpuussin effuusio ja keuhkojen poikkeavuudet
p.G12A	Korkeampi pahanlaatuisuusaste
p.G12V	Vaikea kardiomyopatia ja takykardia sekä hengitysvaikeudet; tyypillisesti tappava
p.G13C	Lievempiä oireita, joilla on pienempi riski sairastua pahanlaatuisiin kasvaimiin tai papilloomoihin, korkeampi kasvu ja niiden puuttuminen klassinen CS kynnäriluun ranteen poikkeama
p.Q22K	CS:n klassiset ominaisuudet ja synnynnäinen myopatia
p.T58I	Kasvonpiirteet ovat yleensä vähemmän karkeita
p.G60D	Lievempi fenotyyppi - raportoitu äidin leviämisestä
p.G60V	Vain yksi tapaus raportoitiin - lapsen kuolema
p.E63K	CS:n klassiset ominaisuudet ja synnynnäinen myopatia
p.E63_D69dup	Lievempiä oireita – lievempi kehitysvamma, vähemmän syömisongelmia ja pienempi kasvainten riski
p.K117R	Kasvonpiirteet ovat yleensä vähemmän karkeita
p.A146P	Kasvonpiirteet ovat yleensä vähemmän karkeita
p.A146T	Lievempiä oireita – vähäisiä iho- ja nivelvaurioita ja lievempi kasvun rajoitus. Mikrokefaliaa ja harvaa, ohuita hiuksia on myös raportoitu.
p.A146V	Kasvonpiirteet ovat yleensä vähemmän karkeita

KUVA 1 Kuvat henkilöstä uros, jolla on yleisin heterotsygoottinen HRAS p.G12S missense mutaatio. Kuvat osoittavat klassinen Costello-oireyhtymä kraniofacial fenotyyppi. Tämä kuvio kuvaa hänen piirteidensä kehitystä syntymästä (a), 5 kuukauden ikään (b), puoleltoista vuoden ikäinen (c), neljä ja puolen vuoden iässä (d), 15 vuotta ikä (e) ja 23-vuotias (f) [Värikuvio on katsottavissa osoitteessa wileyonlinelibrary.com]



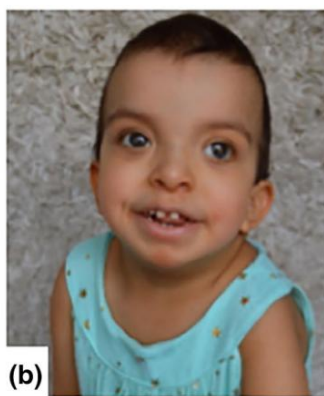
p.A146P (Chiu et al., 2016; Gripp et al., 2008; Kerr et al., 2006). HRAS p.A146T on yhdistetty lievempään esitykseen, joka on johtanut vähäinen ihon ja nivelten esiintyminen ja lievempi kasvun rajoitus. HRAS p.G60D liittyy yleisesti lievempään fenotyyppiin ja vanhempiin (Gripp et al., 2015), kun taas ainoa henkilö ilmoitti HRAS p.G60V kuoli lapsenkengissä (Gripp et al., 2017).

4 | SIKENNÄLLÄ LÖYDYNTÖT

CS:n syntymää edeltävää diagnoosia tulee harkita sikiöillä, joilla on lisääntynyt niskan läpikuultavuus (mukaan lukien kystinen hygrooma), polyhydramnion, ranteiden kynnäriluun poikkeama, hypertrofinen kardiomyopatia sinun tai sikiön takykardia (Lin et al., 2009; Quezada & Gripp, 2007;



(a)



(b)



(c)



(d)



(e)



(f)

KUVA 2 Kuvia yksilöistä, joilla on harvinaisempia HRAS-missense-mutaatioita. (a) 3-vuotias poika, jolla on heterotsygoottinen HRAS p.F156L missense-mutaatio. (b) 3-vuotias tyttö, jolla on heterotsygoottinen HRAS p.Q22K missense-mutaatio. (c) Kolmen ja puolen vuoden ikäinen poika, jolla on heterotsygoottinen HRAS p.G12A missense-mutaatio. (d) Viiden ja puolen vuoden ikäinen tyttö, jolla on heterotsygoottinen HRAS p.G12C missense-mutaatio. (e) 6-vuotias tyttö, jolla on heterotsygoottinen HRAS p.G13C missense-mutaatio. (f) 26-vuotias mies, jolla on heterotsygoottinen HRAS p.G13D missense-mutaatio [Värikuvaa voi katsoa osoitteessa wileyonlinelibrary.com]

Smith, Podraza ja Proud, 2009; Van den Bosch et al., 2002). polyhydramnionista on läsnä yli 70 % ja se voi liittyä vähentymiseen sikiön nieleminen (Lin et al., 2009; Myers ym., 2014; Smith ym., 2009; Van den Bosch ym., 2002). CS:ää sairastavat sikiöt ovat yleensä suuria raskauden aikana. ikä, joka eroaa menestymisen epäonnistumisesta ja havaittuista kasvuvuiveistä synnytyksen jälkeen (Lin et al., 2009; Quezada & Gripp, 2007; Smith et al., 2009; Van den Bosch et al., 2002). Sikiön takyarytmia on melko spesifinen CS:lle (Myers et al., 2014). Ennenaikainen synnytys on yleistä, kuten myös aikaisen synnytyksen tarve synnytys johtuen sikiön liikakasvusta, polyhydramnionista tai sikiön ahdistus (Lin et al., 2009; Piccione ym., 2009; Smith ym., 2009). Ultraäänilöydöksiä voivat olla makrokefalia, ventriculomegalia, lyhytaikaiset pitkät luut ja pyelectasia. Monet sikiön ominaisuudet ja synnytystä edeltävä Ultraäänilöydökset ovat päällekkäisiä CFC:n tai NS:n kanssa, mikä korostaa sen merkitystä molekyyli-testauksesta.

5 | SYDÄN-JA VERISUONITAUTI

Sydän- ja verisuonisairauksia esiintyy 85 %:lla henkilöistä, mukaan lukien hypertrofinen kardiomyopatia (HCM), synnynnäiset sydänvauriot (CHD), rytmihäiriöt ja/tai verenpainetauti. Sydän- ja verisuonisairaudet ovat merkittävien sairastuvuuden ja kuolleisuuden aiheuttajia ensimmäisinä elinvuosina (Gelb, Roberts ja Tartaglia, 2015; Lin et al., 2011). HCM:ää esiintyy noin 60 %:ssa, mikä muodostaa 75 % kardiiovaskulaarisista patologioista (Lin et al., 2011). Hypertrofia voi olla epäsymmetristä/ väliseinä tai samankeskistä, vasemmalla kammiolla tai

kaksikammiohäiriö (Lin et al., 2011). Kliininen kulku vaihtelee harvinainen vakava vastasyntyneiden tappava muoto, tyypilliseen lievästä kohtalaiseen muotoon HCM:stä enemmistöissä (Burkitt-Wright et al., 2012; Lorenz et al., 2012). Vaikka pitkäaikaisia luonnollisia tietoja on vielä kerättävä, 146 potilaan seuranta, joiden ikä vaihteli 1 kuukaudesta 40 vuoteen (vain 13 henkilöä yli 18 vuotta), osoittaa, että monilla oli krooninen tai progressiivinen hypertrofia (37 %), neljänneksellä oli vakaa sairaus ja murto-osalla (14 %) paransi tai jopa erosi (Lin et al., 2011).

Sepelvaltimotauti tunnustetaan 45 %:lla yksilöistä (Lin et al., 2011). Pul-Monaariläppästenoosi (PVS) on yleisin sepelvaltimotauti (15–20 %) ja siihen voi liittyä subvalvar ja supraalvar keuhko ahtauma ja kaksikammioinen oikea kammiot. Useimmilla potilailla PVS:n yhteydessä lievä tai kohtalainen tukos ei vaadi toimenpiteitä. Eteisväliseinävauriot (ASD) ovat harvinaisia (5–7 %). Muut harvoin vikoja ovat kammioväliseinävaurio, mitraaliläppän poikkeavuudet, aortan paksuuntuminen tai ahtauma, kaksikulmainen aorttaläppä, koarktatio aortta, avoin valtimotiehye ja aortan juuren laajentuminen. Cororuumiinavausnäyhteissä on raportoitu valtimopoikkeavuuksia, esiintyy ennenaikaisena sepelvaltimotautina ja sepelvaltimon fibromuskulaarisena dysplasia (Kerr et al., 2006; Lin et al., 2011).

Eteisen rytmihäiriöt ovat hyvin yleisiä CS:ssä, niitä esiintyy yli 50 %:lla, ja niitä luonnehditaan tyypillisesti ei-reentrantiksi eteistakykardioksi (NRAT), Kohdunulkoinen eteistakyardia, multifokaalinen tai kaaottinen eteistakyardia (Levin et al., 2018; Lin et al., 2011). Nonreentrant eteistakyardiat ovat usein Diagnoosi ensimmäisenä elinvuotena ja ovat vakaita tai paranevat 70 %:lla.

Myöhemmin alkavia eteisrytmihäiriöitä, nimittäin eteisvärinää ja lepatusta, on raportoitu, kun taas kammiorytmihäiriöt näyttävät olevan harvinaisia.

Sydän- ja verisuonitautien suuren esiintyvyyden vuoksi kiireellinen lasten kardiologian konsultaatio on aiheellista CS-diagnoosin yhteydessä. Arviointi sisältää kaikukardiografian (ECHO), elektrokardiografian (EKG) ja jatkuvan telemetrian tai Holter-monitoroinnin. HCM ja NRAT:t ovat todennäköisimmin lapsenkengissä, joten säännöllinen seurantalance kahden ensimmäisen elinvuoden aikana on sopiva. Uudelleenarviointi aikaisin lapsuuden sanelevat poikkeavuudet, joiden välit määräytyvät iän mukaan ilman sydän- ja verisuonitautia (taulukko 1). Kohdella HCM sisältää lääketieteellisiä hoitoja sydämen sykkeen ja ulosvirtauksen tukkeuman vähentämiseksi julkaistujen ohjeiden mukaisesti (Gersh et al., 2011). Vaikea ulosvirtaustukos on hoidettu väliseinällä myektomia. Perinteinen rytmihäiriön vastainen NRAT-hoito on tehokas useimmille potilaille (Bradley, Fischbach, Law, Serwer ja Dick 2nd., 2001; Salerno, Kertesz, Friedman ja Fenrich, 2004). Sepelvaltimotautien kirurginen korjaus on harvoin tarpeellista. Vähän tiedetään onko HCM ja muut sydänsairaus voi kehittyä vanhemmalla iällä. Kaikki henkilöt, joilla on CS, jopa niille, joilla on aiemmin ollut normaali ECHO tai se Sepel- ja verisuonitautien kirurginen korjaus pikkulapsina, tulisi tehdä ajoittain uokardiologin diacini uudelleenarviointi. Hypertensio (Estep et al., 2006; Lin et al., 2011) ja äkillinen kuolema (oletettu sydän) ei ole harvinaista (Lin et al., 2011). Ottaen huomioon hankittujen ja etenevien kardiovaskulaaristen poikkeavuuksien riskin, HCM-seulonta ECHO ja EKG, varhainen sepelvaltimotauti, lipidopatia ja verenpainetauti ovat perusteltuja koko elämän ajan (Gersh et al., 2011). Lyhyt ja CS:n leikkauksen pitkän aikavälin tuloksia ei ole kuvattu, mutta suurempia rinnakkaisiin sairauksiin liittyvä leikkauksuolleisuus on otettava huomioon.

6 | NEUROLOGINEN LÖYDYNTÖ

Neurologiset löydökset ovat yleisiä ja sisältävät rakenteellisia ja toiminnallisia poikkeavuuksia. Keskushermoston rakenteelliset löydökset sisältävät absoluuttiset tai suhteellisen makrokefalia, kammioiden laajeneminen, ahtautumisen takaosassa kuoppa, joka voi olla tarpeeksi vakava täyttääkseen Chiari 1 -epämuodon kriteerit. ja harvoin Dandy-Walkerin epämuodostumia (Delrue, Chateil, Arveiler ja Lacombe, 2003; Gripp, Hopkins, Doyle ja Dobyns, 2010; Gripp & Lin, 2006; Gripp & Lin, 2012). Vaikka nämä havainnot voivat olla olemassa varhaisessa vaiheessa lapsena, ne voivat edistyä. Ruuhkaa takakuolassa on vähintään parjohtui luullisesta takakuopan hypoplasiasta normaalista taka- aivojen tilavuus (Calandrelli et al., 2015). Tyypillisen infantiliin yhdistelmä aivojen kasvua ja mahdollisesti HRAS-mutaatioiden aiheuttamaa liikakasvua pienentynyt pikkuaivokuopan koko ja muuttunut kallon muoto altistavat pikkuaivojen nielurisatyrä, joka ilmenee vakavana Chiari 1 -epämuodostuksena (Calandrelli et al., 2015; Paquin, Hordo, Kaplan ja Miller, 2009). Ruuhkaa takakuoppaan ja pikkuaivojen nielurisatyrä- foramen magnumin kautta voi haitata pikkuaivojen selkäydinnestettä virtaus, mikä myötävaikuttaa kammioiden suurenemiseen ja syringomyelia-muodostukseen. Syringomyelia voi aiheuttaa ääreishermoston oireita, kuten heikkoudena, kipuna tai epänormaalina tuntemuksena. Kiinnitetty johto on mukavampi kuin kirjallisuudessa näkyy, ja sitä tulisi epäillä kaikessa

yksilöitä (Gripp et al., 2010). Tällä hetkellä on epäselvää, onko etenevä Chiari I -epämuodostuma, syringomyelia tai kiinnitetty johtin ja niiden hermo- loogiset seuraukset edistävät skolioosin kehittymistä, opmentaalinen lonkan dysplasia, kireät lonkkajänteet ja käsi tai jalka asennon poikkeavuuksia. Kouristuskohtauksia esiintyy yleisemmin (Kerr et al., 2006) ja niitä käsitellään kuten yleistä väestöä. Ei erityistä Kohtausten alkamistyyppi tai ikä on vallitseva. Hyp-riskin vuoksi erinsulineeminen hypoglykemia nuorilla vauvoilla (Gripp et al., 2015) tai kasvuhormonin puutteeseen liittyvä hypoglykemia vanhemmilla yksilöillä (Gripp, Scott Jr., Nicholson ja Figueroa, 2000), uudet kohtaukset tulee suorittaa hypoglykemian arviointi.

CS:n neurologinen hoito on elinikäistä, ja neurologian hoitoon saattaminen on tärkeää diagnoosin yhteydessä (taulukko 1). Sarjakliinissä kokeissa on keskityttävä kävelyhäiriöihin, mukaan lukien varpaissa käveleminen, jännerefleksiä ja muut hitaasti etenevän sydänsairauden merkkejä. Kun Chiari I epämuodostuma tai syringomyelia on oireellinen tai etenee merkittävästi kuvantamistutkimuksissa, neurokirurginen konsultaatio on aiheellinen. Tämä johtaa usein posterior fossa dekompressio ja joskus toistuva dekompressio (Gripp et al., 2010). Kiinnitetty johtoa varten, alaselän kuvantaminen on indikoitu diagnoosin yhteydessä tai 1 vuoden iässä. Koska kytketty johto on on vaikea tunnistaa varmasti kuvantamistutkimuksissa, korkea indeksi epäilyksen tulee säilyä ja oireellisten henkilöiden pitäisi olla kuvattu uudelleen. Alustavat tiedot viittaavat siihen, että monilla CS-potilailla voi olla kuusi lannenikamaa, ja siksi on tärkeää laskea selkärangan taso kohdunkaulan selkärangasta alas varmistaaksesi asianmukaisesti konuksen taso.

7 | NEUROKOGNITIIVINEN TOIMINTO

Kehitysvamma esiintyy noin 80 %:lla CS-potilaista (Axelrad et al., 2009; Axelrad, Schwartz, Katzenstein, Hopkins ja Gripp, 2011; Cesarini et al., 2009). Suurin osa kuuluu lievästä keskivaikeaan, noin joka viides osoittaa vakavampaa vajaatoimintaa, ja yksi in 10 näyttää alhaisen keskimääräisen suorituskyvyn. Sanaton neste päättely on suhteellinen vahvuus, sillä noin 20 % yksilöistä kaatuu matalalla keskiarvoalueella, kun taas sanallinen päättely ja visuaalinen-tilallinen taidot ovat suhteellisia heikkouksia. Alustavat todisteet viittaavat siihen, että yksilöillä, joilla on p.G13C-missense-mutaatio, on parempi kognitiivinen ja adaptiivinen toiminta (Axelrad et al., 2009, 2011; Gripp, Stabley, et al., 2011).

Useimmat CS-potilaat osoittavat puheen/kielen viivettä ensimmäiset sanat esiintyvät yleensä ensimmäisen ja toisen vuoden välillä elämästä (Gripp, Stabley, et al., 2011). Puhe alkaa usein samaan aikaan varhaisten ruokinta-ongelmien ratkaisemisen ja suun sietämisen kanssa syötteet (Gripp & Lin, 2012). Puhe/motorinen vajaatoiminta jatkuu (White et al., 2005), vaikka suurin osa ihmisistä pystyy puhumaan täysiä lauseita aikuisikään mennessä (Hopkins et al., 2010) ja jotkut henkilöt oppivat menestyksekkäästi viittomakielen (White et al., 2005). Standardoidut arvioinnit paljastavat yleiset kielitaidot lievästä kohtalaiseen vammaisuuteen (Axelrad et al., 2009; Schwartz et al., 2013), vaikka toiminnallinen kielen ymmärtäminen voi olla parempi tutussa ympäristössä. Ilmaisuvoimainen kieli on

tyypillisesti huonompi kuin kielen ymmärtäminen, todennäköisesti puheen vuoksi ja/tai artikulaatiovaikeudet. Sanaston kehitys voi nopeutua erota hieman murrosiässä tai varhaisessa aikuisiässä.

Huomion neuropsykologinen arviointi on haastavaa, sillä mm. osallistujilla on ollut vaikeuksia ymmärtää tehtävän ohjeita. Vanhempi Raportti osoittaa, että noin kolmanneksella CS-potilaista on keskittymisongelmia (Alfieri et al., 2014), vaikka huomio on luultavasti yhteistä. kokonaiskehityksen mukaan. Verbaalinen muistomuisti on yleensä lievää kohtalaiseen vammaisuuteen (Axelrad et al., 2009; Dileone et al., 2010; Schwartz et al., 2013). Sitä vastoin sanallinen Tunnistusmuisti näyttää olevan suurelta osin säästellyt, ja se on alhaisella keskiarvolla keskiarvoon (Schwartz et al., 2013). Muisti kerronnalliselle tiedolle vähemmän strukturoidulle tiedolle on kehitetty paremmin kuin muisti. kuten sanaluettelot. Visuaalinen-tilamuisti vaihtelee lievästä vakava vamma (Axelrad et al., 2009; Axelrad, Nicholson, Stabley, Sol-Church, & Gripp, 2007; Dileone et al., 2010). Visuaaliset-motoriset kyvyt näyttää olevan suhteellinen heikkous. Hienomotoriset puutteet ovat ominaisia useimmat yksilöt ja niitä pahentavat käsien asennon poikkeavuudet ja liikerajoituksia.

Akateemiset kyvyt ovat yleensä varhaiskoulun tasolla. Standardoidun testauksen perusteella useimmat ihmiset saavuttavat perussanan luku- ja oikeinkirjoitustaidot päiväkodista toiselle luokalle tasolle, kun taas muutama etenee 4.–6. luokalle. Matemaattinen laskelma taidot putoavat yleensä päiväkodista kolmannelle luokalle. Lukeminen com-ennakointi ja sovelletut matematiikan ongelmanratkaisutaidot ovat yleensä heikompia hyvin kehittyneet (Schwartz et al., 2013).

Sopeutuva käyttäytyminen on yleensä oikeassa suhteessa älylliseen käyttäytymiseen toiminta. Sosiaaliset taidot kehittyvät yleensä paremmin, kun taas harjoittelu päivittäiset taidot ovat yleensä heikompia, mikä johtuu osittain ortopedisista sairauksista. kyky. Naisilla on yleensä paremmat sosiaaliset ja kommunikaatiotaidot, ja kohtalaisen paremmat päivittäiset taidot. Useimmat henkilöt, joilla on CS saavuttaa rajoitetun itsenäisyyden asteen aikuisena ja kykenee ruokkimaan, siivoamaan ja pukeutumaan mahdollisimman vähän apua (White et al., 2005), ja yli puolet voi etsiä Internetistä itse; kuitenkin, useimmat eivät pysty suorittamaan monimutkaisempia tehtäviä, kuten johtamista rahaa (Hopkins et al., 2010).

Useimmat CS-potilaat tarvitsevat erikoisohjelmoinnin koulussa, tyypillisesti elämäntaitojen harjoittelupaikalla (taulukko 1). Lapset Yhdysvalloissa tulee antaa kattava yksilöllinen koulutus suunnitelma. Opiamista voidaan helpottaa upottamalla sisältöä kertomukseen. mattoja, ja tietoa voidaan parhaiten arvioida käyttämällä monivalintamuotoja, jotka ovat parempia kuin avoimempia kysymyksiä. Lapset tulee lähettää puheen/kielen arviointiin, jotta puheterapian ja avustavan teknologian arvioinnin suositukset määrittää, voiko apuväline viestintälaite osoittautua hyödylliseksi. Apuvälineen tai kuvan käyttö Exchange Communication System auttaa lasten kehitystä vammaiset kommunikoivat (Ganz, Davis, Lund, Goodwyn ja Simpson, 2012). Lapsille, joilla on vakavampia puheongelmia, voidaan opettaa merkkiä Kieli. Motorisen vajaatoiminnan vuoksi henkilöt tulee ohjata terapeuttista ja fysioterapiaa sekä koulussa perehdyttämistä ja liikkuvaa terapiaa. arviointi olisi myös saatettava päätökseen.

8 | SOSIAALINEN, EMOTIONAALINEN JA KÄYTTÄYTYMISTOIMINTO

Imeväisiä ja taaperoita, joilla on CS, on kuvattu tyypillisiksi vetäytyneet, ärtyvä ja yliherkkä kosketukselle, mikä voi olla johtuu taustalla olevasta ruokinnasta ja lääketieteellisistä komplikaatioista (Galéra et al., 2006; Gripp et al., 2010; Kawame et al., 2003). Varhainen ruokintaero sekä ärtyneisyys että ärtyisyys vähenevät ajan myötä (White et al., 2005). Monilla alle 4-vuotiailla lapsilla on myös kohonneita autismikirjon häiriön oireita (Adviento et al., 2014), vaikka se on epäselvää, voivatko vanhemmat lapset nousta esiin autistisen kaltaisesta esityksestä (Schwartz et al., 2017; Young, Perati, Weiss ja Rauen, 2018). Sisään Myöhemmin lapsuudessa ja nuoruudessa sosiaaliset taidot nousevat sukulaisena vahvuus, erityisesti naisten keskuudessa. Yksilöillä on erillinen henkilö - ikäprofiili, mukaan lukien miellyttävyyden ja huumorintaju (Bizaoui, Gage, Brar, Rauen ja Weiss, 2018) ja niitä kuvataan usein seurallinen ja ystävällinen (Gripp & Lin, 2012).

Henkilöt, joilla on CS kokeneet kohonneita sisäistämisasteita ongelmia, mukaan lukien eroahdistus ja kouluahdistus (Axelrad et al., 2011; Galéra et al., 2006; Kawame et al., 2003). Nämä oireet tomit ovat yleensä yleisimpiä miehillä ja henkilöillä, joilla on huonompi kyvyttömyyttä, mikä viittaa siihen, että he kokevat koulun stressaavan. Ahdistus tulee arvioida kouluikäisillä lapsilla. Lapset voivat vastata hyvin perhepohjaiseen puuttumiseen ahdistukseen painottaen altistusterapiaa. Vanhemmat voivat myös hyötyä tuesta, koska heillä on a lääketieteellisesti monimutkainen lapsi voi olla stressaavaa.

Noin puolella ihmisistä on lieviä käyttäytymisongelmia, kuten raivo-kohtauksia ja tottelemattomuutta (Axelrad et al., 2009), vaikka Normatiivisiin näytteisiin verrattuna käyttäytymisongelmia on suhteellisen vähän raportoitu (Alfieri et al., 2014; Axelrad, Glidden, Nicholson ja Gripp, 2004). CS-aikuisilla vanhemmat ilmoittivat, että elämäntaatu liittyy käänteisesti lääketieteellisiin ongelmiin (Hopkins et al., 2010).

9 | ENDOKRINOLOGISET LÖYDÖKSET

CS:ssä yleisiä endokrinopatioita ovat vastasyntyneen hyperinsulinismi, hypoglykemia, kasvuhormonin (GH) puutos ja ongelmat murrosikä. Vastasyntyneillä ja imeväisillä on suuri riski saada hypoglykemia ja tulee seuloa heti syntymän jälkeen ja jatkuvan lääkityksen aikana kallonhoitoa ensimmäisenä vuonna. Verensokeritason tulisi olla alle 70 mg/dl käsitellä Pediatric Endocrine Society:n suositusten mukaisesti. (Thornton et al., 2015) ja verensokeri on yhtä suuri tai pienempi kuin 50 mg/dl:lla pitäisi olla diagnostinen näyte (glukoosi, kasvuhormoni, insuliini, kortisoli, beeta-hydroksibutyratti), joka saatiin tuolloin määrittelemään matalan verensokerin etiologia ohjaamaan hoitoa. Vastasyntyneiden hyperinsulinismi (Alexander et al., 2005; Sheffield et al., 2015), GH-puutos (Gregersen & Viljoen, 2004; Stein, Legault, Daneman, Weksberg, & Hamilton, 2004), ja myöhäinen dumping-oireyhtymä, joka johtuu gastrostomiasta ja fundoplikaatio voi aiheuttaa tai edistää hypoglykemiaa (Calabria, Gallagher, Simmons, Blinman ja De León, 2011), joista jokainen vaatii erityinen lääketieteellinen hallinta. Imeväiset tai nuoret yksilöt usein ennen lähetetty alhaisella seerumin glukoosipitoisuudella GH-puutoksen ja oireiden vuoksi

sisältää pyörtymistä tai kouristuskohtauksia. GH-puutoksen ilmaantuvuus epänormaalin kasvuhormonistimulaatiotestin tuloksen mukaan voi olla jopa 30 % (Estep et al., 2006; Gripp et al., 2010; julkaisematon data).

Viivästynyt tai epäsäännöllinen murrosikä voi johtua suhteesta kehon rasvavarastojen ja murrosiän alkamisen välillä. Yksilö-CS-potilailla on tyypillisesti alhainen kehon rasvamassa ja viivästynyt murrosikä (White et al., 2005). Nykyiset lasten endokriinisen yhteiskunnan ohjeet naiset ilman toissijaisten sukupuolimainaisuuksien kehittymistä 14-vuotiaille ja miehille, joilla ei ole kehittynyt toissijaisia sukupuolimainaisuuksia 15-vuotiaaksi mennessä, tulee arvioida hypogonadismien syiden varalta, kuten kuten gonadotropiinin puutos tai sukurauhasten vajaatoiminta. Ennen aikaista murrosikää on myös kuvattu (Kerr et al., 2006). Sen etiologian tulee olla erilainen murrosiän keskussignaalin varhaisen nousun välillä (varhainen gonadotropiinin nousu) tai sukupuolirauhasen itsenäistä toimintaa tuottavan sukupuolirauhasen toiminnan tai muu kasvain. Erilaisia hormoneja tuottavia kasvaimia, kuten fokaalinen hyperinsulinismi (Dickson et al., 2004; Gripp et al., 2016) ja lisäkilpirauhasen adenooma (Cakir, Arici, Tacoy ja Karayalcin, 2004), on esiintynyt.

GH-puutoksen arviointi sisältää insuliinin kasvutekijän (IGF) tason mittaamisen ja sen jälkeen GH-stimulaatiotestin (taulukko 1). Kun GH-puutos on diagnosoitu, mutta ennen hoitoa GH:n kanssa on aloitettu, perusteellinen sydämen arviointi tulee suorittaa. Potilaita tulee seurata kuuden kuukauden välein ensimmäisen kasvuvuoden aikana korvaaminen hypertrofisen kardiomyopatian kehittymiselle. Yksilö-GH:lla hoidettujen tulee noudattaa olemassa olevia rbdomyosarkooman seurantaohjeita (Gripp et al., 2002), koska kasvuhormoni on mitogeneeni, joka voi vaikuttaa neoplastisten solujen kasvunopeuteen. Maali GH-korvaus on hypoglykeemisten jaksojen ehkäisy ja anekdoottisesti raportoitu lihasten sävyn ja voiman lisääntyminen sen sijaan lisääntynyt korkeuden kasvu. Mitään systemaattisesti saatuja tulostietoja ei ole käytettävissä GH-korvauksen hyödyn dokumentoimiseksi.

Varhaisvaiheen hyperinsulinismien hoitoon voi kuulua diatsoksidia ja sydämen tilan tarkka seuranta. Asianmukainen hoito murrosikäisille Tal-ongelmat riippuvat potilaan pituudesta ja luuston iästä sekä aloitusvaiheesta sukupuolisteroidien vaihtoa voidaan lykätä lopullisen pituuden lisäämiseksi. Luun mineraalitiheys on tutkittava potilailla, joilla on viivästys murrosiässä, ja jos se on alhainen, sitä voidaan hoitaa kalsiumilla, D-vitamiinilla, sukupuolisteroideilla korvaavia tai bisfosfonaatteja. Gonadotropiinia vapauttava hormoni sitten-nistejä voidaan käyttää keskeisiin ennen aikaisen murrosiän syihin ja kasvaimet saattavat vaatia leikkausta.

10 | GASTROENTEROLOGINEN LÖYDYNÖ

Vakavat ruokintaongelmat ja menestymisen epäonnistuminen ovat lähes yleisiä pienet lapset, joilla on CS. Ruokintavaikeuksia ovat imeminen ja nielemishäiriö, vaikea gastroesofageaalinen refluksi ja vastenmielisyys suun kautta. Heikko imemis- ja nielemishäiriöt ovat peräisin sikiöstä aikana ja jatkuu lapsuudessa. Vaikuttavia tekijöitä ovat macroglossia ja suun yliherkyys. Gastroesofageaalinen refluksitauti (GERD), johon liittyy laajaa oksentelua, ärtyneisyyttä ja unihäiriötä, on toistuva ja vammauttava ongelma (Kawame et al., 2003; Leoni et al., 2016). GERD:n ja nielemisvaikeuksien yhdistelmä edistää painonnon puute ja hengityselinten komplikaatiot, kuten tukehtuminen ja

aspiraatiokeuhkokuume. Suun vastenmielisyttä voivat laukaista negatiiviset ärsykkeet, kuten tukehtuminen, oksentelu, nenä-mahaletkun sijoittaminen ja aistiminen. ikäviä integraatiovaikeuksia. Huono yleinen kunto sydän- ja CS:n keuhkooireet sekä yleistynyt hypotonia voivat vaikuttaa huonoon suun kautta tapahtuvaan saantiin (Digilio et al., 2008; Lo et al., 2008; Myers et al., 2014). Pylorinen ahtauma on suhteellisen yleinen (5/58 tuumaa Gripp et al., 2008; 1/3 julkaisussa Digilio et al., 2008), ja sitä tulisi harkita 2–4 kuukauden ikäisillä imeväisillä, joilla on progressiivinen oksentelu. Yksilöillä voi esiintyä maha-suolikanavan motiliteettihäiriötä suoliston pseudo-tukos ja krooninen ummetus.

Laajasta hoidosta ja lisäruokinnasta huolimatta imeväiset voivat on ominaista aliravitsemukselta, joka voi peittää Tinktiiviset dysmorfiset piirteet, jolloin vältetään kliinisestä tunnistamisesta oireyhtymä (Chiu et al., 2016; Zampino et al., 2007). Yleensä ruokinta erilainen vaikeudet vähenevät ajan myötä ja useimmat lapset syövät suun kautta välillä ikä 2-4 vuotta. Huomattavaa on, että ensimmäiset hyväksyttävät maut ovat usein mausteisia ja vahvoja (Gripp & Lin, 2006). Useimmat teini-ikäiset ja aikuiset syövät itsenäisesti (Abe et al., 2012; Hopkins ym., 2009; White ym., 2005). Intian kielellä yksilöillä, joilla on HRAS p.G13C -mutaatio, voi olla ruokintaongelmia lievempiä ja kestoaltaan rajoitettuja (Gripp, Stabley et al., 2011).

Ruokintavaikeuksien hoito on monimutkaista ja vaatii a monitieteinen tiimi, johon kuuluu lastenlääkäri, gastroenterologi, ravitsemusterapeutti ja ruokintaterapeutti (taulukko 1). Konservatiiviset toimenpiteet, kuten asemointi, hypoallergeeninen tai sateutettu kaava, sekoitettu ruokavalio ja toistuva tai jatkuva ruokinta, ovat onnistuneet vain vähän. Hoito kanssa protonipumpun estäjät voivat olla arvokkaita. Prokineettisten aineiden pitäisi olla harkittava, jos epäillään maha-suolikanavan motiliteettihäiriötä. Kuitenkin, näillä lääkkeillä voi olla merkittäviä haittavaikutuksia, jotka voivat johtaa rytmihäiriö. Nielemistutkimukset, mukaan lukien joustava endoskopia ja lisää maha-suolikanavan kuvantaminen on usein indikoitu dysfagian, gastroesofageaalisen refluksen ja keuhkojen arvioinnissa ja hoidossa.

pyrkimys. Useimmat pikkulapset tarvitsevat nenämahaletkun tai peruktaamisen gastrostoman (Leoni et al., 2016). Sijoittaminen maha-pohjukais-suolen tai gastrojejunaalputki, jejunostomia tai fundoplikaatio voi olla tarpeen vakavan refluksen tai mahalaukun motiliteettihäiriön vuoksi (Lightdale & Gremse, 2013). Aikuisena alkava GERD voi liittyä Chiarin epämuodostumaan (Hopkins et al., 2010; White et al., 2005). Koska oksentelu on tunnistettu Chiarin epämuodostuman oire, GERD myös vanhemmilla henkilöillä ansaitsee neurologisen arvioinnin ja mahdollisesti aivojen MRI:n. CS-potilailla on lisääntynyt lepoenergiankulutus (Leoni et al., 2016) mitattu epäsuoralla kalorimetrialla, mikä todennäköisesti heijastaa lisääntymistä solujen perusaineenvaihdunta ja edistää menestymisen epäonnistumista huolimatta normaalista korkeaan päivittäiseen kalorien saantiin (Leoni et al., 2016). Normatiiviset kasvukaaviot sairaanhoitoa saaville CS-henkilöille on julkaistu (Sammon et al., 2012).

11 | HENGITYSTEET JA OTOLARYNGOLOGISET LÖYDÖKSET

Monimutkaisia keuhkojen ja hengitysteiden samanaikaisia sairauksia esiintyy merkittävässä määrin. ei vastasyntyneiden ja imeväisten osuus CS (Gomez-Ospina et al., 2016; Myers et al., 2014), ja ovat yleisempiä ja vakavampia

kuin koko väestössä, jopa ennenaikaisuuden vuoksi.

Ylempien ja alempien hengitysteiden poikkeavuudet sekä hengitysteiden poikkeavuudet esiintyy keuhkojen parenkyymiä, kuten kroonista keuhkosairautta. Lapsena ja varhaislapsuus, ylimääräinen nenäkudus, suhteellinen makroglossia, laryngomalasia, hypofaryngeaalisen seinämän romahdus tai epäspesifiset hengitystiet tukkeuma voi vaatia epiglottoplastiaa tai trakeostomiaa.

Anekdoottisesti liman tuotanto lisääntyy ja voi vaikeuttaa hengityselimiä. hypotoniasta ja nielemishäiriöstä johtuvat kiertohäiriöt, jotka rajoittavat liman poistumista hengitysteistä. Chiari I epämuodostuma voi johtaa dysfagia ja sentraalinen uniapnea. Trakeobronkomalacia, krooninen lapsen keuhkosairaus ja usein toistuvia hengitystieinfektioita parantaa ikääntymiseen liittyvää kasvua ja kehitystä. Muut ongelmat voi ilmaantua, mukaan lukien adenoidin ja nielurisoiden liikakasvu. Nenän papillomat ovat yleisiä vanhemmilla yksilöillä ja saattavat vaatia poistamista.

Obstruktiivinen tai sentraalinen uniapnea (Della Marca et al., 2006), meneillään oleva parenkymaalinen keuhkovaurio tai sydän-keuhkosairauden kehittyminen vaativat varhaista tunnistamista ja hoitoa (Gomez-Ospina et al., 2016).

Keuhkojen arviointi ja hoito on yksilöllistä, mutta yleisiin kokeisiin voivat kuulua rintakehän ja hengitysteiden kuvantaminen, joustava (dynaaminen) ja jäykkä (staattinen) laryngoskooppi ja bronkoskopia sekä polysomnografia (taulukko 1). Rintakehän ja hengitysteiden kuvantaminen voi tarjota keuhkojen parenkyymän ottaminen ja hengitysteiden ahtautumisen arvioiminen tai trakeobronkomalasia. Hengitysteiden endoskopia vahvistaa läsnäolon tai tietyn kiinteän hengitystieaurion, kuten subglottisen stenoosin, tai dynaamisen hengitysteiden ylä- tai alahengitysteiden ongelman, kuten hengitysteiden puuttuminen pehmenys. Polysomnografia arvioi hengityksen hallintaa ja vahvistaa unihäiriöisen hengityshäiriön olemassaoloa tai puuttumista. Lisätiedot kuvantaminen voi sisältää CT-skannauksen tarkemman arvioinnin saamiseksi keuhkojen parenkyymän ja IV-kontrastilla yksityiskohtaisempi keuhkojen verenkierron arviointi. Apua anestesia-suunnitelmassa ja on keuhkokonsultin tärkeä rooli. Yhteistyöllinen, monialainen lähestymistapa on edullinen, ja siihen sisältyy asiantuntemusta ja keuhkolääkärin ja otolaryngologin taidot. Potentiaalinen arviointi kardiopulmonaaliset yhteisvaikutukset, erityisesti potilailla, joilla on synnynnäinen sydänsairauksien hoitoon ja turvallisen ja tehokkaan ruokinnan ja ravitsemuksen varmistamiseen. suunnitelma saattaa edellyttää kardiologian, gastroenterologian, puheterapiaa ja ravitsemusasiantuntijat.

12 | HAMMASTAISET JA SUUN LÖYDÖKSET

Hammas- ja suuongelmat CS:ssä ovat ehkä vakavimpia kaikista RASopatit. CS-potilailla on suullisia tapoja, mukaan lukien toinen kielen työntö, avoimen suun asento ja liialliset hampaat jauhaminen/bruksismi, mikä johtaa etummaiseen avoimeen puretaan, jossa on takaosa ristipuretaan (Goodwin et al., 2014). Yksilöillä on merkittävästi lisääntynyt luokan III epäpuhtauksien ilmaantuvuus (37 %), jolloin yläleuan laryn ensimmäinen poskihampas on sijoitettu alaleuan ensimmäisen poskihampaan taakse (Goodwin, Oberoi et al., 2014). Suurimmalla osalla on kapea, korkea-kaareva kitaleuan ja takaleuan paksuuntuminen ja anterior mandibulaarinen alveolaarinen harjanne. Puutteelliset pursotukset ja kitakäsi ongelmat voivat edistää obstruktiivista uniapneaa. Lento liikakasvu on yleistä mon (Hart et al., 2002). Suurin osa (93 %) on viivästynyt hampaiden kehityksessä

viivästyneen purkauksen kanssa. Niissä ei yleensä esiinny lisääntynyttä hampaiden tukkeutumista, hypodontiaa, ylimääräisiä hampaita tai epänormaalia hampaiden morfologiaa. Microdontiaa on raportoitu harvoin (Takahashi & Ohashi, 2013). Lähes kaikilla CS-potilailla on emalivika

ominaista demineralisoidut valkoiset fokaaliset ja juovaiset vauriot johtuen patologisesta kulumisesta, joka johtuu lisääntyneestä hankausalltiudesta ja karies (Goodwin et al., 2014; Goodwin, Oberoi, et al., 2014).

Lääketeollinen hoito sisältää säännölliset hammaslääkärintarkastukset yleislääkärin kanssa tai lastenhammaslääkäri (taulukko 1). Ei ole harvinaista, että CS-henkilöt tarvitsevat anestesiaa hammaslääkärinkäynnillä. Eryistä huomiota kiinnitetään suuhygienian tärkeä, koska ienten liikakasvu vaikeuttaa puhdistamista ja emalin hypoplasia lisää kariesalltiutta. Lisääntynyt fluori hoito voi vähentää kariesta. Bruksismin mukautettu suusuoja voidaan harkita. Ennakoivan ohjauksen tulee sisältää mahdollisuus viivästynyt hampaiden kehittyminen ja purkautuminen. Varhainen viittaus an oikomislääkärinä suositellaan, erityisesti luokan III epäpuhtauksien vuoksi.

13 | TUKI- JA LIKKUSTON LÖYDÖKSET

Tuki- ja liikuntaelinten löydökset ovat yleisiä, ja niihin kuuluvat skolioosi, rintakehä poikkeavuudet, osteopenia/osteoporoosi, lonkan dysplasia/subluksaatio, huimaus cal talus, kireät akillesjänteet, suuret ja pienet nivelkontraaktuurit, ranteiden kyynärluun poikkeama, hypotonia, niveltien löysyys ja lihasheikkous (Detweiler, Thacker, Hopkins, Conway ja Gripp, 2013; Reinker, Stevenson, & Tsung, 2011; Stevenson & Yang, 2011; Yassir, Grottkau ja Goldberg, 2003). Luun mineraalitiheys on alentunut on raportoitu useissa RASopatioissa ja on yleinen CS:ssä (Detweiler ym., 2013; Leoni et al., 2014; Stevenson ym., 2011; White et al., 2005). Osteopeniaa voi esiintyä ja yksilöitä saattaa esiintyä olla oireenmukainen (White et al., 2005). Osteoporoosista johtuvien murtumien vaikutusta CS:ssä ei kuitenkaan ole hyvin selvitetty. D-vitamiinin puutos on dokumentoitu eurooppalaisissa ryhmissä (Leoni et al., 2014).

Skolioosia ja kyfoosia on raportoitu 17–63 %:lla yksilöitä, joilla on CS (Detweiler et al., 2013; Reinker et al., 2011; Stevenson & Yang, 2011; Yassir et al., 2003). Skolioosi voi olla vakava ja progressiivinen. Pectus-poikkeavuudet ovat yleisiä (6–30 %), mutta vaativat harvoin toimenpiteitä (Detweiler ym., 2013; Yassir ym., 2003). Selkärangan normaalin sagittaalisen profiilin kääntyminen rintakehän lordoosin ja lannerangan kyfoosin kanssa voidaan havaita (Detweiler et al., 2013).

Lonkadysplasiaa esiintyy 17–45 %:lla ja sitä voidaan havaita varhain lapsenkengissä tai lapsuudessa ja nuoruudessa (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2013). 2003). Oletuksena on, että varhain lonkan dysplasia on yleensä kahdenvälinen ja todennäköisesti hypotoniasta ja nivelsiteiden löysyydestä. Lonkan dysplasia voidaan tunnistaa rutiinintarkastuksessa, ja sen pitäisi saada lähete ortopedille. Lonkan myöhäinen dysplasia lapsuuden/nuoruuden aikana on lähes aina yksipuolinen ja on huonosti ymmärretty ilmiö CS:ssä (Detweiler et al., 2013). Nämä henkilöt voivat pahentua kävely, lonkkakipu tai raajan pituusero. Kirurginen rekonstruktio on usein tarvitaan ja voi olla haastavaa. Lonkan koukistuskontraaktuurit voivat olla havaittu ilman samanaikaista lonkan dysplasiaa (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003).

Raajoja kuvataan usein ohuiksi ja niiltä puuttuu lihaksisto. Lihاسبiopsioiden poikkeavuudet viittaavat taustalla olevaan myopatiaan (Tidyman, Lee, & Rauen, 2011; van der Burgt et al., 2007) in vitro biokemian kanssa cal tutkimukset, jotka osoittavat, että CS-mutaatiot häiritsevät luuston säätelyä myogeneesi, joka tarjoaa lisätodisteita siitä, että yksilöillä, joilla on CS luontainen myopatia (Tidyman et al., 2011). Melkein kolme neljäsosaa sinulla on akillesjänteen supistuksia, jotka ilmenevät yleensä varpaan kävelemisenä (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003). Synnynnäinen pystysuora talus (17–28 % henkilöistä) havaitaan syntymän yhteydessä tai pian sen jälkeen. Toinen jalka epämuodostumia, kuten talipes equinovarus (2 %) tai pes planus (53 %). Progressiiviset yksipuoliset jalan poikkeavuudet, erityisesti lapsuudessa, voivat osoittavat kytkettyä johtoa, ja se tulee tutkia asianmukaisesti. Olkapäähän ja kyynärpäähän kontraktuureja esiintyy 65 %:lla ja 55 %:lla ihmisistä, vastaavasti (Detweiler et al., 2013). Kyynärpäähän taivutuksen lisäksi ranteessa voi esiintyä kyynärluun poikkeamaa (63 %). Säteiläinen pää subluksaatiota tai sijoittamenoa kyynärpäässä voi esiintyä. Ranne-käsi epämuodostumat ovat tyypillisiä ja sisältävät lyhyitä, leveitä hyperveniviä numerot sekä kyynärluun poikkeama. Kädensijan heikkous on yleistä ja voi osittain johtua käden ja ranteen asennosta, vaikka luontaista lihasheikkoutta on raportoitu muissa RASopatioissa (Stevenson ym., 2012).

Lähte ortopediaan ja fysioterapiaan vähintään peruslinjan arviointi on tarkoitettu kaikille henkilöille, joilla on CS (taulukko 1). Radio-kaaviot ovat diagnostisia lonkkadysplasialle ja tällaisissa tapauksissa lähetettä Ortopedia on tarkoitettu, koska on suuri todennäköisyys, että tarvitaan leikkausta väliintuloa. Jokaisella lääkärikäynnillä yksilöt tulee arvioida skolioosi Aadamien eteenpäin taivutustestillä (Adams, 1865). Viittaava osoitteeseen ortopedia tarvittaessa skolioosin asianmukaista hoitoa varten. Sisään yleistä, nopeaa skolioosin etenemistä voidaan havaita henkilöillä, joilla on keskushermoston osallistuminen. Koska keskushermosto löydökset, kuten Chiari I -epämuodostuma, syringomyelia ja sidottu johto ovat yleisiä, koko selkärangan magneettikuvausta tulee harkita yksittäisillä potilailla, joilla on skolioosi, erityisesti nopeasti etenevä.

Jos murtoja esiintyy, kaksoisenergiaröntgenabsorptiometriä tulee varmistaa. mutta CS-henkilöiden pieni koko on otettava huomioon tuloksia tulkittaessa. D-vitamiinilisä voi olla tarvitaan riittävän seerumin 25-hydroksi-D-vitamiinipitoisuuden ylläpitämiseen. Ortopedi auttaa arvioimaan toistuvaa niveltä poikkeavuuksia. Akillesjänteen kireyden hoito on usein yhdistelmähoitoa. fysioterapiaa ja lasta, vaikka botulinimitoksiini-injektio on kokeiltu anekdoottisesti. Leikkaus voi olla tarpeen, jos se on kestä näitä hoitoja. Akillesjänteen kireyden toistuminen saattaa olla havaittavissa ja saattaa vaatia uusintaleikkausta. Nivelsupistuksia varten, kannustamalla oikeaan asentoon ja venyttelyyn sekä pään päällä tapahtuvaan toimintaan siteistä voi olla hyötyä. Työ- ja fysioterapia voi olla tarvitaan venyttelyyn ja jäykistykseen jo varhaisessa iässä.

14 | SUKU-URSIEN LÖYDÖKSET

Prenataalisesti munuaispoikkeavuuksia esiintyy jopa 83 %:lla sikiöistä, joilla on CS ja Ekogeeniset munuaiset sekä laajentunut munuaislantio ja pyelectasia (Lorenz ym., 2012; Myers et al., 2014). Dokumentoitu postnataalinen munuainen

poikkeavuuksia ovat kaikuivat munuaiset, kohdunulkoiset munuaiset, suurentuneet munuaiset, laajentunut munuaislantio/pyelectasia/hydronephroosi ja munuaisten keruujärjestelmän poikkeavuudet (Dickson et al., 2004; Digilio et al., 2008; Gripp et al., 2012; Lin et al., 2009; Lo et al., 2008; Lorenz et al., 2012). Munuaiset voivat esiintyä lapsilla ja aikuisilla (Assadi et al., 1999; Gripp, Stabley, et al., 2006; Sol-Church et al., 2009) ja virtsarakon kivi on dokumentoitu (Assadi et al., 1999). Muita sukuelinten poikkeavuuksia ovat kryptorkidiismi, kuten havaittu muissa RASopatioissa, hydroceleassa, nivustyryssä, hypoplastisessa häpyhuulet tai näkyvät häpyhuulet (Cakir et al., 2004; Digilio et al., 2008; Gripp, Stabley et al., 2011; Hennekam, 2003; Smith et al., 2009) ja ane-kolariraportit virtsarakon divertikuloista. Virtsarakon papilloomat ja siirtymävaiheet virtsarakon solusyöpä voi syntyä myöhäisestä lapsuudesta aikuisuuteen, Katso seulontasuositukset Hematologia/Onkologia-osiosta. Munuaiset ultraääntä tulee harkita diagnoosin yhteydessä asianmukaisen seurannan kanssa tarvittaessa urologian kanssa (taulukko 1).

15 | SILMÄLÖYDÖKSET

Suurimmalla osalla CS-potilaista on silmälöydöksiä ja näköongelmia strabismus, nystagmus ja taittovirheet, kuten likinäköisyys, hyperopia ja astigmatismi (Estep et al., 2006; Gripp, Lin, et al., 2006). Jonkin sisällä poikkileikkaustutkimuksessa suurin osa tarvitsi korjaavia linssejä taittokykyyn likinäköisyys on yleisin (Shankar & Rauen, 2009). Enemmän kuin 50 %:lla oli karsastusta, syvyyden havaitsemisen puutetta ja heikentynyttä näöntarkkuutta. Valonarkuus, johon liittyy kirkkaan auringonvalon välttäminen, on raportoitu useissa tapauksissa yksilöistä. Ptoosi on yleistä monilla, joilla on kompensoiva pää postamaista. Monille henkilöille tehdään strabismuskorjausleikkaus varhaislapsuudessa tai varhaislapsuudessa, jolloin eksotropia on yleisempää. Nystagmus on esiintynyt henkilöillä, joilla ei ole näköhermoa tai verkkokalvoa ongelmia ja voivat heikentää iän myötä. Amblyopia on yleinen löydös (Shankar & Rauen, 2009). Kahdella yksilöllä oli keratokonus (Costello, 1996; Gripp & Demmer 2013). Takaosan segmenttilöydökset sisältävät optiikan hermomuutoksia hypoplastisista optisista levyistä pieniin mutta normaaleihin näkyvät optiset levyt, vinot ja epäsäännölliset optisten levyjen marginaalit ja papillaarinen pigmentaatio ja surkastuminen. Verkkokalvon dystrofiaa esiintyi kahdella yksilöllä (Pierpont, Richards, Engel, Mendelsohn ja Summers, 2017). Silmälöydösten hallinta CS:ssä on elinikäistä, ja se tulisi aloittaa aikaisin ehkäisemään näönmenetystä ja amblyopiaa (taulukko 1). Taittovirheitä ja joitain karsastusta hoidetaan korjaavilla linsseillä, ja ptoosi ja karsastus saattaa tarvita leikkausta. Kun näköhermon ongelmia havaitaan, aivojen MRI on suositeltu ja selittämätön näön heikkeneminen voi vaatia sähköä retinogrammi verkkokalvon dystrofian arvioimiseksi. Lasten oftalmologia arvioinnit tulee aloittaa syntymästä tai diagnoosin ja hoidon yhteydessä. jatkaa 6 kuukauden välein kahden ensimmäisen elinvuoden aikana kuin vuosittain tai kertaluonteisesti silmälääkärin arvioima.

16 | HEMATOLOGINEN JA ONKOLOGINEN LÖYDÖKSET

CS:ää sairastavilla lapsilla ja aikuisilla on lisääntynyt pahanlaatuisten kasvainten riski, pääasiassa alkion rhabdomyosarkooman varhaislapsuudessa, virtsarakon syöpä murrosiässä ja varhaisessa aikuisiässä sekä neuroblastooma

(Flores-Nava, Canun-Serrano, Moysen-Ramirez, Parraguire-Martinez ja Escobedo-Chavez, 2000; Franceschini et al., 1999; Gripp et al., 2002; Kerr et al., 1998; Moroni et al., 2000; Sigaudy et al., 2000; Urakami et al., 2002). 268 julkaistun tapauksen tarkastelusta kumulatiivinen riski syöpään 20 ikävuoteen mennessä oli 15 % (Kratz, Rapisuwon, Reed, Hasle ja Rosenber, 2011). Rhabdomyosarkoomaa on raportoitu vuonna 19 potilasta (7 %), virtsarakon syöpä 4:llä (1 %) ja neuroblastooma vuonna 5 (1 %). Maksimaalinen riski alkion rhabdomyosarkoomaan esiintyy 6 vuoden ikään asti (Gripp et al., 2002) ja suurin osa kasvaimista syntyy vatsaan tai lantioon (Robbins et al., 2016). Korkea lapsuus maligniteettiriski on vahvistettu väestöpohjaisessa tutkimuksessa vuonna alle 14-vuotiaat lapset Saksassa, jotka osoittivat ilmaantuvuussuhde 42,4 (5,1–153,2; Kratz et al., 2011).

Tällä hetkellä ei ole varmaa tietoa, onko kyseessä pahanlaatuinen kasvain riski vaihtelee taustalla olevan mutaation mukaan. Ottaen huomioon, että 80 %:lla CS-potilaista on HRAS p.G12S, tämä missense-mutaatio on vallitseva myös potilailla, joilla on pahanlaatuinen kasvain. Pahanlaatuisten kasvainten lisäksi useita hyvänlaatuisia vaurioita, mukaan lukien ganglioneuroblastooma, kaulan kalkkeutunut epiteelioma ja epiteelin paratubaaliset kystat, akustinen neurooma ja mahapolyypit (Di Rocco & Dodero, 2003; Martin & Jones, 1991; Suri & Garrett, 1998; Zampino et al., 1993). Sisään aikuiset, rintojen fibroadenomaatoosi, intraduktaalinen papillooma, lisäkilpirauhanen papillooma ja suonikalvon papillooma on raportoitu (White et al., 2005).

Kuten on odotettavissa tällaisen harvinaisen sairauden kohdalla, siitä ei ole näyttöä Seulontaprotokollan perustana kuolleisuuteen kohdistuvan vaikutuksen suhteen ja sairastuvuus. Kirjallisuuden suositusten perusteella fyysinen tarkastus kansakunnan sekä vatsan ja lantion alueen ultraääniä suositellaan jokaiselle 3 kuukautta 8–10 vuoden ikään asti ja vuotuinen virtsatutkimus iästä alkaen 10 (taulukko 1; Gripp et al., 2002; Villani et al., 2017). Neuroblastooman seulonta on vaikeutunut epänormaalin osoittamisen vuoksi virtsan katekoliamiinit neuroblastooman puuttuessa potilailla, joilla on CS; tämän seurauksena tätä ei enää suositella (Bowron, Scott, Brewer ja Weir, 2005). Vaikka pahanlaatuisten kasvainten kanssa erittäin korkea CS:n suhteellinen riski on määritelty hyvin edellä kuvatulla tavalla, se pysyy epäselvää, onko muiden pahanlaatuisten kasvainten riski kasvanut, mutta a pienempi suhteellinen riski, kuten NF1:ssä havaitaan (Narrod, Stiller ja Lenoir, 1991).

17 | DERMATOLOGINEN LÖYDYNTÖ

CS:n dermatologiset ominaisuudet ovat erottuvia, ja monet niistä ovat ainutlaatuisia CS:lle. Valtaosalla CS-potilaista on kiharat hiukset (95,7 %) frontotemporaalinen hiustenlähtö (30,4 %; Siegel, Mann, Krol ja Rauen, 2012). Hiukset ovat yleensä harvat, hauraat ja hitaasti kasvavat. Sitä vastoin sormen- ja varpaankynnet kasvavat nopeasti. Kynnet yleensä hauraita ja ohuita. Täyteläiset, paksut kulmakarvat ovat yleinen piirre (47,8 %), joka erottaa CS:n henkilöistä, joilla on CFC:tä ja joilla on ohut, harvat kulmakarvat. Löysä anageenikarva -oireyhtymä on raportoitu a HRAS p.G13C -potilaiden alaryhmä (Gripp, Stabley et al., 2011) ja joillakin oli erittäin pitkät ripset, jotka vaativat säännöllistä trimmausta.

Papilloomit alkavat usein kehittyä nenän ala- ja etuosaan nares, esiintyy lapsesta varhaiseen aikuisuuteen, esiintyy vuonna

71,7 % henkilöistä. Muita paikkoja ovat kasvat, korvalohkot ja perineaalinen alue. Papilloomit ovat yleensä pehmeitä, lihanvärisiä ja pieniä, usein vain 3–4 mm kooltaan (Siegel et al., 2012). Hyperkeratoosi kehittyy painealueilla kämmenissä ja jaloissa. Tämä palmoplantar keratoderma muuttuu merkittäväksi ja oireelliseksi teini-ikässä vuotta noin kolmella neljäsosalla potilaista. Kämmenet ja jalkapohjat ovat merkittäviä syvistä rypyistä, joissa on löysä, rypyinen tai ylimääräinen iho. Potilailla on yleistä, että ihonväri on tummempi kuin perheenjäsenillä. Suurin osa kokee lämpö-intoleranssia, liiallista hikoilua ja epätavallista kehon hajua (Morice-Picard ym., 2013; Siegel et al., 2012). Muutamia vakavia yleistyneitä tapauksia on raportoitu cutis laxa infantiilikaudella, joka parani ajan myötä (Girisha, Lewis, Phadke ja Kutsche, 2010). Acanthosis nigricans, paksu, hyperpigmentoitunut, sametinen iho selän kaulassa, kainalossa ja harvemmin dorsaalisia käsiä on raportoitu noin kolmanneksella. Acanthosis nigricansin esiintymisikä voi vaihdella varhaisesta lapsuudesta murrosiän kautta.

Lasten ihotautilääkärin säännöllinen arviointi on tärkeää seurata dermatologisia löydöksiä, ensisijaisesti papilloomeja ja palmoplantaria keratoderma, joka saattaa vaatia hoitoa (taulukko 1). kasvojen papillomalla ja palmoplantarisella keratodermalla voi olla negatiivinen vaikutus leimautumisen, kivun ja toimintahäiriöiden vuoksi. Ei ole olemassa FDA:n hyväksymiä hoitoja papilloomeille tai palmoplantariselle keratodermalle. Hoidot, joita on käytetty papilloomeihin sisältävät leikkausleikkauksen, kryoterapian, kauterian ja imikimodivoiteen; Mitenä niistä on yleensä vain tilapäistä hyötyä ja vauriot vapautuvat. toistuu usein. Palmoplantariin keratoderma hoidetaan paikallisesti tazaroteeni, urea voide ja fyysinen kuorinta. Yksi tapausraportti kuvattu acanthosis nigricansin paraneminen isotretinoiinihoidon jälkeen nodulosystinen akne (Sriboonnark, Aurora, Falto-Aizpurua, Choudhary ja Connelly, 2015).

CS-potilailla on paljon herkkää ihoa ja ekseemaa. tous dermatiitti. Tämä voi aiheuttaa kutinaa ja epämukavuutta. Ekseema pitäisi hoidetaan herkän ihon hoidolla. Hajusteettomien tuotteiden käyttö (mukaan lukien saippua, kosteusvoide ja pyykinpesuaine) on hyödyllinen ihoärsytyksen estämiseksi. Paksut kosteuttavat voiteet ja voiteet ovat tehokkaampia pehmentävinä aineina kuin voiteita. Joissakin tapauksissa resepti-paikallisia steroideja tarvitaan. Auringonsuojaus, mukaan lukien hattujen, aurinkosuoja-vaatteiden, aurinkolasien ja aurinkosuojaan käyttö on tärkeää. Aurinkosuoja tulee levittää uudelleen 2 tunnin välein ollessasi ulkona, varsinkin jos uiminen tai hikoilu.

18 | AIKUISUUDEN ONGELMAT

On hyvin vähän kirjallisuutta, joka kuvaa erityisiä terveysongelmia aikuiset, joilla on CS. Kaksi tutkimusta kuvaa 22 aikuisen terveysongelmia (16-vuotiaat ja vanhemmat), joilla on CS (Abe et al., 2012; White et al., 2005). Näistä 15:llä (68 %) oli sydän- ja verisuonitautia, kahdeksalla henkilöllä eristetty kardiomyopatia, viidellä henkilöllä oli kardiomyopatia ja rytmihäiriö, yhdellä henkilöllä oli mitraaliläpän prolapsi ja regurgitaatio, ja yhdellä henkilöllä oli keuhko- ja kolmikulmaläpän regurgitaatio. Kun verrataan tätä 22 yksilön ryhmää poikkileikkaukseen

kohortti kaikenikäisiä CS-potilaita (61 henkilöä, keski-ikä 12 vuotta, 13 yli 18 vuotta), kardiomyopatian ilmaantuvuus on vakio (~65 %), kun taas rytmihäiriöt näyttävät olevan yleisiä nuorilla. ger-kohortti (Abe et al., 2012; Levin ym., 2018; Lin ym., 2011; White et al., 2005). Sydänongelmien alkamisikä ja kardiomyopatian pitkittäinen seuranta on suurelta osin aliilmoitettu. Vain neljä niistä 22 aiemmin mainitulla aikuisella oli kardiomyopatian alkamisikä kaksi, joiden kerrotaan olevan diagnosoitu aikuisina, 16-vuotiaat ja 26 vuotta (Abe et al., 2012; White et al., 2005). Aikuinen-alkanut GERD raportoitiin neljällä 17 aikuisesta (White et al., 2005) ja kolmella heistä diagnosoitiin myöhemmin Chiari I -epämuodostus. Sillä aikaa GERD on yleinen ongelma väestössä, mahdollisuus yhteys Chiari I -epämuodostukseen CS:ää sairastavalla aikuisella on tärkeää. Niistä 14 aikuisesta, joilla oli aivokuvaus, neljällä diagnosoitiin Chiari I-epämuodostuma (Abe et al., 2012; White ym., 2005). Näköhuolet jatkaa aikuisuuteen asti. Erityisiä aikuisilla raportoituja ongelmia ovat mm keratoconus kahdella yksilöllä ja verkkokalvon dystrofia kahdella yksilöllä. uaalien lisäksi yleisempiä huolenaiheita, kuten liinäköisyys, astigma-tismi, amblyopia, nystagmus ja hypermetropia (Gripp & Demmer, 2013; White et al., 2005). Kasvaimet ja pahanlaatuiset kasvaimet näyttävät olevan harvinaisia aikuisilla. Tähän mennessä ainoa maligniteetti, joka on raportoitu aikuisilla, joilla on CS on ollut siirtymävaiheen virtsarakon solusyöpä (Beukers, Hercegovac, & Zwarthoff, 2014; White et al., 2005). Alhainen luun tiheys voi olla ongelma aikuisille, joilla on CS (Leoni et al., 2014; White et al., 2005). Vaikka yksilöllä voi olla oireenmukaista alhaista luutiheyttä, voi esiintyä muita matalan luutiheyden liittännäissairauksia ja siksi syy-yhteys CS:n kanssa on epäselvä. Tuore tutkimus raportoitu luun tiheys ryhmässä CS-potilaita, mukaan lukien neljä yli 18-vuotiaat henkilöt. Vaikka luun tiheys oli alhainen kolmessa neljä yksilöllä (lanneselän ja koko kehon z-pisteet < -2), ei yksikään tutkimukseen osallistuneilla henkilöillä oli murtuma (Leoni et al., 2014). ortotäkkäille henkilöille suoritettuihin pedic leikkauksiin kuuluvat nivelkiven pidennys ja selkärangan fuusio. Yhdellä henkilöllä oli täydellinen lonkka vaihto 19-vuotiaana.

CS-potilaiden fyysiset ominaisuudet muuttuvat iän myötä kasvojen piirteiden karhentuminen ja hiustenlähtö ja oheneminen. Laatu elämän on yleensä raportoitu olevan hyvää CS-potilailla (Hopkins et al., 2010). Yksi suuri huolenaihe, joka ansaitsee lisätutkimuksia, on ahdistuneisuusoireet (Weaver, julkaisematon havainto). Kognitiivinen toiminto näyttää vakaalta ajan myötä, mutta sitä on tutkittu huonosti aikuisilla. Joukossa 16 aikuisen ryhmä äskettäin kyselyssä, joiden keski-ikä oli 24,75 vuotta (mediaani 22,5 vuotta, vaihteluväli 16–38 vuotta, SD 6,5), 13 asuu vanhempiensa luona, kaksi ryhmäkodissa ja yksi puoliitsenäisesti asunto lähellä vanhempiaan. Kolme henkilöä osallistuu yliopisto-ohjelmaan. Kaikki osallistuvat päivittäiseen toimintaan, kuten vapaaehtoistyöhön tai osaaikatyöhön. Kun otetaan huomioon suuri todennäköisyys, että aikuinen, jolla on CS tarvitsee elinikäistä apua jokapäiväisessä elämässä On tärkeää, että vanhemmat tai hoitajat alkavat suunnitella varhain aikuisen pojan tai tyttären jatkuvan tuen suunnittelua. Elinajanodote kaippaa lisäselvitystä, mutta kuten tutkimukset osoittavat Yhteenvetona edellä, monet yksilöt selviävät aikuisuuteen asti. Joukossa Vuonna 2011 kuolleita oli 23, vain kaksi kuoli aikuisina (Lin et al., 2011). Molemmat olivat miehiä, jotka kuolivat yllättäen iässä

27 vuotta ja 47 vuotta. 27-vuotias tiesi vakavasti hypertrofinen kardiomyopatia, rytmihäiriöt ja nouseva aortan laajeneminen. 47-vuotias oli vanhin raportoitu elävä henkilö, jolla oli CS klo kuolinhetkellä ja hänellä oli aiemmin ollut normaali kaiku gramma. Odottamattoman kuoleman sattuessa voi olla hyödyllistä tehdä ennako pohdittiin tarkasti, onko ruumiinavaus vai kudoksen/DNA:n säilyttäminen haluttu ja asianmukainen suunnitelma olemassa. Rutiinin lisäksi seulonta CS-spesifisten huolenaiheiden varalta (taulukko 1), on tärkeää painottaa rutiinomaaisia aikuisten terveydenhuoltosuosituksia, kuten vuotuisena verenpaine- ja lipidipaneeliseulontana kaikille yksilöille ja mammografia naisilla.

19 | YHTEENVETO

Costello-oireyhtymä (CS) on RASopatia, joka johtuu ituradan aktivoinnista mutaatioita geenissä HRAS. Johtuen kaikkialla esiintyvistä luonteesta, jossa HRAS on ilmentynyt, CS on monimutkainen oireyhtymä, joka vaikuttaa useisiin elinjärjestelmät ja yksilöt ovat alttiita syöpään. Kuten muutkin RASopatioilla, CS-henkilöillä on erityisiä kallon kasvojen piirteitä, auto-diakin poikkeavuudet, kasvun ja kehityksen viivästykset sekä dermatologiset, ortopediset, silmä- ja neurologiset ongelmat. Se on välttämätöntä Asiantuntijat arvioivat potilaat ja jatkavat seuranta a säännöllinen, monialainen lähestymistapa. Nämä suositukset olivat jonka on kehittänyt tieteidenvälinen asiantuntijaryhmä, jolla on yleinen tavoite tarjota terveydenhuollon tarjoajille mahdollisimman oikea-aikainen terveydenhuolto käytännöt ja lääketieteellisen hoidon ohjeet henkilöille, joilla on CS koko elinkaarensa ajan. Kuitenkin, koska koko luonnollinen historia CS on epäselvää ja järjestelmällisesti hankittua tietoa hyödyistä Nämä hoitosuositukset puuttuvat tällä hetkellä, tämä hoito ohjeet tarkentuvat jatkossa.

KIITOKSET

Kirjoittajat haluavat kiittää perheitä ja aiempia NIH:n tukemia RASopatian tieteellisiä kokouksia, jotka johtivat vuorovaikutukseen klinikoiden, perheiden ja tutkijoiden välillä. Lisäksi kirjoittajat ovat kiitollisia Costello Syndrome Family Network innokkaasta tuesta, avusta ja harkittuja kommentteja näiden ohjeiden kehittämisessä. Tätä työtä tuki osittain National Institute of Arthrosis ja tuki- ja liikuntaelinten sekä ihosairaudet R01AR062165 (KAR) ja Children's Miracle Network (SPS).

ETURISTIRIITA

Ei mitään.

ORCID

William Dobyns <https://orcid.org/0000-0002-7681-2844>

Dawn Siegel <https://orcid.org/0000-0002-8209-122X>

David A. Stevenson <https://orcid.org/0000-0001-8601-0020>

Katherine A. Rauen <https://orcid.org/0000-0003-1719-7228>

VIITTEET

- Abe, Y., Aoki, Y., Kuriyama, S., Kawame, H., Okamoto, N., Kurosawa, K., ... Matsubara, Y. (2012). Costello-oireyhtymän ja kardio-facio-kutaanisen oireyhtymän esiintyvyys ja kliiniset ominaisuudet Japanissa: valtakunnallisen epidemiologisen tutkimuksen tulokset. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 158A(5), 1083–1094. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35292> Adams, W. (1865). Luentoja selkärangan lateraalisten ja muiden muotojen kaarevuuden patologiasta ja hoidosta. Lontoo: Churchill.
- Adviento, B., Corbin, IL, Widjaja, F., Desachy, G., Enrique, N., Rosser, T., ... Weiss, LA (2014). Autismin piirteet RASopatioissa. *Journal of Medical Genetics*, 51(1), 10–20. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101951>
- Alexander, S., Ramadan, D., Alkhayyat, H., Al-Sharkawi, I., Backer, KC, El-Sabban, F., & Hussain, K. (2005). Costello-oireyhtymä ja hyperinsulineminen hypoglykemia. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 139(3), 227–230. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31011> Alfieri, P., Piccini, G., Caciolo, C., Perrino, F., Gambardella, ML, Mallardi, M., ... Vicari, S. (2014). Käyttämismuutokset RASopatioissa. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 164A(4), 934–942. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36374>
- Aoki, Y., Niihori, T., Kawame, H., Kurosawa, K., Ohashi, H., Tanaka, Y., ... Matsubara, Y. (2005). Sukulinjamutaatiot HRAS-proto-onkogeenissä aiheuttavat Costello-oireyhtymän. *Nature Genetics*, 37(10), 1038–1040. <https://doi.org/10.1038/ng1641>
- Assadi, F. K., Scott, C. I., Jr., McKay, C. P., Nicholson, L., Cafone, M., Hopp, L. ja Fattori, D. A. (1999). Hyperkalsiuria ja virtsakivitauti Costello-oireyhtymän tapauksessa. *Pediatric Nephrology*, 13(1), 57–59.
- Axelrad, ME, Glidden, R., Nicholson, L., & Gripp, KW (2004). Costello-oireyhtymän mukautuvat taidot, kognitiiviset ja käyttäytymisominaisuudet. *American Journal of Medical Genetics Osa A*, 128A(4), 396–400. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30140>
- Axelrad, ME, Nicholson, L., Stabley, DL, Sol-Church, K., & Gripp, KW (2007). Kognitiivisten ominaisuuksien pituusuntainen arviointi Costello-oireyhtymässä. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 143A(24), 3185–3193. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31968> Axelrad, ME, Schwartz, DD, Fehlis, J., Stabley, D., Sol-Church, K., & Gripp, KW (2009). Kognitiivisten, adaptiivisten ja käyttäytymisominaisuuksien pituusuntainen kulku Costello-oireyhtymässä. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 149A(12), 2666–2672. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33126> Axelrad, ME, Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Hopkins, E. ja Gripp, KW (2011). Costello-oireyhtymää sairastavien henkilöiden neurokognitiivinen, mukautuva ja käyttäytymistoiminnallinen toiminta: Katsaus. *American Journal of Medical Genetics*. Osa C, Seminars in Medical Genetics, 157C (2), 115–122. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30299> Beukers, W., Hercegovac, A. ja Zwarthoff, EC (2014). HRAS-mutaatiot virtsarakon syövässä varhaisessa iässä ja mahdollinen yhteys Costello-oireyhtymään. *European Journal of Human Genetics*, 22, 837–839.
- Bizaoui, V., Gage, J., Brar, R., Rauen, KA ja Weiss, LA (2018). RASopatiat liittyvät erilliseen persoonallisuusprofiiliin. *Amerikkalainen Journal of Medical Genetics*. Osa B, Neuropsychiatric Genetics, 177 (4), 434–446. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32632>
- Bowron, A., Scott, JG, Brewer, C. ja Weir, P. (2005). Lisääntynyt HVA havaittu orgaanisen hapon analyysissä potilailla, jolla on Costello-oireyhtymä. *Journal of Herited Metabolic Diseases*, 28(6), 1155–1156. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0124-8> Bradley, DJ, Fischbach, PS, Law, IH, Serwer, GA, & Dick, M. (2001). Multifokaalisen eteistakykardian kliininen kulku vauvoilla ja lapsilla. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(2), 401–408.
- Burkitt-Wright, EM, Bradley, L., Shorto, J., McConnell, VP, Gannon, C., Firth, HV, ... Kerr, B. (2012). Vastasynnyneen tappava Costello-oireyhtymä ja epätavalliset dinukleotidien deleetio/insertiomutaatiot HRAS:ssa ennustavat p.Gly12Val:n. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 158A(5), 1102–1110. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35296>
- Cakir, M., Arici, C., Tacyo, S., & Karayalcin, U. (2004). Costello-tapaus, jolla on lisäkilpirauhasen adenooma ja hyperprolaktinemia. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 124A(2), 196–199. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20361> Calabria, AC, Gallagher, PR, Simmons, R., Binman, T., & De León, DD (2011). Leikkauksen jälkeinen seuranta ja aterianjälkeisen hypoglykemian havaitseminen fundoplastian jälkeen lapsille. *The Journal of Pediatrics*, 159(4), 597–601.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.049> Calandrelli, R., D'Apollito, G., Marco, P., Zampino, G., Tartaglione, T. ja Colosimo, C. (2015). Costello-oireyhtymä: kallon takakuopan analyysi lapsilla, joilla on takakuopan ahtautta. *The Neuroradiology Journal*, 28(3), 254–258. <https://doi.org/10.1177/1971400915592549> Cesarini, L., Alfieri, P., Pantaleoni, F., Vasta, I., Cerutti, M., Petrangeli, V., ... Zampino, G. (2009). RAS/MAPK-signaalintokaskadin dys-sääntelyyn liittyvien häiriöiden kognitiivinen profiili. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 149A(2), 140–146. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32488> Chiu, AT, Zhu, L., Mok, GT, Leung, GK, Chow, CB ja Chung, BH (2016). Ennen ja jälkeen - Dysmorfismin ravitusmuutos Costello-oireyhtymän tapauksessa. *European Journal of Medical Genetics*, 59(11), 573–576. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.10.001> Costello, JM (1971). Uusi syndrooma. *New Zealand Medical Journal*, 74, 397.
- Costello, JM (1977). Uusi oireyhtymä: Henkinen alivormaus ja nenän papilloomat. *Australian Pediatric Journal*, 13(2), 114–118.
- Costello, JM (1996). Costello-oireyhtymä: Päivitys alkuperäisistä tapauksista ja kommentteista. *American Journal of Medical Genetics*, 62(2), 199–201. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320620203>
- Della Marca, G., Vasta, I., Scarano, E., Rigante, M., De Feo, E., Mariotti, P., ... Zampino, G. (2006). Obstrukttiivinen uniapnea Costello-oireyhtymässä. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 140(3), 257–262. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31076>
- Delrue, MA, Chateil, JF, Arveiler, B. ja Lacombe, D. (2003). Costello-syndrooma ja neurologiset poikkeavuudet. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 123A(3), 301–305. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20330> Der Kaloustian, VM, Moroz, B., McIntosh, N., Watters, AK ja Blaichman, S. (1991). Costello-oireyhtymä. *American Journal of Medical Genetics*, 41(1), 69–73.
- Detweiler, S., Thacker, MM, Hopkins, E., Conway, L., & Gripp, KW (2013). Ortopediset ilmenemismuodot ja seuraukset henkilöille, joilla on Costello-oireyhtymä. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 161A(8), 1940–1949. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31076> Di Rocco, M., & Dodero, P. (2003). "Viisi muuta Costello-oireyhtymää sairastavaa potilasta, joilla on rhabdomyosarkooma: ehdotus kasvaimen seulontaprotokollaksi". *American Journal of Medical Genetics*, 118A(2), 199.
- Dickson, PI, Briones, NY, Baylen, BG, Jonas, AJ, ranska, SW ja Lin, HJ (2004). Costello-oireyhtymä, johon liittyy haiman saarekesolujen liikkasvu. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 130A(4), 402–405. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30288>
- Digilio, MC, Sarkozy, A., Capolino, R., Chiarini Testa, MB, Esposito, G., de Zorzi, A., ... Dallapiccola, B. (2008). Costello-oireyhtymä: Kliininen diagnoosi ensimmäisen elinvuoden aikana. *European Journal of Pediatrics*, 167(6), 621–628. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0558-0> Dileone, M., Profice, P., Pilato, F., Alfieri, P., Cesarini, L., Mercuri, E., ... Lazzaro, V. (2010). Parannettu ihmisen aivojen assosiatiivinen plastisuus Costello-oireyhtymässä. *The Journal of Physiology*, 588 (Pt 18), 3445–3456. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.191072>
- Estep, AL, Tidyman, WE, Teitell, MA, Cotter, PD ja Rauen, KA (2006). HRAS-mutaatiot Costello-oireyhtymässä: Konstitutionaalisten aktivoivien mutaatioiden havaitseminen kodoneissa 12 ja 13 ja villityypin alleelin katoaminen pahanlaatuisissa kasvaimissa. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 140 (1), 8–16. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>
- Flores-Nava, G., Canun-Serrano, S., Moysen-Ramirez, SG, Parraguire-Martinez, S. ja Escobedo-Chavez, E. (2000). Costello-oireyhtymä liittyy neuroblastoomaan. Tapauksen esittely. *Gaceta Médica de México*, 136(6), 605–609.

- oireyhtymä. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 140(20), 2163–2169. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31456> Hart, TC, Zhang, Y., Gorry, MC, Hart, PS, Cooper, M., Marazita, ML, ... Pallos, D. (2002). Mutaatio SOS1-geenissä aiheuttaa perinnöllisen ikenen fibromatoosin tyyppin 1. *American Journal of Human Genetics*, 70, 943–954.
- Hartung, A.-M., Swensen, J., Uriz, I., Lapin, M., Kristjansdottir, K., Peterson, USS, ... Andresen, BS (2017). HRAS-mutaatioiden aktivoimisen silmukointitehokkuus voi määrittää Costello-oireyhtymän fenotyypin ja esiintymistiheyden syövässä. *PLoS Genetics*, 12(5), e1006039. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006039>
- Hennekam, RC (2003). Costello-oireyhtymä: Yleiskatsaus. *American Journal of Medical Genetics Osa C: Seminars in Medical Genetics*, 117C(1), 42–48. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10019>
- Hopkins, E., Lin, AE, Krepkovich, KE, Axelrad, ME, Sol-Church, K., Stabley, DL, ... Gripp, KW (2010). Eläminen Costello-oireyhtymän kanssa: Vanhusten elämänlaatuongelmat. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 152A(1), 84–90. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33147>
- Kawame, H., Matsui, M., Kurosawa, K., Matsuo, M., Masuno, M., Ohashi, H., ... Fukushima, Y. (2003). Käyttäytymisen tarkempi määrittely suun ja neurologiset ominaisuudet Costello-oireyhtymässä. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 118A(1), 8–14. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10236>
- Kerr, B., Delrue, M.A., Sigaudy, S., Perveen, R., Marche, M., Burgelin, I., ... Black, G. (2006). Genotyyppi-fenotyyppikorrelaatio Costello-syndroomassa: HRAS-mutaatioanalyysi 43 tapauksessa. *Journal of Medical Genetics*, 43(5), 401–405. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.040352>
- Kerr, B., Eden, OM, Dandamudi, R., Shannon, N., Quarrell, O., Emmerson, A., ... Donnai, D. (1998). Costello-oireyhtymä: Kaksi tapausta, joissa on alkion rhabdomyosarkooma. *Journal of Medical Genetics*, 35 (12), 1036–1039.
- Kratz, CP, Rapisuwon, S., Reed, H., Hasle, H. ja Rosenbergs, PS (2011). Syöpä Noonanissa, Costellossa, sydän- ja iho- ja LEOPARD-syndroomissa. *American Journal of Medical Genetics*. Osa C, Seminars in Medical Genetics, 157C(2), 83–89. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30300> Leoni, C., Onesimo, R., Giorgio, V., Diamanti, A., Giorgio, D., Martini, L., ... Zampino, G. (2016). Kasvuhäiriön ymmärtäminen Costello-syndroomassa: lisääntynyt lepoenergian kulutus. *The Journal of Pediatrics*, 2016 (170), 322–324. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.076> Leoni, C., Stevenson, DA, Martini, L., De Sanctis, R., Mascolo, G., Pantaleoni, F., ... Zampino, G. (2014). Luun mineraalitiheyden lasku Costello-oireyhtymässä. *Molecular Genetics and Metabolism*, 111(1), 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.08.007> Levin, MD, Saitta, SC, Gripp, KW, Wenger, TL, Ganesh, J., Kalish, JM, ... Lin, AE (2018). Ei-reentranttia eteistakykardiaa esiintyy RASopatiapotilailla hypertensisesta kardiomyopatiasta riippumatta. *American Journal of Medical Genetics Osa A*, 176(8), 1711–1722. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38854>
- Lightdale, JR ja Gremse, DA. (2013). Gastroesofageaalinen refluksi: hoidon ohjaus lastenlääkärille. *Pediatrics*, 131(5), e1684–e1695. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0421> Gastroenterologia, hepatologia ja ravitsemusosasto
- Lin, AE, Alexander, ME, Colan, SD, Kerr, B., Rauen, KA, Noonan, J., ... Gripp, KW (2011). Costello-oireyhtymän kardiovaskulaaristen poikkeavuuksien kliiniset, patologiset ja molekyylianalyytit: Ras / MAPK-reitin oireyhtymä. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 155A(3), 486–507. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33857>
- Lin, AE, O'Brien, B., Demmer, LA, Almeda, KK, Blanco, CL, Glasow, PF, ... Gripp, KW (2009). Costello-oireyhtymän synnystä edeltävät piirteet: Ultraäänitöydökset ja eteistakykardia. *Prenatal Diagnosis*, 29(7), 682–690. <https://doi.org/10.1002/pd.2276> Lo, IF, Brewer, C., Shannon, N., Shorto, J., Tang, B., Black, G., ... Kerr, B. (2008). Costello-oireyhtymän vakavat vastasyntyneen ilmenemismuodot. *Journal of Medical Genetics*, 45(3), 167–171. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.054411>
- Lorenz, S., Lissewski, C., Simsek-Kiper, PO, Alanay, Y., Boduroglu, K., Zenker, M. ja Rosenberger, G. (2013). Funktionaalinen analyysi duplikaatiosta (p.E63_D69dup) HRAS:n kytkin II -alueella: Costello-oireyhtymän taustalla olevan molekyyliopatogeneesin uudet näkökohdat. *Human Molecular Genetics*, 22(8), 1643–1653. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt014>
- Lorenz, S., Petersen, C., Kordaß, U., Seidel, H., Zenker, M., & Kutsche, K. (2012). Kaksi tapausta, joissa Costellon oireyhtymä oli vakava, tappava HRAS p.G12C ja p.G12D. *European Journal of Medical Genetics*, 55(11), 615–619. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.07.007>
- Martin, RA ja Jones, KL (1991). Costello-oireyhtymän määrittely. *American Journal of Medical Genetics*, 41(3), 346–349. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320410316> Morice-Picard, F., Ezzedine, K., Delrue, MA, Arveiler, B., Fergelot, P., Taïeb, A., ... Boravelli, F. (2013). Ihon ilmenemismuodot Costellossa ja kardiofaciokutaaninen oireyhtymä: Raportti 18 tapauksesta ja kirjallisuuskatsaus. *Pediatric Dermatology*, 30(6), 665–673. <https://doi.org/10.1111/pde.12171>
- Moroni, I., Bedeschi, F., Luksch, R., Casanova, M., D'Incerti, L., Uziel, G., & Selicorni, A. (2000). Costello-oireyhtymä: syöpää altistava oireyhtymä? *Clinical Dysmorphology*, 9(4), 265–268.
- Myers, A., Bernstein, JA, Brennan, ML, Curry, C., Esplin, ED, Fisher, J., ... Hudgins, L. (2014). RASopatioiden perinataaliset ominaisuudet: Noonanin oireyhtymä, kardiofaciokutaaninen oireyhtymä ja Costello-oireyhtymä. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 164A(11), 2814–2821. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36737>
- Narrod, SA, Stiller, C. ja Lenoir, GM (1991). Arvio lapsuuden syövän perinnöllisyydestä. *British Journal of Cancer*, 63, 993–999.
- Paquin, A., Hordo, C., Kaplan, DR ja Miller, FD (2009). Costello-oireyhtymän H-Ras-alleelit säätävät aivokuoren kehitystä. *Developmental Biology*, 330(2), 440–451. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2009.04.010> Piccione, M., Piro, E., Pomponi, MG, Matina, F., Pietrobono, R., Candela, E., ... Corsello, G (2009). Keskosinen, jolla on Costello-oireyhtymä harvinaisen G13C HRAS -mutaation vuoksi. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 149A(3), 487–489. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32674>
- Pierpont, ME, Richards, M., Engel, WK, Mendelsohn, NJ ja Summers, CG (2017). Verkkokalvon dystrofia kahdella Costello-oireyhtymää sairastavalla pojalla HRAS p.Gly13Cys -mutaation vuoksi. *American Journal of Medical Genetics*. Osa A, 173(5), 1342–1347. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38110> Quezada, E., & Gripp, KW (2007). Costello-oireyhtymä ja siihen liittyvät häiriöt. *Current Opinion in Pediatrics*, 19(6), 636–644. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f161dc>
- Rauen, KA (2007). HRAS ja Costello-oireyhtymä. *Clinical Genetics*, 71 (2), 101–108. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00743.x> Rauen, KA (2013). RASopatiat. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 14, 355–369. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153523>
- Reinker, KA, Stevenson, DA ja Tsung, A. (2011). Ortopediset sairaudet Ras/MAPK:hen liittyvissä sairauksissa. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 31(5), 599–605. <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e318220396e> Robbins, KM, Stabley, DL, Holbrook, J., Saharaoui, R., Sadreameli, A., Conard, K., ... Sol-Church, K. (2016). Isän uniparentaalinen disomia ja kromosomin 11 heterotsygoottisuuden segmentaalinen menetys ovat syndromisen ja satunnaisen alkion rhabdo-miosarkooman tunnusmerkkejä. *American Journal of Medical Genetics*, osa A, 170, 3197–3206.
- Salerno, JC, Kertes, NJ, Friedman, RA ja Fenrich, AL (2004). Eteisen kohdunulkaisen takykardian kliininen kulku on iästä riippuvainen: Tulokset ja hoito alle 3-vuotiailla tai > tai =3-vuotiailla lapsilla. -lehti

- American College of Cardiology, 43(3), 438–444. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.031>
- Sammon, MR, Doyle, D., Hopkins, E., Sol-Church, K., Stabley, DL, McGready, J., ... Gripp, KW (2012). Normatiiviset kasvukaavot henkilöille, joilla on Costello-oireyhtymä. *American Journal of Medical Genetics. Osa A*, 158A(11), 2692–2699. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35534> Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Highley, EJ, Stabley, DL, Sol-Church, K., Gripp, KW ja
- Axelrad, ME (2017). Ikään liittyvät erot autismin esiintyvyyden spektrihäiriön oireissa lapsilla ja nuorilla, joilla on Costello-oireyhtymä. *American Journal of Medical Genetics. Osa A*, 173(5), 1294–1300. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38174>
- Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Hopkins, E., Stabley, DL, Sol-Church, K., Gripp, KW ja Axelrad, ME (2013). Verbaalisen muistin toiminta nuorilla ja nuorilla aikuisilla, joilla on Costello-oireyhtymä: Todisteet tunnistusmuistin suhteellisesta säilymisestä. *American Journal of Medical Genetics. Osa A*, 161A(9), 2258–2265. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36078> Shankar SP, Rauén KA. (2009). Toistuva mutaatio G12S HRAS:ssa aiheuttaa vaihtelevan silmäfenotyypin Costello-oireyhtymässä; (252/F PB#40), esitelty The American Society of Human Geneticsissä, Honolulu, HI, 23. lokakuuta 2009.
- Sheffield, BS, Yip, S., Ruchelli, ED, Dunham, CP, Sherwin, E., Brooks, PA, ... Lee, A. (2015). Kuolettava synnynnäinen hypertrofinen kardiomyopatia ja haiman kyhy, joka on morfologisesti identtinen synnynnäisen hyperinsulinismin fokaalisen leesioin kanssa Costello-oireyhtymää sairastavalla pikkulapsella. Tapausraportti ja kirjallisuuskatsaus. *Pediatric and Developmental Pathology*, 18(3), 237–244. <https://doi.org/10.2350/14-07-1525-CR.1>
- Siegel, DH, Mann, JA, Krol, AL ja Rauén, KA (2012). Dermatologinen fenotyyppi Costello-oireyhtymässä: Ras-häiriön seuraukset kehityksessä. *British Journal of Dermatology*, 166(3), 601–607. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10744.x>
- Sigaudy, S., Vitto, G., David, A., Vigeron, J., Lacombe, D., Moncla, A., ... Philip, N. (2000). Costello-oireyhtymä: Raportti kuudesta potilaasta, joista yhdellä oli alkion rhabdomyosarkooma. *European Journal of Pediatrics*, 159(3), 139–142.
- Smith, LP, Podraza, J., & Proud, VK (2009). Polyhydramnion, sikiön liikakasvu ja makrokefalia: Costello-oireyhtymän synnytystä edeltävä ultraääniliöydös. *American Journal of Medical Genetics. Osa A*, 149A(4), 779–784. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32778>
- Sol-Church, K., & Gripp, KW (2009). Teoksessa M. Zenker (Toim.), Noonanin oireyhtymä ja siihen liittyvät häiriöt - kysymys dereguloitusta Ras-signaalista. Basel, Sveitsi: Karger.
- Sol-Church, K., Stabley, DL, Demmer, LA, Agbulos, A., Lin, AE, Smoot, L., ... Gripp, KW (2009). Cos-tello-oireyhtymän tarttuminen miehestä miehelle: G12S HRAS - ituradan mutaatio periytyy isältä, jolla on somaattinen mosaikki. *American Journal of Medical Genetics. Osa A*, 149A(3), 315–321. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32639> Sol-Church, K., Stabley, DL, Nicholson, L., Gonzalez, IL ja Gripp, KW
- (2006). Isän harha HRAS-mutaatioiden vanhempien alkuperässä Costello-oireyhtymässä. *Human Mutation*, 27(8), 736–741. <https://doi.org/10.1002/humu.20381>
- Sriboonnark, L., Aurora, H., Falto-Aizpurua, L., Choudhary, S., & Connelly, EA (2015). Costello-oireyhtymä, johon liittyy vaikea nodulosystinen akne: Odottamaton merkittävä acanthosis nigricansin paraneminen oraalisen isotretinoinihoidon jälkeen. *Pediatrics-tapausraportit*, 2015, 934864–934865. <https://doi.org/10.1155/2015/934865> Stein, RI, Legault, L., Daneman, D., Weksberg, R. ja Hamilton, J. (2004).
- Kasvuhormonin puutos Costello-oireyhtymässä. *American Journal of Medical Genetics. Osa A*, 129A(2), 166–170. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30187> Stevenson, DA,
- Allen, S., Tidyman, WE, Carey, JC, Viskochil, DH, Stevens, A., ... Rauén, KA (2012). Perifeeristen lihasten heikkous
- RASopatiat. *Muscle & Nerve*, 46(3), 394–399. <https://doi.org/10.1002/mus.23324>
- Stevenson, DA, Schwarz, EL, Carey, JC, Viskochil, DH, Hanson, H., Bauer, S., ... Pasquali, M. (2011). Luon resorptio Ras/MAPK-reitin oireyhtymässä. *Clinical Genetics*, 80(6), 566–573. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01619.x>
- Stevenson, DA ja Yang, FC (2011). RASopatioiden tuki- ja liikuntaelimestön fenotyyppi. *American Journal of Medical Genetics, osa C*, 157C(2), 90–103. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30296>
- Suri, M., & Garrett, C. (1998). Costello-oireyhtymä, johon liittyy akustinen neurooma ja kaihi. Onko Costello-lokus yhteydessä tyypin 2 neurofibromatoosiin 22q:ssa? *Clinical Dysmorphology*, 7(2), 149–151.
- Takahashi, M. ja Ohashi, H. (2013). Kraniokasvo- ja hampaiden epämuodostumat Costello-oireyhtymässä: Yksityiskohtainen arviointi käyttämällä monidetektoririvitetokometografiaa. *Synnynnäiset epämuodostumat (Kioto)*, 53(2), 67–72. <https://doi.org/10.1111/cga.12004> Thornton, PS, Stanley, CA, De Leon, DD, Harris, D.,
- Haymond, MW, Hussain, K., ... Pediatric Endocrine Society. (2015). Pediatric Endocrine Societyn suositukset jatkuvan hypoglykemian arvioimiseksi ja hoitamiseksi vastasyntyneillä, imeväisillä ja lapsilla. *The Journal of Pediatrics*, 167(2), 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>
- Tidyman, WE, Lee, HS ja Rauén, KA (2011). Luustolihashen patologia Costellossa ja kardio-facio-kutaaninen oireyhtymä: ituradan Ras/MAPK-aktivaation kehitysvaiikutukset myogeneesiin. *American Journal of Medical Genetics. Osa C, Seminars in Medical Genetics*, 157C(2), 104–114. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30298> Tidyman, WE ja Rauén, KA (2016a). RASopatioiden laajentaminen.
- Current Genetic Medicine Reports*, 4(3), 57–64.
- Tidyman, WE ja Rauén, KA (2016b). RASopatioiden patogeneetiikka. *Human Molecular Genetics*, 25, R123–R132.
- Urakami, S., Igawa, M., Shiina, H., Shigeno, K., Kikuno, N., & Yoshino, T. (2002). Toistuva siirtymävaiheen solusyöpä lapsella, jolla on Cos-tello-oireyhtymä. *The Journal of Urology*, 168(3), 1133–1134.
- Van den Bosch, T., Van Schoubroeck, D., Fryns, JP, Naulaers, G., Inion, AM ja Devriendt, K. (2002). Prenataaliset löydökset monosygoottisessa kaksosraskaudessa, jossa on Costello-oireyhtymä. *Prenatal Diagnosis*, 22(5), 415–417. <https://doi.org/10.1002/pd.333>
- van der Burgt, I., Kupsky, W., Stassou, S., Nadroo, A., Barroso, C., Diem, A., ... Zenker, M. (2007). HRAS- ituradan mutaatioiden aiheuttama myopatia: Vaikutukset häiriintyneeseen myogeeniseen erilaistumiseen konstituutiivisen HRAS-aktivaation läsnä ollessa. *Journal of Medical Genetics*, 44(7), 459–462. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.049270>
- van Steensel, M.A., Vreeburg, M., Peels, C., van Ravenswaaij-Arts, C.M., Bijlsma, E., Schrandt-Stumpel, C.T. ja van Geel, M. (2006). Toistuva HRAS-mutaatio G12S hollantilaisilla potilailla, joilla on Costello-oireyhtymä. *Experimental Dermatology*, 15(9), 731–734. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2006.0047.x>
- Villani, A., Greer, MC, Kaslish, JM, Nakagawara, A., Nathanson, KL, Pajtlar, KW, ... Kratz, CP (2017). Suositukset syövän seurantaan henkilöillä, joilla on RASopatiat ja muut harvinaiset geneettiset sairaudet, joilla on lisääntynyt syöpäriski. *Clinical Cancer Research*, 23(12), e83–e90. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0631> Weaver, KN, Wang, D., Cnota, J., Gardner, N., Stabley, D., Sol-Church, K., ... Hopkins, RJ (2014). Varhain tappava Costello-oireyhtymä, joka johtuu harvinaisesta HRAS-tandem-emäsubstituutiosta (c.35_36GC>AA; p.G12E) liittyvästä keuhkoverisuonisairaudesta. *Pediatric and Developmental Pathology*, 17(6), 421–430. <https://doi.org/10.2350/14-05-1488-OA.1>
- White, SM, Graham, JM, Jr., Kerr, B., Gripp, K., Weksberg, R., Cytrynbaum, C., ... Bankier, A. (2005). Aikuisen fenotyyppi Costello-oireyhtymässä. *American Journal of Medical Genetics. Osa A*, 136(2), 128–135. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30747>
- Xu, F., Wang, HJ, Lin, ZM ja Yu, B. (2015). Toistuva päällekkäisyysmutaatio HRAS:ssa, joka aiheuttaa lievän Costello-oireyhtymän kiinalaisella potilaalla.

- Clinical and Experimental Dermatology, 40(4), 404–407. <https://doi.org/10.1111/ced.12571> Yassir, W.,
- Grottkau, BE ja Goldberg, MJ (2003). Costello-oireyhtymä: Ortopediset ilmenemismuodot ja toiminnallinen terveys. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 23(1), 94–98.
- Young, O., Perati, S., Weiss, LA ja Rauen, KA (2018). Ikä- ja ASD-oireet Costello-oireyhtymässä. *American Journal of Medical Genetics. Osa A*, 176(4), 1027–1028. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38641> Zampino, G., Mastroiacovo, P.,
- Ricci, R., Zollini, M., Segni, G., Martini-Neri, ME ja Neri, G (1993). Costello-oireyhtymä: kliininen lisäkuvaus, luonnonhistorian geneettinen määritelmä ja nosologia. *American Journal of Medical Genetics*, 47(2), 176–183. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320470210>
- Zampino, G., Pantaleoni, F., Carta, C., Cobellis, G., Vasta, I., Neri, C., ... Tartaglia, M. (2007). Costello-oireyhtymän de novo HRAS missense -muutosten monimuotoisuus, vanhempien ituradan alkuperä ja fenotyypinen kirjo. *Human Mutation*, 28(3), 265–272. <https://doi.org/10.1002/humu.20431>

Kuinka lainata tätä artikkelia: Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, et al. Costello-oireyhtymä: Kliininen fenotyyppi, genotyyppi ja hoitoohjeet. *Am J Med Genet, osa A*. 2019;1–20. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61270>