

## Syndrome de Costello : phénotype clinique, génotype et directives de prise en charge

Karen W. Gripp<sup>1</sup> | Lindsey A. Morse<sup>2</sup> | Marni Axelrad<sup>3</sup> | Kathryn C. Chatfield<sup>4</sup> | Aaron Chidekel<sup>5</sup> | William Dobyns<sup>6</sup> | Daniel Doyle<sup>7</sup> | Bronwyn Kerr<sup>8</sup> | Angela E. Lin<sup>9</sup> | David D. Schwartz<sup>3</sup> | Barbara J. Frères et sœurs<sup>10</sup> | Aube Siegel<sup>11</sup> Suma P. Shankar<sup>12</sup> | David A. Stevenson<sup>13</sup> | Mihir M. Thacker<sup>14</sup> | K. Nicole Weaver<sup>15</sup> | Sue M. White<sup>16</sup> | Katherine A. Rauen<sup>12</sup>

<sup>1</sup> Division de génétique médicale, Département de pédiatrie, Hôpital Al duPont pour enfants, Wilmington, Delaware

<sup>2</sup> Institut de fer, Binghamton, New York, New York

<sup>3</sup> Section de psychologie, Département de pédiatrie, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

<sup>4</sup> Section de cardiologie, Département de pédiatrie, École de médecine de l'Université du Colorado, Aurora, Colorado

<sup>5</sup> Division de pneumologie, département de pédiatrie, hôpital Al duPont pour enfants, Wilmington, Delaware

<sup>6</sup> Division de génétique médicale, Hôpital pour enfants de Seattle, Seattle, Washington

<sup>7</sup> Division d'endocrinologie, Hôpital Al duPont pour enfants, Wilmington, Delaware

<sup>8</sup> Centre de Manchester pour la médecine génomique, Université de Manchester, Manchester, Royaume-Uni

<sup>9</sup> Unité de génétique médicale, Département de pédiatrie, MassGeneral Hospital for Children, Boston, Massachusetts

<sup>10</sup> Division de pédiatrie, hôpital pour enfants Erasmus MC-Sophia, Rotterdam, Pays-Bas

<sup>11</sup> Département de dermatologie, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

<sup>12</sup> Division de médecine génomique, Département de pédiatrie, Université de Californie Davis, Sacramento, Californie

<sup>13</sup> Division de génétique médicale, Département de pédiatrie, Université de Stanford, Palo Alto, Californie

<sup>14</sup> Département de chirurgie orthopédique, Nemours-Alfred I. duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware <sup>15</sup> Division de

génétique humaine, Université de Cincinnati College of Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio <sup>16</sup> Victorian Clinical Genetics Services,

Royal Children's Hospital, Victoria, Australie

### Correspondance

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

Courriel : kgripp@nemours.org

Katherine A. Rauen, MD, PhD, UC Davis MIND Institute, 2825 50th Street, salle n° 2284, Sacramento, CA 95817.

Courriel : rauen@ucdavis.edu

### Informations sur le financement

Réseau Miracle pour enfants ; Institut national de l'arthrite, de l'appareil locomoteur et de la peau

Maladies, numéro de subvention/prix :

R01AR062165

### Abstrait

Le syndrome de Costello (CS) est une RASopathie causée par l'activation de mutations germinales chez HRAS. En raison de l'expression omniprésente du gène HRAS, la CS affecte plusieurs systèmes organiques. Les individus et les individus sont prédisposés au cancer. Les personnes atteintes de CS peuvent présenter caractéristiques cranio-faciales tinctives, anomalies cardiaques, croissance et développement des retards, ainsi que des problèmes dermatologiques, orthopédiques, oculaires et neurologiques ; cependant, il existe un chevauchement considérable avec d'autres RASopathies. Évaluation médicale nécessite une compréhension du phénotype à multiples facettes. Les surspécialistes peuvent ont une expérience limitée dans la prise en charge de ces personnes en raison de la rareté des CS. De plus, la présentation phénotypique peut varier en fonction de l'origine sous-jacente. génotype. Ces lignes directrices ont été élaborées par une équipe interdisciplinaire de experts afin d'encourager des pratiques de soins de santé opportunes et de fournir des soins médicaux directives de prise en charge pour le prestataire de soins primaires et spécialisés, ainsi que pour les familles et les personnes touchées tout au long de leur vie. Ces lignes directrices sont

basés sur l'opinion d'experts et ne représentent pas des lignes directrices fondées sur des preuves en raison de le manque de données pour cette maladie rare.

#### MOTS CLÉS

Syndrome de Costello, mutation HRAS, directives de prise en charge, RAS/MAPK, RASopathie

## 1 | INTRODUCTION

Un syndrome neurodéveloppemental apparemment nouveau ayant des particularités caractéristiques cranio-faciales, poids élevé à la naissance avec échec ultérieur prospérer et des anomalies ectodermiques, notamment un papillome nasal, ont été observées. signalé chez deux enfants non apparentés en 1971 et 1977 (Costello, 1971; Costello, 1977). L'éponyme, syndrome de Costello (CS ; MIM 214080), a été appliqué après qu'un troisième patient présentant des caractéristiques cliniques cohérentes ait été noté comme ayant un phénotype similaire (Der Kaloustian, Moroz, McIntosh, Watters et Blaichman, 1991). La prévalence est estimée à environ 1/300 000 naissances vivantes (Abe et al., 2012 ; Goriely & Wilkie, 2012).

CS est l'une des RASopathies qui sont un groupe de maladies génétiques médicales. syndromes causés par des mutations génétiques de la lignée germinale dans les composants et régulateurs de la voie RAS/Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) (Rauen, 2013 ; Tidyman & Rauen, 2016a). Le chemin RAS/MAPK-

Way est une voie de transduction du signal bien étudiée avec la protéine RAS étant une petite guanosine triphosphate hydrolase, ou GTPase, agissant comme un hub de signalisation marche-arrêt à l'intérieur de la cellule. Les protéines RAS constituent une grande famille il y a des GTPases dont KRAS, NRAS et HRAS sont les plus communément étudiés car ils sont fréquemment mutés dans le cancer. Le RAS la protéine possède de nombreux effecteurs de voie en aval, dont le La voie MAPK est la mieux étudiée en raison de son rôle dans la tumorigenèse. Le La voie RAS/MAPK a des fonctions cellulaires essentielles, notamment le cycle cellulaire progression, différenciation, transcription, prolifération, apoptose et motilité. En raison de la nature importante du RAS dans la fonction cellulaire, perturber le cheminement au cours du développement a des conséquences multisystémiques. séquences (Rauen, 2007). Les RASopathies présentent une dérégulation germinale de cette voie et comprennent la neurofibromatose de type 1 (NF1),

Syndrome de Noonan (NS), syndrome de Noonan avec plusieurs lentigos (NSML, anciennement appelé syndrome LEOPARD), syndrome de Noonan avec cheveux anagènes lâches (NS-LAH), syndrome cardio-facio-cutané (CFC), syndrome de malformation capillaire-malformation artérioveineuse (CM-AVM), syndrome de Legius et déficience intellectuelle liée à SYNGAP1 (Tidyman et Rauen, 2016b). Bien qu'individuellement chaque syndrome puisse être rares, les RASopathies représentent ensemble un groupe commun de syndromes neurodéveloppementaux touchant plus d'un individu sur 1 000. CS affecte plusieurs systèmes organiques et présente un chevauchement phénotypique avec d'autres RASopathies. Pour ces raisons, un panel international de CS des experts ont été convoqués pour créer des lignes directrices de gestion des soins de santé professionnels. L'objectif primordial de ces lignes directrices est d'aider à les diagnostics cliniques et moléculaires, ainsi que la prise en charge médicale. ment des individus CS tout au long de leur vie en fournissant le louer des informations médicales et scientifiques pour les familles et les médecins fournisseurs. Ces lignes directrices ont été élaborées par des experts et ne

ne représente pas des lignes directrices fondées sur des données probantes en raison du manque de données à ce sujet maladie rare.

## 2 | GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

Le syndrome de Costello est provoqué par une mutation activatrice hétérozygote spécifique. tion dans HRAS, un gène hautement conservé situé sur 11p15.5 et codant pour l'homologue de l'oncogène viral du sarcome du rat Harvey, HRAS (Aoki et al., 2005). 2005). Bien que les mutations HRAS acquises somatiquement soient associées à tumeurs sporadiques, la CS est généralement le résultat d'une tumeur hétérozygote de novo mutations germinales dans HRAS (Estep, Tidyman, Teitell, Cotter et Rauen, 2006 ; Gripp et al., 2006 ; Kerr et al., 2006 ; van Steensel et al., 2006). Les mutations HRAS associées au CS entraînent un gain de fonction, ce qui provoque une activation constitutive de la protéine RAS (Aoki et al., 2005) ou une dérégulation plus complexe (Gripp et al., 2015; Gripp, Kolbe, Brandenstein et Rosenberger, 2017) de la voie RAS/MAPK.

La plupart des mutations HRAS sont d'origine paternelle et associées à un âge paternel avancé (Aoki et al., 2005 ; Estep et al., 2006 ; Giannoulatou et coll., 2013 ; Sol-Church, Stabley, Nicholson, Gonzalez et Gripp, 2006 ; Zampino et coll., 2007). L'identification d'un CS connu associé La mutation germinale HRAS confirme le diagnostic de CS et peut clarifier le diagnostic chez les individus dont le phénotype chevauche celui d'autres RASopathies. Pour les nouvelles variantes, un examen et une validation minutieuse sont nécessaires. (Grant et al., 2018). Confirmation moléculaire du diagnostic clinique aide à clarifier les risques en fonction des corrélations génotype-phénotype (Tableau 1). Cela implique que les adultes ayant reçu un diagnostic clinique de CS avant le l'identification des mutations causales de HRAS doit maintenant être testée. Échec l'identification d'une mutation HRAS est le plus souvent due à l'individu être affecté par un syndrome différent, généralement une autre RASopathie (Tableau 2). Cependant, le mosaïcisme somatique doit être considéré individuellement. les personnes présentant des caractéristiques cliniques compatibles avec le CS ou les individus présentant un syndrome plus léger présentation de caractéristiques phénotypiques impliquant uniquement des systèmes organiques limités (Gripp et al., 2017 ; Gripp, Stabley, Nicholson, Hoffman et Sol-Church, 2006 ; Sol-Church et al., 2009). Étant donné que la majorité des personnes atteintes Les CS ont une mutation de novo, le risque pour les frères et sœurs est faible ; cependant, affecté des frères et sœurs ont été rapportés (Gripp et al., 2011) et un mosaïcisme gonadique chez un parent a été confirmé dans une famille (Gripp, Stabley et al., 2011).

## 3 | MUTATIONS ET GÉNOTYPE–CORRÉLATIONS PHÉNOTYPES

Bien que les données soient limitées compte tenu de la rareté de la CS, certains génotypes–des corrélations phénotypiques ont été rapportées (Tableau 3). Plus de 95%

TABLEAU 1 Recommandations pour la prise en charge du syndrome de Costello

Spécialité clinique	Recommandations
Génétique moléculaire	<p>À risque : Toutes les personnes soupçonnées ou connus pour souffrir du syndrome de Costello doivent subir une évaluation approfondie par un médecin de la génétique</p> <p>Au moment du diagnostic : • Consultation de génétique avec examen physique complet et examen des antécédents prénatals, postnatals, développementaux et familiaux. histoire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des tests génétiques coordonnés par un professionnel de la génétique sont importants pour confirmer le diagnostic <ul style="list-style-type: none"> <li>Séquençage HRAS ou panel de mutations communes suivi d'une analyse complète si le panel commun est négatif</li> <li>Panel des RASopathies multigéniques si le diagnostic est incertain ou si test HRAS négatif</li> <li>Des tests supplémentaires peuvent être envisagés par les professionnels de la génétique médicale, notamment des tests sur microréseaux chromosomiques et des tests d'exome.</li> </ul> </li> <li>• Les tests parentaux doivent être envisagés lorsqu'une variante de signification incertaine est détectée ou que des symptômes parentaux sont détectés. noté</li> <li>• Pour les tests prénatals dus aux résultats de l'échographie, considérer le panel des RASopathies comme un test de premier niveau étant donné le chevauchement des symptômes et les limites de l'évaluation phénotypique par échographie. • Des tests moléculaires doivent être effectués chez les adultes ayant un diagnostic clinique de syndrome de Costello pour confirmer le diagnostic et le clarifier. risques de symptômes spécifiques</li> </ul> <p>Prise en charge continue : •</p> <p>Suivi annuel avec des spécialistes de la génétique médicale pour une évaluation continue de l'état de santé et des références au besoin vers des soins surspécialisés.</p>
Cardiologie	<p>À risque de : sténose valvulaire pulmonaire, cardiomyopathie hypertrophique (CMH), arythmie, communications septales, dilatation aortique</p> <p>Au diagnostic : •</p> <p>Consultation avec un cardiologue pédiatrique •</p> <p>Echocardiogramme (écho), électrocardiogramme (ECG), moniteur Holter</p> <p>Prise en charge continue : •</p> <p>Maladie cardiaque connue :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Suivi cardiologique selon le type et la gravité de la maladie ; soins individualisés pour la prise en charge médicale, l'intervention ou la correction/palliation chirurgicale.</li> <li>Pour une HCM apparemment résolue, maintenir la surveillance pour détecter une récurrence ou un remodelage. • Pour d'autres maladies cardiovasculaires apparemment résolues (ex. arythmie, sténose valvulaire pulmonaire), maintenir la surveillance des adolescents ou adulte sans maladie cardiaque connue</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune maladie cardiaque connue :</li> </ul> <p>Âge 0-2 : évaluation fréquente (3-6 mois) par un cardiologue pédiatrique avec ECG, écho tous les 6 mois Holter pour tachycardie ou rythme irrégulier</p> <p>Âge 2 à 20 ans : évaluation cardiologique tous les 2 à 3 ans avec écho et ECG, Holter en cas de soucis de tachycardie, dépistage lipidique à jeun de base entre 9 et 11 ans, évaluation de la tension artérielle avec visites de routine de maintien de l'état de santé</p> <p>À l'âge adulte (&gt; 20 ans) : évaluation cardiologique avec écho et ECG tous les 1 à 2 ans, bilan lipidique tous les 3 à 5 ans, évaluation de la tension artérielle avec visites de routine de maintien de l'état de santé, envisager une angiographie coronarienne (CTA) pour la détection précoce d'une maladie coronarienne, envisager une CTA ou une angiographie par résonance magnétique si l'échocardiogramme suggère une dilatation aortique</p>
Neurologie	<p>À risque de : macrocéphalie, hydrocéphalie, malformation de Chiari I, syrinx, cordon attaché, convulsions</p> <p>Au diagnostic : •</p> <p>Orientation vers une neurologie avec IRM cérébrale ; répéter dans les 2 premières années de vie, environ 1 an plus tard •</p> <p>IRM du bas de la colonne vertébrale pour détecter la moelle attachée (avec une image de la colonne vertébrale entière pour un décompte précis des corps vertébraux), une fois à diagnostic ou à l'âge de 1 an</p> <p>Prise en charge continue : •</p> <p>Examens cliniques en série axés sur la marche, la marche sur la pointe des pieds, les réflexes tendineux, l'incontinence et d'autres signes de maladie évolutive du cordon due au syrinx ou au cordon attaché.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Répétez les études d'imagerie si nécessaire</li> </ul>
Fonction neurocognitive/psychologique	<p>À risque de : Déficience intellectuelle, troubles de la parole et du langage, déficience orthopédique, arret retardés/déficientes et motricité globale, fonctionnement adaptatif altéré</p> <p>Au moment du diagnostic : • Orientation vers les services de la petite enfance ; • Évaluation complète de la parole et du langage, y compris les habiletés motrices orales ; thérapie selon les indications • Envisager d'enseigner la langue des signes pour les déficits de la parole, du langage et de la motricité orale • Évaluation de la communication augmentée ou d'assistance, avec des parents/tuteurs formés • Évaluation de l'ergothérapie et de la physiothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépistage des troubles du spectre autistique • Pour les problèmes de comportement : orientation vers un psychologue pour enfants pour évaluation ; thérapie par analyse appliquée du comportement (ABA) comme indiqué</li> <li>• Évaluer et gérer le stress parental possible; dépister les symptômes dépressifs des parents ; référer à un psychologue au besoin</li> </ul>

(Continue)

TABLEAU 1 (suite)

Spécialité clinique	Recommandations
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encourager les interactions parent-enfant réciproques (« servir et revenir »). • Conseiller les parents sur les ressources fédérales, étatiques et/ou locales pour les enfants ayant un retard de développement ou une déficience intellectuelle.</li> <li>Prise en charge continue : •</li> <li>Intervention continue et réévaluation périodique par orthophonie, ergothérapie et physiothérapie professionnels</li> <li>• Évaluation neuropsychologique à l'âge de 4 ans ou à l'entrée à l'école, avec réévaluation avant les transitions majeures. • Élaboration d'un plan d'éducation individualisé (PEI) dès l'entrée à l'école, pour une programmation scolaire appropriée (y compris d'éventuelles compétences de vie et/ou un enseignement spécialisé) ; année scolaire prolongée; scolarité jusqu'à l'âge de 21 ans, selon le cas</li> <li>• Fourniture de services connexes à l'école, notamment : services d'orthophonie, d'ergothérapie, d'orientation et de mobilité, technologie d'assistance ou d'augmentation • Si des problèmes de comportement apparaissent à l'école, l'école doit effectuer une analyse comportementale fonctionnelle (FBA) pour éclairer un comportement.</li> <li>plan d'intervention (PIB) •</li> <li>Planification de la transition post-secondaire • Pour des problèmes comportementaux : Référence à un psychologue pour enfants pour évaluation; Thérapie ABA ; formation à la gestion des parents (PMT) • Pour les préoccupations sociales/émotionnelles : orientation vers un psychologue pour enfants pour évaluation, avec une attention particulière à l'anxiété, notamment à l'entrée à l'école; thérapie comportementale familiale/thérapie d'exposition ; PMT</li> </ul>
Endocrinologie	<p>Risque de : retard de croissance, petite taille, déficit en hormone de croissance, hypoglycémie, puberté retardée ou précoce</p> <p>Au diagnostic : •</p> <p>Référer à un endocrinologue</p> <p>Comme nouveau-né si l'hypoglycémie est un problème</p> <p>Entre 2 et 3 ans pour le suivi de la croissance</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obtenez de la TSH, de la T4 libre, de l'IGF-1 et de l'IGF BP3 pour dépister une carence en thyroïde et en GH. •</li> </ul> <p>Évaluation nutritionnelle incluant la concentration de 25-hydroxyvitamine D et les mesures de croissance.</p> <p>Prise en charge continue : •</p> <p>Surveiller la croissance et référer à un endocrinologue en cas d'accélération ou de décélération significative de la vitesse de croissance. • Des études de stimulation de la GH doivent être envisagées et dirigées par un endocrinologue chez tous les patients. • Surveiller les signes de puberté précoce ou retardée. • Remplacement de la vitamine D3 600 à 1 000 unités. pour les patients présentant une carence en vitamine D (25 OH Vit D &lt;20 pg/mL)</p>
Gastro-entérologie	<p>Risque de : Retard de croissance dû à des difficultés d'alimentation et/ou de déglutition, sténose pylorique, reflux gastro-œsophagien et augmentation du métabolisme au repos, constipation</p> <p>Au moment du diagnostic : • Mesures de la croissance (à l'aide de courbes de croissance spécifiques au syndrome et de courbes générales de poids et de longueur pour détecter l'incapacité à prospérer)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Référer à un gastro-entérologue en cas de difficultés d'alimentation, de reflux gastro-œsophagien, de retard de croissance, de vomissements et de constipation • Évaluation nutritionnelle par un diététicien • En cas de difficultés d'alimentation : Référer pour une thérapie alimentaire Référer à un ORL pour une évaluation des difficultés de succion et de déglutition, envisager des études de déglutition et des FRAIS (endoscopie flexible) et évaluer le risque de complications respiratoires (c.-à-d. pneumonie par aspiration)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluez le reflux gastro-œsophagien comme recommandé par le gastro-entérologue. • En cas de reflux gastro-œsophagien : Envisagez des mesures conservatrices comme des ajustements alimentaires. Envisagez un traitement avec un inhibiteur de la pompe à protons ou un médicament prokinétique. Envisagez une alimentation par sonde nasogastrique ou de gastrostomie. Envisagez une fundoplicature ou une jéjunostomie. 2 à 4 mois</li> </ul> <p>Prise en charge continue : •</p> <p>Suivi régulier pour évaluer la croissance, le poids et la nutrition • Évaluation et traitement par un diététicien en cas de retard de croissance ou de difficultés d'alimentation • Thérapie alimentaire en cas de difficultés alimentaires persistantes afin de stimuler l'alimentation orale • Évaluer l'apparition tardive reflux gastro-œsophagien • Envisager des complications neurologiques (c.-à-d. malformation de Chiari) accompagnées de vomissements progressifs</p>
Respiratoire/ Otolaryngologie	<p>À risque de : anomalies structurelles des voies respiratoires supérieures et inférieures, infections fréquentes, apnée centrale et obstructive, cardiopulmonaire maladie</p> <p>Au moment du diagnostic : • Évaluation des problèmes courants des voies respiratoires.</p> <p>Prise en charge continue : •</p> <p>Évaluation et traitement si nécessaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Étude du sommeil chez des personnes âgées présentant des symptômes évocateurs d'apnée obstructive</li> </ul>

(Continue)

TABLEAU 1 (suite)

Spécialité clinique	Recommandations
Dentaire	<p>À risque de : éruption dentaire retardée, malocclusion, occlusion croisée, bruxisme et érosion de l'émail</p> <p>Au diagnostic : •</p> <p>Une évaluation dentaire approfondie avec un dentiste pédiatrique ou généraliste</p> <p>Prise en charge continue : •</p> <p>Hygiène dentaire régulière et appropriée. • Envisager l'ajout de fluorure pour réduire les caries.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soins réparateurs</li> <li>• Traitement orthodontique au besoin</li> <li>• Un protège-dents personnalisé peut être envisagé pour traiter le bruxisme.</li> </ul>
Appareil locomoteur	<p>À risque de : talus vertical, pectus, dysplasie/subluxation de la hanche, cordes talonnières serrées, contractures de l'épaule et du coude, déviation ulnaire des poignets, scoliose, ostéopénie/ostéoporose et faiblesse</p> <p>Au moment du diagnostic : •</p> <p>Orientation vers un orthopédiste pédiatrique • Orientation vers un physiothérapeute</p> <p>Prise en charge continue : •</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveiller la scoliose à l'aide du test de flexion avant d'Adam au moins une fois par an • Radiographies en fonction des résultats cliniques (p. ex. symptômes concernant la scoliose, le talus vertical, la dysplasie de la hanche) • Traitements standards par des orthopédistes/kinésithérapeutes basés sur les résultats cliniques (p. ex. appareil orthopédique, chirurgie, orthèses) • Encourager l'entraînement en force et l'activité physique • Absorptiométrie à rayons X double énergie chez les personnes ayant des antécédents de fracture • Imagerie par résonance magnétique de l'ensemble de la colonne vertébrale en cas de scoliose à progression rapide, d'apparition d'une nouvelle déformation du pied ou avant une fracture.</li> </ul> <p><small>intervention chirurgicale de la colonne vertébrale</small></p>
Génito-urinaire	<p>À risque de : cryptorchidie ou anomalies labiales, malformation rénale, reflux vésico-urétéral, hernie inguinale, cellule transitionnelle</p> <p>carcinome de la vessie débutant à l'adolescence</p> <p>Au diagnostic : •</p> <p>Examen physique détaillé •</p> <p>Échographie rénale</p> <p>Prise en charge continue : •</p> <p>Orientation vers l'urologie et suivi en urologie, si nécessaire • À partir de 10 ans, analyse d'urine annuelle pour une hématurie associée au cancer de la vessie</p>
Ophtalmologie	<p>Risque de : Amblyopie, ptosis, nystagmus, erreur de réfraction, strabisme, hypoplasie du nerf optique, atrophie optique, déficience visuelle corticale et retard de maturation visuelle, kératocône.</p> <p>Au moment du diagnostic : • Examen de la vue par un ophtalmologiste pédiatrique à la naissance ou au début de la petite enfance. • Intervention appropriée.</p> <p>Prise en charge continue : •</p> <p>Examen de la vue à 6 mois et suivi tous les 6 mois pendant les 2 premières années ; puis annuellement par la suite • Thérapie visuelle de soutien et évaluation fonctionnelle par des programmes d'intervention précoce et des ressources visuelles pour une mauvaise vision et perception anormale de la profondeur •</p> <p>En cas d'anomalies du nerf optique, IRM cérébrale pour dépister les malformations</p>
Oncologie	<p>À risque de : Tumeurs bénignes, rhabdomyosarcome embryonnaire, carcinome de la vessie, neuroblastome</p> <p>Au diagnostic : • Si moins de 10 ans ; échographie abdominale et pelvienne</p> <p>Prise en charge continue : • Répéter une échographie abdominale et pelvienne tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 8 à 10 ans. • Analyse d'urine annuelle à partir de 10 ans.</p> <p>Référer pour une évaluation d'un carcinome de la vessie en cas d'hématurie persistante. • Enquête sur les symptômes inexplicables d'une tumeur maligne sous-jacente.</p>
Dermatologie	<p>À risque de : Papillomes, kératodermie palmoplantaire, acanthosis nigricans</p> <p>Au diagnostic : •</p> <p>Orientation vers un dermatologue pédiatrique au besoin</p> <p>Prise en charge continue : •</p> <p>Surveiller le développement de papillomes. Peut être retiré en cas de symptômes • Surveiller la kératodermie palmoplantaire, peut nécessiter un traitement topique • Recommander une protection solaire et des précautions pour éviter la surchauffe</p>
L'âge adulte	<p>Prise en charge continue : •</p> <p>Suivi cardiologique, fréquence dépendant des diagnostics antérieurs • Évaluation/gestion des symptômes de reflux • IRM cérébrale si symptômes de Chiari I</p>

(Continue)

TABLEAU 1 (suite)

Spécialité clinique	Recommandations
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveillance de la densité osseuse •</li> <li>Nettoyages dentaires réguliers – Envisagez tous les 3 mois plutôt que tous les 6 mois • Traitement orthopédique pour maximiser la mobilité et la fonction • Examens réguliers de la vue et de la vue • Évaluation régulière de la santé mentale • Planification des soins futurs</li> </ul>

TABLEAU 2 Diagnostic différentiel du syndrome de Costello

Syndrome	Fonctionnalités communes avec CS	Différences avec CS
syndrome de Noonan	Hypertélorisme, fissures palpébrales inclinées vers le bas, ptosis, petite taille, macrocéphalie relative, PVS, HCM, TSA, hypotonie, certains avec retard neurocognitif.	Traits du visage moins grossiers, incidence moindre de problèmes d'alimentation sévères, moins de traits cutanés, incidence moindre de retard neurocognitif.
Syndrome cardio-facio-cutané	Hypertélorisme palpébral incliné vers le bas fissures, cheveux bouclés, pont nasal large, plis épicanthaux, PVS, HCM, déformation du pectus, petite taille, difficultés d'alimentation, hypotonie, retard neurocognitif.	Les traits du visage sont moins grossiers, l'incidence est plus élevée de retard neurocognitif, de convulsions, de formation progressive de grains de beauté, de kératose pileaire, d'ulérythème ophryogène,
Syndrome de Noonan à lentigènes multiples (anciennement syndrome LEOPARD)	Petite taille, hypertélorisme, PVS, HCM, anomalies de conduction, hypotonie, certains avec retard cognitif.	Taches de rousseur cutanées multiples, fréquentes surdité neurosensorielle, anomalies de conduction.
Syndrome de Noonan avec cheveux anagènes lâches	Faciès triangulaire, macrocéphalie, hypertélorisme, front haut, cheveux fins et clairsemés, petite taille, eczéma, peau sèche, hyperpigmentation, hypotonie.	Après l'enfance, les traits du visage sont moins grossiers, dysplasie de la valve mitrale.
Syndrome de Beckwith-Wiedemann	Macrosomie à la naissance, traits grossiers du visage, hypoglycémie néonatale, HCM, viscéromégalie, hypotonie, tumeurs embryonnaires.	Plis/fosses auriculaires, macroglossie, omphalocèle, anomalies rénales, hémihyperplasie.
Syndrome de Simpson-Golabi-Behmel	Macrosomie, traits grossiers du visage, viscéromégalie, retard de développement.	Macroglossie, anomalies rénales, fente labiale, polydactylie.
syndrome de Williams	Traits du visage grossiers, lèvres charnues avec grande bouche, peau douce, laxité ligamentaire, hyponotonie, difficultés d'alimentation.	Artériopathie à l'élastine, sténose pulmonaire périphérique, sténose aortique supra-auriculaire, caractéristiques de personnalité uniques, hypercalcémie.
Troubles du stockage lysosomal	Traits du visage grossiers, hypotonie.	N'a pas de sérum et d'urine biochimiques profil.

des mutations du gène HRAS responsables du CS impliquent l'acide aminé glycine au niveau Position 12 ou 13 dans HRAS (Sol-Church & Gripp, 2009). Glycine 12 et 13 sont importants pour la liaison au GTP, affectant l'activation de la cascade de signalisation RAS/MAPK (van Steensel et al., 2006). Approximativement Environ 80 % des mutations entraînent un changement faux-sens de p.G12S. Résultat, cette mutation est associée au phénotype CS classique (Figure 1). p.G12A est la deuxième mutation faux-sens la plus courante rapportée dans CS. Cette mutation peut avoir un taux de malignité plus élevé et les individus peuvent avoir un phénotype plus grave (Figure 2). UN un phénotype néonatal sévère a été rapporté avec p.G12D, p.G12C, et des mutations faux-sens p.G12E entraînant une cardiomyopathie sévère, un épanchement pleural et péricardique et des anomalies pulmonaires (Kerr et al., 2006 ; Lo et coll., 2008 ; Weaver et coll., 2014). Le faux-sens p.G12V la mutation est associée à une cardiomyopathie sévère et à une tachycardie,

ainsi qu'une détresse respiratoire entraînant une mort précoce (Aoki et al., 2005 ; Quezada et Gripp, 2007 ; Sol-Church & Gripp, 2009). Détaillé études fonctionnelles basées sur un patient inhabituel présentant un événement non mortel. aucun type dû à une mutation c.35\_36GC>TG (p.G12V) a démontré le effet de l'épissage alternatif sur la présentation phénotypique (Hartung et al., 2017). La mutation p.G13C peut être associée à un phénotype caractérisé par une stature plus grande, une absence de déviation du poignet ulnaire. ation et un risque plus faible de tumeurs malignes ou de papillomes (Figure 2 ; Sol-Church & Gripp, 2009 ; Gripp et al., 2011).

Parmi les mutations les moins courantes, HRAS p.E63\_D69dup provoque un phénotype atténué avec une déficience intellectuelle plus légère, moins des problèmes d'alimentation et un risque de tumeur plus faible (Lorenz et al., 2013 ; Xu, Wang, Lin et Yu, 2015). Les traits du visage ont tendance à être moins grossiers chez les individus les mutations faux-sens HRAS plus rares p.T58I, p.K117R, p.A146V et

TABLEAU 3 Corrélations génotype-phénotype dans le syndrome de Costello

Mutation HRAS	Phénotype clinique
p.G12S	Fonctionnalités classiques de CS
p.G12C	Phénotype néonatal sévère : cardiomyopathie sévère, épanchement pleural et péricardique et anomalies pulmonaires
M. G12D	Phénotype néonatal sévère : cardiomyopathie sévère, épanchement pleural et péricardique et anomalies pulmonaires
p.G12A	Taux de malignité plus élevé
p.G12V	Cardiomyopathie et tachycardie sévères ainsi que détresse respiratoire ; généralement mortel
p.G13C	Symptômes plus légers avec un risque plus faible de tumeurs malignes ou de papillomes, une stature plus grande et l'absence de déviation ulnaire classique du poignet CS
p.Q22K	Caractéristiques classiques du CS et de la myopathie congénitale
p.T58I	Les traits du visage ont tendance à être moins grossiers
p.G60D	Phénotype plus léger – signalé en cas de transmission maternelle
p.G60V	Un seul cas signalé : décès d'un nourrisson
p.E63K	Caractéristiques classiques du CS et de la myopathie congénitale
p.E63_D69dup	Symptômes plus légers : déficience intellectuelle plus légère, moins de problèmes d'alimentation et un risque plus faible de tumeurs
p.K117R	Les traits du visage ont tendance à être moins grossiers
p.A146P	Les traits du visage ont tendance à être moins grossiers
p.A146T	Symptômes plus légers : atteinte mineure de la peau et des articulations et retard de croissance plus léger. Microcéphalie et clairsemée, des cheveux fins sont également signalés.
p.A146V	Les traits du visage ont tendance à être moins grossiers

FIGURE 1 Images d'un individu mâle avec le plus commun faux-sens hétérozygote HRAS p.G12S mutation. Les images démontrent le syndrome de Costello classique phénotype cranio-facial. Cette figure dépeint l'évolution de ses traits de la naissance (a) jusqu'à l'âge de 5 mois (b), un an et demi (c), quatre et demi (d), 15 ans majeur (e) et 23 ans (f)

[La figure en couleur peut être consultée sur [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]



p.A146P (Chiu et al., 2016; Gripp et al., 2008; Kerr et al., 2006). HRAS p.A146T a été associé à une présentation plus douce entraînant atteinte mineure de la peau et des articulations et restriction de croissance plus légère. HRAS p.G60D est associé à un phénotype global plus doux et à un comportement parental transmission (Gripp et al., 2015), alors que le seul individu a signalé avec HRAS p.G60V est décédé en bas âge (Gripp et al., 2017).

#### 4 | CONSTATATIONS PRÉNATALES

Un diagnostic prénatal de CS doit être envisagé chez les fœtus présentant augmentation de la clarté nucale (y compris hygroma kystique), polyhydramnios, déviation ulnaire des poignets, cardiomyopathie tachycardie ou tachycardie fœtale (Lin et al., 2009 ; Quezada et Gripp, 2007 ;



FIGURE 2 Images d'individus présentant des mutations faux-sens HRAS plus rares.

(a) Un garçon de 3 ans présentant une mutation faux-sens hétérozygote HRAS p.F156L. (b) Une fillette de 3 ans présentant une mutation faux-sens hétérozygote HRAS p.Q22K. (c) Un garçon de trois ans et demi présentant une mutation faux-sens hétérozygote HRAS p.G12A. (d) Une fillette de cinq ans et demi présentant une mutation faux-sens hétérozygote HRAS p.G12C. (e) Une fillette de 6 ans présentant une mutation faux-sens hétérozygote HRAS p.G13C. (f)

Un homme de 26 ans porteur d'une mutation faux-sens hétérozygote HRAS p.G13D [La figure en couleur peut être consultée sur [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

Smith, Podraza et Proud, 2009 ; Van den Bosch et al., 2002). Polyhydramnios est présent dans plus de 70 % et peut être lié à une réduction de la déglutition fœtale (Lin et al., 2009; Myers et al., 2014; Smith et al., 2009; Van den Bosch et al., 2002). Les fœtus atteints de CS ont tendance à être gros pendant la gestation. L'âge normal qui contraste avec le retard de croissance et les retards de croissance observés après la naissance (Lin et al., 2009 ; Quezada et Gripp, 2007 ; Smith et al., 2009 ; Van den Bosch et al., 2002). La tachyarythmie fœtale est assez spécifique au CS (Myers et al., 2014). Le travail prématuré est courant, tout comme la nécessité d'un accouchement dû à des complications dues à une prolifération fœtale, à un hydramnios ou à une détresse fœtale (Lin et al., 2009 ; Piccione et al., 2009 ; Smith et al., 2009). Les résultats échographiques peuvent inclure une macrocéphalie, une ventriculomégalie, une dilatation des os longs et une pyélectasie. De nombreuses caractéristiques fœtales et prénatales des résultats de l'échographie chevauchent ceux des CFC ou des NS, soulignant l'importance des tests moléculaires.

## 5 | MALADIE CARDIOVASCULAIRE

Les maladies cardiovasculaires sont présentes chez 85 % des individus, notamment la cardiomyopathie hypertrophique (CMH), les malformations cardiaques congénitales (CHD), les troubles du rythme et/ou l'hypertension. Les maladies cardiovasculaires sont le principal contributeur à la morbidité et à la mortalité au cours des premières années de la vie (Gelb, Roberts et Tartaglia, 2015 ; Lin et al., 2011). L'HCM survient dans environ 60 % des cas, ce qui représente 75 % des pathologies cardiovasculaires (Lin et al., 2011). L'hypertrophie peut être asymétrique/septale ou concentrique, avec ventricule gauche ou

atteinte biventriculaire (Lin et al., 2011). L'évolution clinique varie de une forme mortelle néonatale grave rare, à la forme typique légère à modérée de HCM observée chez la majorité (Burkitt-Wright et al., 2012 ; Lorenz et al., 2012). Bien que les données d'histoire naturelle à long terme restent à collecter, le suivi de 146 patients âgés de 1 mois à 40 ans (avec seulement 13 individus de plus de 18 ans) indique que beaucoup d'entre eux souffraient de maladies chroniques ou pro-

hypertrophie gressive (37 %), un quart avait une maladie stable et une fraction (14 %) ont eu une amélioration, voire une résolution (Lin et al., 2011). Une coronaropathie est identifiée chez 45 % des individus (Lin et al., 2011). La sténose de la valvule monaie (PVS) est la maladie coronarienne la plus fréquente (15 à 20 %) et peut être accompagnée de troubles pulmonaires sous-valvaires et supra-valvaires. La sténose et ventricule droit à double chambre. Chez la plupart des patients avec le PVS, l'obstruction légère à modérée ne nécessite aucune intervention. Les communications interauriculaires (TSA) sont rares (5 à 7 %). Autre peu fréquente, les anomalies comprennent une communication interventriculaire, des anomalies de la valvule mitrale, un épaississement ou sténose aortique, valvule aortique bicuspidée, coarctation de l'aorte, la persistance du canal artériel et la dilatation de la racine aortique. Cor- Des anomalies de l'artère nasale ont été rapportées dans des échantillons d'autopsie, caractérisées comme une maladie coronarienne prématurée et une maladie coronarienne fibromusculaire dysplasie (Kerr et al., 2006; Lin et al., 2011).

Les arythmies auriculaires sont très fréquentes dans le CS, observées dans plus de 50 % des cas, et sont généralement caractérisées par des tachycardies auriculaires non réentrantes (NRAT), tachycardie auriculaire ectopique, tachycardie auriculaire multifocale ou chaotique (Levin et coll., 2018 ; Lin et al., 2011). Les tachycardies auriculaires non réentrantes sont souvent diagnostiquées au cours de la première année de vie et sont stables ou se résolvent dans 70 %.

Des arythmies auriculaires d'apparition tardive, à savoir une fibrillation et un flutter auriculaires, ont été rapportées, tandis que les arythmies ventriculaires semblent rares.

En raison de la forte prévalence des maladies cardiovasculaires, une consultation urgente en cardiologie pédiatrique est indiquée dès le diagnostic de CS. L'évaluation comprend l'échocardiographie (ECHO), l'électrocardiographie (ECG) et la télémétrie continue ou la surveillance Holter. HCM

et les NRAT sont plus susceptibles de se présenter dans la petite enfance, donc une surveillance fréquente-une lance au cours des 2 premières années de la vie est appropriée. Réévaluation précoce

l'enfance est dictée par des anomalies, avec des intervalles déterminés

par âge en l'absence de maladie cardiovasculaire (tableau 1). Traiter-

Le traitement de la HCM comprend des thérapies médicales visant à réduire la fréquence cardiaque et l'obstruction de l'écoulement conformément aux lignes directrices publiées (Gersh et al., 2011).

Une obstruction grave à l'écoulement a été traitée avec une cloison septale.

myectomie. Traitement antiarythmique conventionnel des NRAT

par un électrophysiologiste pédiatrique est efficace chez la plupart des patients

(Bradley, Fischbach, Law, Serwer et Dick 2e., 2001 ; Salerno,

Kertesz, Friedman et Fenrich, 2004). La correction chirurgicale des maladies coronariennes est

rarement nécessaire. On sait peu de choses sur la question de savoir si la HCM et d'autres

la maladie du myocarde peut se développer à un âge avancé. Toutes les personnes ayant

CS, même ceux qui ont déjà eu une ECHO normale ou ont subi

la réparation chirurgicale des maladies coronariennes chez les jeunes enfants doit faire l'objet de soins périodiques.

réévaluation diac par un cardiologue. Hypertension (Estep et al.,

2006 ; Lin et al., 2011) et la mort subite (présumée cardiaque) n'est pas

peu fréquent (Lin et al., 2011). Compte tenu du risque d'anomalies cardiovasculaires acquises et

évolutives, le dépistage de l'HCM avec

L'ECHO et l'ECG, les maladies coronariennes précoces, la lipidopathie et l'hypertension sont

justifiés tout au long de la vie (Gersh et al., 2011). Court et

les résultats à long terme de la chirurgie dans le CS ne sont pas décrits, mais ils sont plus élevés

la mortalité chirurgicale liée aux comorbidités doit être prise en compte.

## 6 | CONSTATATIONS NEUROLOGIQUES

Les signes neurologiques sont fréquents et comprennent des troubles structurels et fonctionnels.

anomalies. Les résultats structurels du système nerveux central incluent des

ou macrocéphalie relative, dilatation ventriculaire, encombrement dans la partie postérieure

fosse qui peut être suffisamment grave pour répondre aux critères de malformation de Chiari 1.

tion, et rarement une malformation de Dandy-Walker (Delrue, Chateil, Arveiler, &

Lacombe, 2003; Gripp, Hopkins, Doyle et Dobyns, 2010 ; Gripp & Lin,

2006 ; Gripp et Lin, 2012). Bien que ces résultats puissent être présents au début

petite enfance, ils peuvent progresser. L'encombrement dans la fosse postérieure est au moins en partie

principalement imputable à une hypoplasie osseuse de la fosse postérieure malgré un contexte postérieur normal.

volume cérébral (Calandrelli et al., 2015). Une combinaison de typiquement infantile

croissance cérébrale et éventuellement mutation HRAS entraînée par une prolifération

une diminution de la taille de la fosse cérébelleuse et une altération de la forme crânienne prédisposent à

hernie amygdalienne cérébelleuse qui, lorsqu'elle est grave, se présente comme une malformation

de Chiari 1 (Calandrelli et al., 2015 ; Paquin, Hordo, Kaplan et Miller, 2009). Encombrement dans la

fosse postérieure et hernie amygdalienne cérébelleuse-

la circulation à travers le foramen magnum peut entraver le liquide céphalo-rachidien cérébelleux

flux, contribuant à l'hypertrophie des ventricules et à la formation de syringomyélie.

La syringomyélie peut entraîner des symptômes du système nerveux périphérique tels que

comme une faiblesse, une douleur ou une sensation anormale. Le cordon attaché est plus

mon que ce qui est reflété dans la littérature et devrait être suspecté dans tous

individus (Gripp et al., 2010). On ne sait pas actuellement si une malformation progressive de Chiari

I, une syringomyélie ou un cordon attaché et leurs neuro-

les conséquences logiques contribuent au développement de la scoliose,

dysplasie osseuse de la hanche, tendons calcanéens serrés et main ou pied

anomalies de position. Les convulsions surviennent avec une incidence accrue (Kerr

et al., 2006) et sont traités comme dans la population générale. Pas de particulier

le type ou l'âge d'apparition des crises prédomine. En raison du risque d'hypo-

hypoglycémie érisulinémique chez les jeunes nourrissons (Gripp et al., 2015) ou hypoglycémie liée

à un déficit en hormone de croissance chez les personnes âgées (Gripp, Scott Jr., Nicholson et

Figuroa, 2000), nouvelles crises d'épilepsie

devrait inciter à une évaluation de l'hypoglycémie.

La prise en charge neurologique du CS dure toute la vie et l'orientation vers la neurologie est

importante au moment du diagnostic (Tableau 1). Les examens cliniques en série doivent se concentrer

sur les anomalies de la démarche, notamment la marche sur la pointe des pieds, les réflexes tendineux et autres

signes d'une maladie du cordon à progression lente. Quand Chiari I malformation ou

la syringomyélie est symptomatique ou présente une progression significative à l'imagerie, une

consultation neurochirurgicale est indiquée. Cela conduit souvent à

décompression de la fosse postérieure, et parfois répétition de la décompression (Gripp et al., 2010).

Pour les problèmes de cordon attaché, d'imagerie du bas de la colonne vertébrale

au moment du diagnostic ou à l'âge de 1 an est indiqué. Parce que le cordon attaché peut

être difficile à identifier avec certitude sur les études d'imagerie, un indice élevé

des soupçons doivent subsister et les individus symptomatiques doivent être

réimagé. Les données préliminaires suggèrent que de nombreuses personnes atteintes de CS peuvent

avoir six vertèbres lombaires et, par conséquent, il est important de compter le nombre de vertèbres lombaires.

niveau vertébral depuis la colonne cervicale vers le bas pour vérifier de manière appropriée

le niveau du cône.

## 7 | FONCTION NEUROCOGNITIF

La déficience intellectuelle survient chez environ 80 % des personnes atteintes de CS (Axelrad

et coll., 2009 ; Axelrad, Schwartz, Katzenstein, Hopkins et Gripp, 2011 ; Cesarini et al., 2009). La

majorité se situe dans la fourchette légère à modérée,

avec environ une personne sur cinq présentant une déficience plus grave, et une sur

10 montrant des performances faibles, moyennes à moyennes. Fluide non verbal

le raisonnement est une force relative, avec environ 20 % des individus

dans la fourchette moyenne basse, alors que le raisonnement verbal et le raisonnement visuo-spatial

les compétences sont des domaines de faiblesse relative. Des preuves préliminaires suggèrent que

les individus porteurs de la mutation faux-sens p.G13C ont un meilleur fonctionnement cognitif et

adaptatif (Axelrad et al., 2009, 2011 ; Gripp, Stabley et al., 2011).

La plupart des personnes atteintes de CS présentent un retard de la parole/du langage, avec

premiers mots apparaissant généralement entre la première et la deuxième année

de la vie (Gripp, Stabley et al., 2011). Le début de la parole coïncide souvent

avec résolution des problèmes d'alimentation précoces et tolérance des

flux (Gripp & Lin, 2012). Les troubles de la parole et de la motricité persistent (White et al., 2005),

bien qu'une majorité d'individus soient capables de prononcer des phrases complètes à l'âge adulte

(Hopkins et al., 2010) et que certains individus apprennent avec succès la langue des signes (White

et al., 2005). Les évaluations standardisées révèlent les capacités linguistiques globales

dans la gamme d'invalidité légère à modérée (Axelrad et al., 2009 ;

Schwartz et al., 2013), bien que la compréhension fonctionnelle du langage

peut être meilleur dans des environnements familiaux. Le langage expressif est

généralement pire que la compréhension du langage, probablement à cause de la parole et/ou des difficultés d'articulation. Le développement du vocabulaire peut s'accroître rapidement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte.

L'évaluation neuropsychologique de l'attention est un défi, car les participants ont eu des difficultés à comprendre les orientations des tâches. Parent Le rapport indique des problèmes d'attention chez environ un tiers des individus atteints de CS (Alfieri et al., 2014), bien que l'attention soit probablement limitée en adéquation avec le développement global. La mémoire de rappel verbal est généralement dans la gamme d'invalidité légère à modérée (Axelrad et al., 2009 ; Dileone et coll., 2010 ; Schwartz et coll., 2013). Par contre, verbal la mémoire de reconnaissance semble largement épargnée, se situant dans la moyenne basse à la moyenne (Schwartz et al., 2013). Mémoire pour les informations narratives La mémoire est mieux développée que la mémoire pour les informations moins structurées, comme les listes de mots. La mémoire visuo-spatiale varie de légère à handicap grave (Axelrad et al., 2009 ; Axelrad, Nicholson, Stablesy, Sol-Église et Gripp, 2007 ; Dileone et al., 2010). Capacités visuo-motrices semble être une faiblesse relative. Les déficits de motricité fine caractérisent la plupart des individus et sont aggravés par des anomalies de position de la main et les limitations de mouvement.

Les capacités académiques se situent généralement au début de l'école primaire. Sur la base de tests standardisés, la plupart des individus acquièrent des connaissances de base sur les mots compétences en lecture et en orthographe entre la maternelle et la deuxième année niveau, tandis que quelques-uns progressent vers un niveau de la 4e à la 6e année. Calcul mathématique les compétences se situent généralement entre la maternelle et la troisième année. Lecture compréhension et les compétences en résolution de problèmes en mathématiques appliquées ont tendance à être moindres bien développé (Schwartz et al., 2013).

Le comportement adaptatif est généralement proportionné à la capacité intellectuelle fonctionnement. Les compétences sociales ont tendance à être mieux développées, alors que la pratique Les compétences de la vie quotidienne ont tendance à être plus faibles, en partie à cause des problèmes orthopédiques. capacité. Les femmes ont tendance à avoir de meilleures compétences sociales et de communication, et des compétences de vie quotidienne modérément meilleures. La plupart des personnes atteintes de CS atteindre un degré limité d'indépendance à l'âge adulte, étant capable de se nourrir, nettoyer et s'habiller avec un minimum d'aide (White et al., 2005), et plus de la moitié peuvent effectuer des recherches sur Internet par elles-mêmes ; cependant, la plupart sont incapables d'accomplir des tâches plus complexes telles que la gestion l'argent (Hopkins et al., 2010).

La plupart des personnes atteintes de CS ont besoin d'une programmation spécialisée en l'école, généralement dans le cadre d'un stage d'apprentissage des compétences de vie (tableau 1). Enfants aux États-Unis devraient bénéficier d'un plan d'éducation individualisé complet. L'apprentissage peut être facilité en intégrant le contenu dans un récit pour- et les connaissances peuvent être mieux évaluées en utilisant des formats à choix multiples, qui sont préférés aux questions plus ouvertes. Enfants doit être orienté vers une évaluation de la parole/du langage afin de faire des recommandations. recommandations pour l'orthophonie et pour l'évaluation des technologies d'assistance. tion pour déterminer si un appareil d'assistance à la communication pourrait s'avérer utile. Utilisation d'un appareil d'assistance à la communication ou d'une image Le système de communication d'échange aide les enfants à se développer les handicaps communiquent (Ganz, Davis, Lund, Goodwyn et Simpson, 2012). Les enfants ayant des problèmes d'élocution plus graves peuvent apprendre à signer langue. Pour les déficits moteurs, les individus doivent être orientés vers thérapie physique et physiothérapie et, à l'école, une orientation et une mobilité. une évaluation de la ville devrait également être complétée.

## 8 | SOCIAL, ÉMOTIONNEL ET FONCTION COMPORTEMENTALE

Les nourrissons et les tout-petits atteints de CS ont été décrits comme étant typiquement renfermé, irritable et hypersensible au toucher, ce qui peut être associé à liée à une alimentation sous-jacente et à des complications médicales (Galéra et coll., 2006 ; Gripp et coll., 2010 ; Kawame et al., 2003). Une alimentation précoce Les difficultés et l'irritabilité diminuent avec le temps (White et al., 2005). De nombreux enfants de moins de 4 ans présentent également des symptômes élevés de troubles du spectre autistique (Adviento et al., 2014), bien que ce soit le cas. on ne sait pas si des enfants plus âgés peuvent sortir d'une présentation de type autistique (Schwartz et al., 2017 ; Young, Perati, Weiss et Rauen, 2018). Dans plus tard dans l'enfance et l'adolescence, les compétences sociales émergent comme un élément relatif force, surtout chez les femmes. Les individus ont une personne distincte-profil de personnalité à mesure qu'ils vieillissent, y compris l'amabilité et le sens de l'humour (Bizaoui, Gage, Brar, Rauen et Weiss, 2018) et sont souvent décrits aussi sociale et amical (Gripp & Lin, 2012).

Les personnes atteintes de CS connaissent des taux d'intériorisation élevés problèmes, y compris l'anxiété de séparation et l'anxiété scolaire (Axelrad et al., 2011 ; Galéra et al., 2006 ; Kawame et al., 2003). These symp- Les problèmes de santé ont tendance à être plus fréquents chez les hommes et les personnes ayant un faible niveau de cognition. capacités cognitives, ce qui suggère qu'ils trouvent l'école stressante. Anxiété doit être évalué chez les enfants d'âge scolaire. Les enfants peuvent répondre bien à l'intervention familiale pour l'anxiété en mettant l'accent sur thérapie d'exposition. Les parents peuvent également bénéficier d'un soutien en ayant un enfant médicalement complexe peut être stressant.

Environ la moitié des individus présentent de légers problèmes de comportement tels que colères et désobéissance (Axelrad et al., 2009), bien que par rapport aux échantillons normatifs, relativement peu de problèmes de comportement sont rapporté (Alfieri et al., 2014 ; Axelrad, Glidden, Nicholson et Gripp, 2004). Chez les adultes CS, les parents ont indiqué que la qualité de vie est inversement proportionnelle aux problèmes médicaux (Hopkins et al., 2010).

## 9 | CONSTATATIONS ENDOCRINOLOGIQUES

Les endocrinopathies courantes dans le CS comprennent l'hyperinsulinisme néonatal, hypoglycémie, déficit en hormone de croissance (GH) et problèmes de puberté. Les nouveau-nés et les nourrissons courent un risque élevé d'hypoglycémie et doivent être dépistés immédiatement après la naissance et pendant le traitement en cours. soins calaires au cours de la première année. Une glycémie inférieure à 70 mg/dL devrait être traité conformément aux recommandations de la Pediatric Endocrine Society. dations (Thornton et al., 2015) et une glycémie égale ou inférieure à 50 mg/dL doit avoir un échantillon diagnostique (glucose, GH, insuline, cortisol, bêta-hydroxybutyrate) obtenus à ce moment pour définir le étiologie de l'hypoglycémie pour guider la prise en charge. Hyperinsulinisme néonatal (Alexander et al., 2005 ; Sheffield et al., 2015), déficit en GH (Gregersen et Viljoen, 2004 ; Stein, Legault, Daneman, Weksberg et Hamilton, 2004), et le syndrome de dumping tardif dû à une gastrostomie et la fundoplicature peut provoquer ou contribuer à une hypoglycémie (Calabre, Gallagher, Simmons, Blinman et De León, 2011), chacun nécessitant prise en charge médicale spécifique. Les nourrissons ou les jeunes individus sont souvent envoyé avec une faible glycémie en raison d'un déficit en GH et les symptômes peuvent

inclure des syncopes ou des convulsions. L'incidence du déficit en GH, telle que définie par un résultat anormal au test de stimulation de l'hormone de croissance, peut atteindre 30 % (Estep et al., 2006 ; Gripp et al., 2010 ; données non publiées).

Une puberté retardée ou dérégulée peut être due à la relation entre les réserves de graisse corporelle et le début du développement pubertaire. Individuel- Les personnes atteintes de CS ont généralement une faible masse grasse corporelle et une puberté retardée (White et coll., 2005). Les lignes directrices actuelles de la Société d'endocrinologie pédiatrique affirment que les femmes sans développement de caractéristiques sexuelles secondaires à 14 ans et les hommes sans développement de caractéristiques sexuelles secondaires à 15 ans devraient être évalués pour les causes d'hypogonadisme, telles que comme un déficit en gonadotrophines ou une insuffisance gonadique. Une puberté précoce a également été décrite (Kerr et al., 2006). Son étiologie doit être différenciée. entre une augmentation précoce du signal central de la puberté (début gonado- augmentation des tropines) ou fonction autonome d'un stéroïde sexuel produisant des gonades ou autre tumeur. Différentes tumeurs productrices d'hormones telles que l'hyperinsulinisme focal (Dickson et al., 2004 ; Gripp et al., 2016) et l'adénome parathyroïdien (Cakir, Arici, Tacoy et Karayalcin, 2004) sont survenues.

L'évaluation du déficit en GH comprend la mesure des niveaux de facteur de croissance de l'insuline (IGF) suivie d'un test de stimulation de la GH (Tableau 1).

Une fois le diagnostic de déficit en GH obtenu, mais avant le traitement avec la GH, une évaluation cardiaque approfondie doit être effectuée.

Les patients doivent être surveillés tous les 6 mois pendant la première année de GH remplacement du développement d'une cardiomyopathie hypertrophique. Individuel- Les personnes traitées à la GH doivent suivre les lignes directrices existantes pour la surveillance du rhabdomyosarcome (Gripp et al., 2002), puisque l'hormone de croissance est un mitogène qui peut affecter le taux de croissance des cellules néoplasiques. Le but du remplacement de la GH est la prévention des épisodes hypoglycémiques et la augmentation rapportée de manière anecdotique du tonus et de la force musculaires, plutôt que croissance accrue en hauteur. Aucune donnée sur les résultats obtenue systématiquement n'est disponibles pour documenter les avantages du remplacement de la GH.

La prise en charge de l'hyperinsulinisme au début de la vie peut inclure du diazoxide avec une surveillance étroite de l'état cardiaque. Une prise en charge appropriée de la puberté Les problèmes environnementaux dépendent de la taille et de l'âge osseux du patient ainsi que de l'initiation Le remplacement des stéroïdes sexuels peut être reporté pour augmenter la taille finale. La densité minérale osseuse doit être étudiée chez les patients présentant un retard puberté et, si elle est faible, peut être traitée avec du calcium, de la vitamine D, des stéroïdes sexuels remplacement, ou des bisphosphonates. Il y a la gonadolibérine Les nistes peuvent être utilisées pour les causes centrales de la puberté précoce et les tumeurs peuvent nécessiter une excision.

## 10 | RÉSULTATS GASTRO-ENTÉROLOGIQUES

De graves problèmes d'alimentation et un retard de croissance sont presque universels chez jeunes enfants atteints de CS. Les difficultés d'alimentation comprennent la succion et dysfonctionnement de la déglutition, reflux gastro-œsophagien sévère et aversion orale. Un faible dysfonctionnement de la succion et de la déglutition provient du fœtus période et se poursuivent jusqu'à l'enfance. Les facteurs contributifs sont macroglossie et hypersensibilité buccale. Le reflux gastro-œsophagien (RGO) accompagné de vomissements importants, d'irritabilité et de troubles du sommeil est un problème fréquent et invalidant (Kawame et al., 2003 ; Leoni et al., 2016). La combinaison du RGO et des difficultés de déglutition contribue à manque de prise de poids et complications respiratoires comme l'étouffement et

pneumonie par aspiration. L'aversion orale peut être déclenchée par des stimuli négatifs comme l'étouffement, les vomissements, la mise en place d'une sonde nasogastrique et la sensation. désolées difficultés d'intégration. Mauvais état général avec atteinte cardiaque et des manifestations pulmonaires du CS ainsi qu'une hypotonie généralisée peuvent contribuer à une mauvaise consommation orale (Digilio et al., 2008 ; Lo et al., 2008 ; Myers et coll., 2014). La sténose du pylore est relativement fréquente (5/58 po Gripp et coll., 2008 ; 1/3 dans Digilio et al., 2008) et doit être considéré chez les nourrissons âgés de 2 à 4 mois présentant des vomissements progressifs. Les individus peuvent présenter des troubles de la motilité gastro-intestinale avec un pseudo-obstruction et constipation chronique.

Malgré un traitement intensif et une alimentation complémentaire, les nourrissons peuvent présenter un aspect caractéristique de malnutrition, qui peut masquer un caractéristiques dysmorphiques tinctives, échappant ainsi à la reconnaissance clinique du syndrome (Chiu et al., 2016 ; Zampino et al., 2007). En général, l'alimentation diversifiée Les difficultés diminuent avec le temps et la plupart des enfants prennent des aliments par voie orale entre âgés de 2 à 4 ans. Il est remarquable que les premiers goûts acceptables soient souvent épicés et forts (Gripp & Lin, 2006). La plupart des adolescents et des adultes mangent de manière indépendante (Abe et al., 2012 ; Hopkins et al., 2009 ; White et al., 2005). En indi- individus porteurs de la mutation HRAS p.G13C, des problèmes d'alimentation peuvent être plus douce et de durée limitée (Gripp, Stabley et al., 2011).

Le traitement des difficultés alimentaires est complexe et nécessite une équipe multidisciplinaire composée d'un pédiatre, d'un gastro-entérologue, diététiste et thérapeute en alimentation (tableau 1). Les mesures conservatrices telles que le positionnement, les préparations hypoallergéniques ou épaissies, les régimes composés et les tétées fréquentes ou continues ont un succès limité. Traitement avec les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être utiles. Les agents prokinétiques doivent être envisagé si un trouble de la motilité gastro-intestinale est suspecté. Cependant, ces médicaments peuvent avoir des effets indésirables importants pouvant entraîner arythmie. Études de la déglutition, y compris l'endoscopie flexible, et L'imagerie gastro-intestinale traditionnelle est souvent indiquée dans l'évaluation et la prise en charge de la dysphagie, du reflux gastro-œsophagien et des troubles pulmonaires. aspiration. La plupart des nourrissons nécessitent une sonde nasogastrique ou une gastrostomie percutanée (Leoni et al., 2016). Mise en place d'un gastrooduodéal ou une sonde gastrojéjunale, une jéjunostomie ou une fundoplicature peuvent être nécessaires en raison d'un reflux sévère ou d'une altération de la motilité gastrique (Lightdale & Gremse, 2013). Le RGO de l'adulte peut être lié à une malformation de Chiari (Hopkins et coll., 2010 ; White et coll., 2005). Les vomissements étant un symptôme reconnu de la malformation de Chiari, le RGO chez les personnes âgées également. mérite une évaluation neurologique et éventuellement une IRM cérébrale. Les personnes atteintes de CS ont une dépense énergétique au repos accrue (Leoni et al., 2016) mesuré par calorimétrie indirecte, reflétant probablement une augmentation métabolisme basal cellulaire et contribuant au retard de croissance malgré apport calorique quotidien normal à élevé (Leoni et al., 2016). Des courbes de croissance normales pour les personnes CS recevant des soins médicaux ont été publiées (Sammon et al., 2012).

## 11 | RESPIRATOIRE ET CONSTATATIONS OTOLARYNGOLOGIQUES

Des comorbidités pulmonaires et respiratoires complexes sont présentes de manière significative. proportion élevée de nouveau-nés et de nourrissons atteints de CS (Gomez-Ospina et coll., 2016 ; Myers et al., 2014), et sont plus fréquents et plus graves

que dans la population générale, même en tenant compte de la prématurité.

Anomalies des voies respiratoires supérieures et inférieures ainsi que des anomalies du parenchyme pulmonaire tel qu'une maladie pulmonaire chronique se produit. Dans la petite enfance et petite enfance, tissu nasal redondant, macroglossie relative,

laryngomalacie, effondrement de la paroi hypopharyngée ou voies respiratoires non spécifiques une obstruction peut nécessiter une épiglottoplastie ou une trachéotomie.

De manière anecdotique, la production de mucus est augmentée et peut aggraver la respiration.

problèmes pathologiques dus à une hypotonie et à un dysfonctionnement de la déglutition limitant l'élimination du mucus des voies respiratoires. La malformation de Chiari I peut entraîner dysphagie et apnée centrale du sommeil. Trachéobronchomalacie chronique

les maladies pulmonaires de la petite enfance et les infections fréquentes des voies respiratoires ont tendance à pour s'améliorer avec la croissance et le développement liés à l'âge. D'autres problèmes peuvent survenir, notamment une hypertrophie adénoïde et amygdalienne. Papillote nasale les mata sont fréquents chez les personnes âgées et peuvent nécessiter leur retrait.

L'apnée obstructive ou centrale du sommeil (Della Marca et al., 2006), les lésions pulmonaires parenchymateuses persistantes ou l'évolution d'une maladie cardiopulmonaire nécessitent une reconnaissance et un traitement précoces (Gomez-Ospina et al., 2016).

L'évaluation et la prise en charge pulmonaires sont individualisées, mais les tests courants peuvent inclure l'imagerie thoracique et des voies respiratoires, la laryngoscopie et la bronchoscopie flexibles (dynamiques) et rigides (statiques), et la polysomnographie (Tableau 1). L'imagerie thoracique et des voies respiratoires peut fournir une évaluation uation du parenchyme pulmonaire et évaluer le rétrécissement des voies respiratoires ou trachéobronchomalacie. L'endoscopie des voies respiratoires confirmera la présence ou absence d'une lésion fixe spécifique des voies respiratoires telle qu'une sténose sous-glottique, ou d'un problème dynamique des voies respiratoires supérieures ou inférieures tel qu'une voie aérienne malacie. La polysomnographie évaluera le contrôle de la respiration et de la con- confirmer la présence ou l'absence de troubles respiratoires du sommeil. Supplémentaire l'imagerie peut inclure une tomodynamométrie pour fournir une évaluation plus détaillée. ment du parenchyme pulmonaire et avec le contraste IV, une image plus détaillée évaluation du débit sanguin pulmonaire. Aide à la planification de l'anesthésie- La respiration est un rôle important du consultant pulmonaire. Une approche collaborative et multidisciplinaire est privilégiée et implique l'expertise et compétences d'un pneumologue et d'un oto-rhino-laryngologiste. Évaluation du potentiel interactions cardio-pulmonaires, en particulier chez les patients atteints de maladies cardiaques et assurer une alimentation et une nutrition sûres et efficaces. Le plan national peut nécessiter la contribution de la cardiologie, de la gastro-entérologie, orthophonistes et spécialistes en nutrition.

## 12 | CONSTATATIONS DENTAIRES ET ORALE

Les problèmes dentaires et bucco-dentaires liés au CS sont peut-être les plus graves de tous RASopathies. Les personnes atteintes de CS ont des habitudes orales, notamment une seconde poussée de la langue, posture de la bouche ouverte et dents excessives grincement/bruxisme, entraînant une béance antérieure avec une béance postérieure occlusion croisée (Goodwin et al., 2014). Les individus présentent une incidence significativement plus élevée de malocclusions de classe III (37 %) dans lesquelles le maxil- la première molaire larie est positionnée en arrière de la première molaire mandibulaire (Goodwin, Oberoi, et al., 2014). La majorité a un champ d'action étroit et élevé. palais arqué avec épaissement du maxillaire postérieur et du crête alvéolaire mandibulaire antérieure. Des problèmes de malocclusion et de palais peuvent contribuer à l'apnée obstructive du sommeil. L'hypertrophie gingivale est com- mon (Hart et al., 2002). La plupart (93 %) ont un retard de développement dentaire

avec éruption retardée. Ils ne présentent généralement pas d'encombrement dentaire accru, d'hypodontie, de dents surnuméraires ou de morphologie dentaire anormale. La microdontie a rarement été signalée (Takahashi & Ohashi, 2013). Presque toutes les personnes atteintes de CS présentent un défaut de l'émail

caractérisé par des lésions focales et striées blanches déminéralisées.

en raison d'une usure pathologique due à une susceptibilité accrue à l'abrasion et caries (Goodwin et al., 2014; Goodwin, Oberoi et al., 2014).

La prise en charge médicale comprend des examens dentaires réguliers avec un ou un dentiste pédiatrique (tableau 1). Il n'est pas rare que les personnes CS aient besoin d'une anesthésie pour des visites chez le dentiste. Une attention particulière à l'hygiène bucco-dentaire est important car l'hyperplasie gingivale rend le nettoyage difficile et l'hypoplasie de l'émail augmente la susceptibilité aux caries. Augmentation du fluorure le traitement peut diminuer les caries. Pour le bruxisme, un protège-dents sur mesure peut être envisagée. Les conseils d'anticipation devraient inclure la possibilité un retard dans le développement et l'éruption des dents. Orientation précoce vers un orthodontiste est recommandé, notamment en cas de malocclusion de classe III.

## 13 | CONSTATATIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES

Les signes musculo-squelettiques sont fréquents et comprennent la scoliose, la poitrine anomalies, ostéopénie/ostéoporose, dysplasie/subluxation de la hanche, verti- talus cal, tendons d'Achille tendus, contractures articulaires grandes et petites, déviation ulnaire des poignets, hypotonie, laxité articulaire et faiblesse musculaire (Detweiler, Thacker, Hopkins, Conway et Gripp, 2013; Reinker, Stevenson et Tsung, 2011; Stevenson et Yang, 2011; Yassir, Grottkau et Goldberg, 2003). Une diminution de la densité minérale osseuse a été rapporté dans plusieurs RASopathies et est fréquent dans le CS (Detweiler et al., 2013; Leoni et al., 2014; Stevenson et al., 2011; White et coll., 2005). L'ostéopénie peut être présente et les individus peuvent être symptomatique (White et al., 2005). Cependant, l'impact des fractures dues à l'ostéoporose dans le CS n'a pas été bien élucidé. Une carence en vitamine D a été documentée dans des groupes européens (Leoni et al., 2014).

La scoliose, ainsi que la cyphose, ont été rapportées dans 17 à 63 % des cas. les personnes atteintes de CS (Detweiler et al., 2013; Reinker et al., 2011; Stevenson et Yang, 2011; Yassir et al., 2003). La scoliose peut être grave et progressif. Les anomalies du pectus sont fréquentes (6 à 30 %), mais nécessitent rarement une intervention (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003). Une inversion du profil sagittal normal de la colonne vertébrale avec une lordose thoracique et une cyphose lombaire peut être observée (Detweiler et al., 2013).

La dysplasie de la hanche touche 17 à 45 % et peut être observée tôt dans la petite enfance ou pendant l'enfance et l'adolescence ( Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2013 ). 2003). On suppose qu'au début, la dysplasie de la hanche est généralement bilatérale. et probablement le résultat d'une hypotonie et d'une laxité ligamentaire. Dysplasie de la hanche peut être identifié lors d'un dépistage de routine et doit inciter à une orientation vers un service orthopédique. La dysplasie tardive de la hanche pendant l'enfance/adolescence est presque toujours unilatéral et constitue un phénomène mal compris dans le CS (Detweiler et al., 2013). Ces personnes peuvent présenter une aggravation de démarche, de douleur à la hanche ou de différence de longueur des membres. La reconstruction chirurgicale est souvent nécessaire et peut être un défi. Les contractures de flexion de la hanche peuvent être observé sans dysplasie de la hanche concomitante (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003).

Les membres sont souvent décrits comme minces et dépourvus de musculature. Des anomalies sur les biopsies musculaires suggèrent une myopathie sous-jacente (Tidyman, Lee et Rauhen, 2011 ; van der Burgt et al., 2007) avec des analyses biochimiques in vitro études cal démontrant que les mutations CS dérèglent le squelette myogénèse, fournissant une preuve supplémentaire que les individus atteints de CS ont une myopathie intrinsèque (Tidyman et al., 2011). Près des trois quarts avez des contractures du tendon d'Achille qui se manifestent généralement par une marche des ortelings (Detweiler et al., 2013 ; Yassir et al., 2003). Talus vertical congénital (17 à 28 % des individus) est constatée à la naissance ou peu après. Autre pied des déformations telles que le pied-de-biche équin (2 %) ou le pied plan (53 %) surviennent. Des anomalies unilatérales progressives du pied, en particulier pendant l'enfance, peuvent indiquer un cordon attaché et doit être étudié de manière appropriée. Les contractures de l'épaule et du coude surviennent chez 65 % et 55 % des individus, respectivement (Detweiler et al., 2013). En plus de la flexion du coude tractus, une déviation ulnaire au niveau du poignet (63 %) peut être présente. Radial une subluxation de la tête ou une luxation au niveau du coude peut survenir. Le poignet-main les déformations sont caractéristiques et comprennent des déformations hyperextensibles courtes et larges. chiffres ainsi que la déviation ulnaire. La faiblesse de la poignée est courante et peut, en partie, être dû au positionnement de la main et du poignet, bien que une faiblesse musculaire intrinsèque a été rapportée dans d'autres RASopathies (Stevenson et coll., 2012).

Orientation vers des services d'orthopédie et de physiothérapie pour, au minimum, L'évaluation de la ligne est indiquée pour toutes les personnes atteintes de CS (Tableau 1). Radio-les graphiques permettent de diagnostiquer la dysplasie de la hanche et, dans de tels cas, l'orientation vers l'orthopédie est indiquée car il existe une forte probabilité de nécessiter une intervention chirurgicale intervention. À chaque visite chez le médecin, les individus doivent être évalués pour scoliose avec le test de flexion avant d'Adam (Adams, 1865). Référence à orthopédie si nécessaire pour la prise en charge appropriée de la scoliose. Dans En général, une progression rapide de la scoliose peut être observée chez les personnes atteintes de atteinte du système nerveux central. Étant donné que le système nerveux central des découvertes telles que la malformation de Chiari I, la syringomyélie et le cordon attaché sont fréquentes, une IRM de la colonne vertébrale entière doit être envisagée individuellement. personnes atteintes de scoliose, en particulier à progression rapide.

En cas de fracture, une absorptiométrie à rayons X à double énergie doit être envisagée. pris en compte, mais la petite taille des individus CS doit être prise en compte lors de l'interprétation des résultats. La supplémentation en vitamine D peut être nécessaire pour maintenir une concentration sérique suffisante de 25-hydroxyvitamine D. tion. L'orthopédiste sera utile pour l'évaluation des articulations fréquentes anomalies. Le traitement de l'oppression du tendon d'Achille est souvent une combinaison de physiothérapie et d'attelles, bien que l'injection de toxine botulique soit Des tentatives ont été tentées de manière anecdotique. Une intervention chirurgicale peut être nécessaire si elle est réfractaires à ces thérapies. Récidive de tension du tendon d'Achille peut être vu et peut nécessiter une nouvelle intervention chirurgicale. Pour les contractures articulaires, encourager une bonne posture et des étirements, ainsi que des activités aériennes. les liens peuvent être bénéfiques. L'ergothérapie et la physiothérapie peuvent être nécessaire pour s'étirer et se préparer dès le plus jeune âge.

## 14 | CONSTATATIONS GÉNITO-URINAIRES

Au cours de la période prénatale, des anomalies rénales sont présentes chez jusqu'à 83 % des fœtus atteints de CS et inclure des reins échogènes ainsi qu'un bassin rénal dilaté et une pyélectasie (Lorenz et al., 2012 ; Myers et al., 2014). Rénal postnatal documenté

les anomalies comprennent les reins échogènes, les reins ectopiques, les reins hypertrophiés, bassin rénal dilaté/pyélectasie/hydronephrose et anomalies du système collecteur rénal (Dickson et al., 2004 ; Digilio et al., 2008 ; Gripp et al., 2012 ; Lin et coll., 2009 ; Lo et coll., 2008 ; Lorenz et al., 2012). Les calculs rénaux peuvent surviennent chez les enfants et les adultes (Assadi et al., 1999 ; Gripp, Stabley et al., 2006 ; Sol-Church et al., 2009) et un calcul vésical a été documenté (Assadi et al., 1999). D'autres anomalies génito-urinaires comprennent la cryptorchidie, ainsi que observé dans d'autres RASopathies, hydrocèle, hernie inguinale, hypoplasie lèvres, ou petites lèvres proéminentes (Cakir et al., 2004 ; Digilio et al., 2008 ; Gripp, Stabley et al., 2011 ; Hennekam, 2003 ; Smith et al., 2009), et des anecdotes rapports dotaux de diverticules vésicaux. Papillomes vésicaux et transitionnels le carcinome cellulaire de la vessie peut survenir de la fin de l'enfance à l'âge adulte, pour les recommandations de dépistage, voir la section Hématologie/Oncologie. Rénal l'échographie doit être envisagée au moment du diagnostic avec un suivi approprié en urologie si nécessaire (Tableau 1).

## 15 | CONSTATATIONS OPHTHALMOLOGIQUES

La majorité des personnes atteintes de CS présentent des anomalies oculaires et des problèmes de vision. avec strabisme, nystagmus et erreurs de réfraction telles que la myopie, l'hypermétropie et l'astigmatisme (Estep et al., 2006 ; Gripp, Lin et al., 2006). Dans un étude transversale, la majorité avait besoin de verres correcteurs pour réfraction erreurs, la myopie étant la plus courante (Shankar & Rauhen, 2009). Plus que 50 % souffraient de strabisme, d'un manque de perception de la profondeur et d'une acuité visuelle réduite. La photophobie avec évitement de la lumière du soleil a été rapportée dans un certain nombre de cas. d'individus. Le ptosis est courant, de nombreuses personnes ayant une tête compensatoire posture. De nombreuses personnes subissent une chirurgie de correction du strabisme dans la petite enfance ou la petite enfance, l'exotropie étant plus fréquente. Le nystagmus a été présent chez des individus dépourvus de nerf optique ou de rétine. problèmes et peut diminuer avec l'âge. L'amblyopie est un phénomène courant (Shankar et Rauhen, 2009). Deux individus présentaient un kératocône (Costello, 1996 ; Gripp & Demmer 2013). Les résultats du segment postérieur incluent l'optique modifications nerveuses allant de disques optiques hypoplasiques à petits mais normaux disques optiques apparaissant, bords inclinés et irréguliers des disques optiques et péri-pigmentation papillaire et atrophie. Une dystrophie rétinienne est survenue dans deux individus (Pierpont, Richards, Engel, Mendelsohn et Summers, 2017). La prise en charge des problèmes oculaires liés au CS dure toute la vie et doit commencer tôt pour prévenir la perte de vision et l'amblyopie (Tableau 1). Erreurs de réfraction et certaines le strabisme est géré par des verres correcteurs, ainsi que le ptosis et le strabisme peut avoir besoin d'une intervention chirurgicale. Lorsque des problèmes du nerf optique sont constatés, une IRM cérébrale est Une diminution de la vision recommandée et inexplicquée peut nécessiter un électro-rétinogramme pour évaluer la dystrophie rétinienne. Ophtalmologie pédiatrique les évaluations doivent commencer à la naissance ou au moment du diagnostic et de la poursuivre tous les 6 mois pendant les 2 premières années de vie puis annuellement ou selon les recommandations. recommandé par un ophtalmologiste.

## 16 | HÉMATOLOGIQUE ET ONCOLOGIQUE RÉSULTATS

Les enfants et les adultes atteints de CS présentent un risque accru de tumeur maligne, principalement pour le rhabdomyosarcome embryonnaire dans la petite enfance, cancer de la vessie à l'adolescence et au début de la vie adulte, et neuroblastome

(Flores-Nava, Canun-Serrano, Moysen-Ramirez, Parraguire-Martinez et Escobedo-Chavez, 2000 ; Franceschini et al., 1999 ; Gripp et al., 2002 ; Kerr et coll., 1998 ; Moroni et al., 2000 ; Sigaudy et coll., 2000 ; Urakami et al., 2002). D'après une revue de 268 cas publiés, le risque cumulé pour le cancer à l'âge de 20 ans était de 15 % (Kratz, Rapisuwon, Reed, Hasle et Rosenber, 2011). Un rhabdomyosarcome a été signalé dans 19 patients (7 %), carcinome de la vessie chez 4 (1 %) et neuroblastome chez 5 (1%). Le risque maximal de rhabdomyosarcome embryonnaire survient jusqu'à l'âge de 6 ans (Gripp et al., 2002) et la majorité des tumeurs surviennent dans l'abdomen ou le bassin (Robbins et al., 2016). La haute enfance le risque de malignité a été confirmé dans une étude de population menée en enfants de moins de 14 ans en Allemagne qui ont démontré un niveau taux d'incidence normalisé de 42,4 (5,1–153,2 ; Kratz et al., 2011).

Il n'a pas été déterminé avec certitude à l'heure actuelle si la malignité le risque varie en fonction de la mutation sous-jacente. Étant donné que 80 % des personnes atteintes de CS ont HRAS p.G12S, cette mutation faux-sens prédomine également chez les patients atteints de tumeur maligne. Outre les tumeurs malignes, un certain nombre des lésions bénignes ont été rapportées, notamment des ganglioneuroblastomes, un épithéliome calcifié du cou et des kystes épithéliaux paratubales, neurinome de l'acoustique et polype de l'estomac (Di Rocco et Doder, 2003 ; Martin et Jones, 1991 ; Suri et Garrett, 1998 ; Zampino et coll., 1993). Dans adultes, fibroadénomatose mammaire, papillome intracanalair, parathyroïde des papillomes et des papillomes du plexus choroïde ont été rapportés (White et al., 2005).

Comme on pouvait s'y attendre pour une maladie aussi rare, il n'existe aucune preuve sur lequel fonder un protocole de dépistage, en termes d'effet sur la mortalité et la morbidité. Sur la base des recommandations de la littérature, un examen physique nation ainsi que des échographies abdominales et pelviennes sont suggérées tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 8 à 10 ans, et analyse d'urine annuelle à partir de l'âge 10 (Tableau 1 ; Gripp et al., 2002 ; Villani et al., 2017). Le dépistage du neuroblastome a été compliqué par la mise en évidence d'anomalies catécholamines urinaires en l'absence de neuroblastome chez les patients atteints de CS ; par conséquent, cela n'est plus recommandé (Bowron, Scott, Brewer et Weir, 2005). Bien que les tumeurs malignes avec un taux très élevé Le risque relatif en CS a été bien défini comme indiqué ci-dessus, il reste on ne sait pas s'il existe un risque accru d'autres tumeurs malignes, mais avec un risque relatif plus faible, comme on le voit dans NF1 (Narrod, Stiller et Lenoir, 1991).

## 17 | CONSTATATIONS DERMATOLOGIQUES

Les caractéristiques dermatologiques du CS sont distinctives et plusieurs sont uniques au CS. La grande majorité des personnes atteintes de CS ont les cheveux bouclés (95,7 %) avec alopecie frontotemporale (30,4 % ; Siegel, Mann, Krol et Rau, 2012). Les cheveux ont tendance à être clairsemés, cassants et à croissance lente. En revanche, les ongles des mains et des pieds poussent rapidement. Les ongles ont tendance à être fragile et mince. Les sourcils fournis et épais sont une caractéristique commune (47,8 %) qui distingue les CS des individus atteints de CFC qui ont des sourcils fins, sourcils clairsemés. Le syndrome des cheveux anagènes lâches a été rapporté dans un sous-ensemble d'individus atteints de HRAS p.G13C (Gripp, Stabley et al., 2011) et certains avaient des cils très longs, qui nécessitaient une coupe régulière.

Les papillomes commencent souvent à se développer sur les ailes nasales et antérieures. narines, apparaissant depuis la petite enfance jusqu'au début de l'âge adulte, survenant dans

71,7% des particuliers. D'autres endroits incluent le visage, les lobules des oreilles et région périméale. Les papillomes ont tendance à être mous, de couleur chair et petits, mesurant souvent seulement 3 à 4 mm (Siegel et al., 2012). Hyperkératose se développe dans les zones de pression sur les paumes et les plantes. Cette palmoplantaire la kératodermie devient significative et symptomatique chez l'adolescent années chez environ les trois quarts des patients. Les paumes et les plantes se distinguent par des plis profonds avec une peau lâche, ridée ou redondante. Il est courant que les patients aient une couleur de peau plus foncée que celle des membres de leur famille. La majorité souffre d'intolérance à la chaleur, de transpiration excessive et d'odeurs corporelles inhabituelles (Morice-Picard et al., 2013 ; Siegel et al., 2012). Il y a quelques cas signalés de graves généralisées cutis laxa pendant la période infantile, qui s'est améliorée avec le temps (Girisha, Lewis, Phadke et Kutsche, 2010). Acanthosis nigricans, épaisse, hyper-peau pigmentée et veloutée de la nuque dorsale, des aisselles et moins fréquemment des mains dorsales ont été signalées dans environ un tiers des cas. L'âge à la présentation de l'acanthose nigricans peut aller de la petite enfance jusqu'à l'adolescence.

Une évaluation régulière par un dermatologue pédiatrique est importante pour surveiller les résultats dermatologiques, principalement les papillomes et les palmoplantaires kératodermie, qui peut nécessiter un traitement (Tableau 1). La papille faciale les lomas et la kératodermie palmoplantaire peuvent avoir un impact négatif sur qualité de vie en raison de la stigmatisation, de la douleur et des déficiences fonctionnelles. Il n'existe aucun traitement approuvé par la FDA pour les papillomes ou la kératodermie palmoplantaire. Traitements utilisés pour les papillomes inclure l'excision par biopsie, la cryothérapie, la cautérisation et la crème imiquimod ; comment- Cependant, ceux-ci n'apportent généralement qu'un bénéfice temporaire et les lésions sont fréquentes. se reproduisent fréquemment. La kératodermie palmoplantaire est traitée par voie topique tazarotène, crème d'urée et association physique. Un rapport de cas décrit amélioration de l'acanthose nigricans après traitement par l'isotrétinoïne pour acné nodulocystique (Sriboonnark, Aurora, Falto-Aizpurua, Choudhary et Connelly, 2015).

Les personnes atteintes de CS ont un taux élevé de peau sensible et d'eczéma. toutes les dermatites. Cela peut provoquer des démangeaisons et un inconfort. L'eczéma devrait être géré avec des soins pour la peau sensible. L'utilisation de produits sans parfum Les produits (y compris le savon, la crème hydratante et le détergent à lessive) sont bénéfiques pour prévenir les irritations cutanées. Crèmes et onguents hydratants épais sont plus efficaces comme émollients que comme lotions. Dans certains cas, la prescription Des stéroïdes topiques sont nécessaires. La protection solaire, y compris le port de chapeaux, de vêtements de protection solaire, de lunettes de soleil et d'un écran solaire, est importante. La crème solaire doit être réappliquée toutes les 2 heures à l'extérieur, surtout si nager ou transpirer.

## 18 | LES PROBLÈMES À L'ÂGE ADULTE

Il existe très peu de littérature décrivant les problèmes de santé spécifiques aux adultes atteints de CS. Deux études décrivent des problèmes de santé chez 22 adultes (16 ans et plus) atteints de CS (Abe et al., 2012 ; White et al., 2005). Parmi eux, 15 (68 %) souffraient d'une pathologie cardiovasculaire, huit personnes avaient cardiomyopathie isolée, cinq individus présentaient une cardiomyopathie et arythmie, un individu a présenté un prolapsus et une régurgitation de la valvule mitrale, et un individu présentait une régurgitation valvulaire pulmonaire et tricuspide. En comparant ce groupe de 22 individus à une étude transversale

cohorte d'individus atteints de CS de tous âges (61 individus, âge moyen 12 ans, 13 au-delà de 18 ans), l'incidence de la cardiomyopathie est constante (~ 65 %), tandis que l'arythmie semble être courante chez les jeunes. ger cohorte (Abe et al., 2012 ; Levin et al., 2018 ; Lin et al., 2011 ; White et al., 2005). L'âge d'apparition des problèmes cardiaques et le suivi longitudinal de la cardiomyopathie sont largement sous-estimés. Seulement quatre des 22 adultes référencés avaient auparavant l'âge d'apparition d'une cardiomyopathie fourni avec deux personnes qui auraient été diagnostiquées comme adultes, âgées de 16 et 26 ans respectivement (Abe et al., 2012 ; White et al., 2005). Adulte- L'apparition d'un RGO a été signalée chez quatre adultes sur 17 (White et al., 2005) et trois d'entre eux ont ensuite reçu un diagnostic de malformation de Chiari I. Alors que Le RGO est un problème courant dans la population générale, le potentiel l'association avec la malformation de Chiari I chez un adulte atteint de CS est importante. Parmi 14 adultes ayant bénéficié d'une imagerie cérébrale, quatre ont reçu un diagnostic de Chiari I malformation (Abe et al., 2012 ; White et al., 2005). Problèmes de vision continuer jusqu'à l'âge adulte. Les problèmes spécifiques signalés chez les adultes comprennent kératocône chez deux individus et dystrophie rétinienne chez deux individus. personnes, en plus de problèmes plus courants tels que la myopie, l'astigmatisme, l'amblyopie, le nystagmus et l'hypermétropie (Gripp & Demmer, 2013 ; White et coll., 2005). Les tumeurs et tumeurs malignes semblent rares chez les adultes. À ce jour, la seule tumeur maligne signalée chez les adultes atteints de CS Il s'agit d'un carcinome à cellules transitionnelles de la vessie (Beukers, Hercegovac et Zwarthoff, 2014 ; White et coll., 2005). Une faible densité osseuse peut constituer un problème pour les adultes atteints de CS (Leoni et al., 2014 ; White et al., 2005). Bien que les individus puissent présenter une faible densité osseuse symptomatique, sité, d'autres comorbidités liées à une faible densité osseuse peuvent être présentes et, par conséquent, la relation causale avec CS n'est pas claire. Une étude récente rapporté une densité osseuse chez un groupe d'individus atteints de CS, dont quatre personnes de plus de 18 ans. Même si la densité osseuse était faible dans trois des quatre individus (scores z du rachis lombaire et du corps entier < -2), aucun des les individus de l'étude avaient une fracture (Leoni et al., 2014). Ortho- les chirurgies pédiatriques pratiquées chez les personnes âgées comprennent l'allongement des dix dons calcaneens et la fusion vertébrale. Un individu avait une hanche totale remplacement à 19 ans.

Les caractéristiques physiques des personnes atteintes de CS changent avec l'âge, avec grossissement des traits du visage et perte et amincissement des cheveux. Qualité de la vie est généralement considérée comme bonne chez les adultes atteints de CS (Hopkins et al., 2010). Une préoccupation majeure qui mérite une enquête plus approfondie concerne les symptômes d'anxiété (Weaver, observation non publiée). Fonction cognitive semble stable dans le temps mais a été peu étudiée chez l'adulte. Parmi un groupe de 16 adultes récemment interrogés avec un âge moyen de 24,75 ans (médiane 22,5 ans, fourchette 16-38 ans, SD 6,5), 13 vivent avec leurs parents, deux vivent dans un foyer de groupe et un vit de manière semi-indépendante dans un foyer de groupe. appartement près de ses parents. Trois personnes suivent un programme collégial. Tous participent à des activités quotidiennes telles que du bénévolat ou un emploi à temps partiel. Compte tenu de la forte probabilité qu'un adulte atteint de CS nécessitera une assistance à vie pour les activités de la vie quotidienne, il est important que les parents ou les tuteurs commencent à planifier tôt le soutien continu de leur fils ou fille adulte atteint de CS. L'espérance de vie nécessite une étude plus approfondie, mais comme le prouvent les études résumé ci-dessus, de nombreux individus survivent jusqu'à l'âge adulte. Parmi 23 personnes décédées recensées en 2011, seulement deux sont décédées à l'âge adulte (Lin et al., 2011). Il s'agissait de deux hommes décédés subitement, à l'âge

27 et 47 ans respectivement. Le joueur de 27 ans avait connu de graves cardiomyopathie hypertrophique, arythmie et dilatation de l'aorte ascendante. L'homme de 47 ans était la personne vivante la plus âgée atteinte de CS à au moment de son décès et avait déjà eu une échocardiographie normale. gramme. En cas de décès inattendu, il peut être utile d'avoir un soigneusement examiné si l'autopsie ou la préservation des tissus/ADN est souhaité et avoir un plan approprié en place. En plus de la routine dépistage des problèmes spécifiques au CS (tableau 1), il est important de mettre l'accent sur les recommandations de routine en matière de maintien de la santé des adultes, telles que comme le dépistage annuel de la tension artérielle et des lipides chez tous les individus et mammographie chez la femme.

## 19 | RÉSUMÉ

Le syndrome de Costello (CS) est une RASopathie due à l'activation de la lignée germinale mutations du gène HRAS. En raison de la nature omniprésente dans laquelle HRAS est exprimé, CS est un syndrome complexe affectant plusieurs les systèmes organiques et les individus sont prédisposés au cancer. Comme les autres RASopathies, les individus CS présentent des caractéristiques crano-faciales distinctives, car-anomalies diaques, retards de croissance et de développement, ainsi que dermato-problèmes logiques, orthopédiques, oculaires et neurologiques. Il est essentiel que les patients soient évalués par des spécialistes et bénéficient d'un suivi continu dans un approche régulière et multidisciplinaire. Ces recommandations ont été développé par une équipe interdisciplinaire d'experts dans le but global fournir aux prestataires de soins de santé les soins de santé les plus rapides possible pratiques et directives de prise en charge médicale pour les personnes atteintes de CS tout au long de leur vie. Cependant, comme l'histoire naturelle complète du CS il n'existe pas de données claires et systématiquement obtenues concernant les avantages de ces recommandations de prise en charge font actuellement défaut, ces soins les lignes directrices seront affinées à l'avenir.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier les familles et les anciens NIH soutenus Rencontres scientifiques sur la RASopathie qui ont donné lieu à des interactions entre cliniciens, familles et chercheurs. De plus, les auteurs remercient le Costello Syndrome Family Network pour son soutien enthousiaste, son aide. tance et commentaires réfléchis dans l'élaboration de ces lignes directrices. Ce travail a été partiellement soutenu par le National Institute of Arthritis et maladies musculo-squelettiques et cutanées R01AR062165 (KAR) et le Réseau Enfants Miracle (SPS).

## CONFLIT D'INTÉRÊT

Aucun.

## ORCID

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

Aube 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>

## LES RÉFÉRENCES

- Abe, Y., Aoki, Y., Kuriyama, S., Kawame, H., Okamoto, N., Kurosawa, K., ... Matsubara, Y. (2012). Prévalence et caractéristiques cliniques du syndrome de Costello et du syndrome cardio-facio-cutané au Japon : résultats d'une enquête épidémiologique nationale. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 158A(5), 1083-1094. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35292>
- Adams, W. (1865). *Cours sur la pathologie et le traitement des courbures latérales et autres de la colonne vertébrale*. Londres : Churchill.
- Adviento, B., Corbin, IL, Widjaja, F., Desachy, G., Enrique, N., Rosser, T.,... Weiss, LA (2014). Traits de l'autisme dans les RASopathies. *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, et Hussain, K. (2005). Syndrome de Costello et hypoglycémie hyperinsulinémique. *Journal américain de génétique médicale*. Partie 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). Profil comportemental dans les RASopathies. *Journal américain de génétique médicale*. Partie 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). Les mutations germinales du proto-oncogène HRAS provoquent le syndrome de Costello. *Génétique de la nature*, 37(10), 1038-1040. <https://doi.org/10.1038/ng1641>
- Assadi, FK, Scott, CI, Jr., McKay, CP, Nicholson, L., Cafone, M., Hopp, L. et Fattori, DA (1999). Hypercalciurie et lithiase urinaire dans un cas de syndrome de Costello. *Néphrologie pédiatrique*, 13(1), 57-59.
- Axelrad, ME, Glidden, R., Nicholson, L. et Gripp, KW (2004). Compétences adaptatives, caractéristiques cognitives et comportementales du syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale*, partie A, 128A(4), 396-400. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30140>
- Axelrad, ME, Nicholson, L., Stabley, DL, Sol-Church, K. et Gripp, KW (2007). Évaluation longitudinale des caractéristiques cognitives du syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 143A(24), 3185-3193. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31968>
- Axelrad, ME, Schwartz, DD, Fehlis, J., Stabley, D., Sol-Church, K. et Gripp, KW (2009). Évolution longitudinale des caractéristiques cognitives, adaptatives et comportementales dans le syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 149A(12), 2666-2672. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33126>
- Axelrad, ME, Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Hopkins, E. et Gripp, KW (2011). Fonctionnement neurocognitif, adaptatif et comportemental des personnes atteintes du syndrome de Costello : une revue. *Journal américain de génétique médicale*. Partie C, Séminaires en génétique médicale, 157C (2), 115-122. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30299>
- Beukers, W., Hercegovac, A. et Zwarthoff, EC (2014). Mutations HRAS dans le cancer de la vessie à un âge précoce et association possible avec le syndrome de Costello. *Journal européen de génétique humaine*, 22, 837-839.
- Bizaoui, V., Gage, J., Brar, R., Rauen, KA et Weiss, LA (2018). Les RASopathies sont associées à un profil de personnalité distinct. *Journal américain de génétique médicale*. Partie B, Génétique neuropsychiatrique, 177 (4), 434-446. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32632>
- Bowron, A., Scott, JG, Brewer, C. et Weir, P. (2005). Augmentation de la HTA détecté lors de l'analyse des acides organiques chez un patient atteint du syndrome de Costello. *Journal des maladies métaboliques héréditaires*, 28(6), 1155-1156. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0124-8>
- Bradley, DJ, Fischbach, PS, Law, IH, Serwer, GA et Dick, M., 2e. (2001). L'évolution clinique de la tachycardie auriculaire multifocale chez les nourrissons et les enfants. *Journal de l'American College of Cardiology*, 38(2), 401-408.
- Burkitt-Wright, EM, Bradley, L., Shorto, J., McConnell, VP, Gannon, C., Firth, HV, ... Kerr, B. (2012). Syndrome de Costello mortel néonatal et mutations inhabituelles de délétion/insertion de dinucléotides dans HRAS prédisant p.Gly12Val. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 158A(5), 1102-1110. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35296>
- Cakir, M., Arici, C., Tacoy, S. et Karayalcin, U. (2004). Un cas de Costello avec adénome parathyroïdien et hyperprolactinémie. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 124A(2), 196-199. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20361>
- Calabre, AC, Gallagher, PR, Simmons, R., Blinman, T. et De León, DD (2011). Surveillance postopératoire et détection de l'hypoglycémie postprandiale après fundoplastie chez l'enfant. *Le Journal de Pédiatrie*, 159(4), 597-601.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.049>
- Calandrelli, R., D'Apolito, G., Marco, P., Zampino, G., Tartaglione, T. et Colosimo, C. (2015). Syndrome de Costello : Analyse de la fosse crânienne postérieure chez les enfants présentant un encombrement de la fosse postérieure. *Le Journal de Neuroradiologie*, 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). Profil cognitif des troubles associés à une dérégulation de la cascade de signalisation RAS/MAPK. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 149A(2), 140-146. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32488>
- Chiu, AT, Zhu, L., Mok, GT, Leung, GK, Chow, CB et Chung, BH (2016). Avant et après—Transformation nutritionnelle de la dysmorphie dans un cas de syndrome de Costello. *Journal européen de génétique médicale*, 59(11), 573-576. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.10.001>
- Costello, JM (1971). Un nouveau syndrome. *Le Journal médical néo-zélandais*, 74, 397.
- Costello, JM (1977). Un nouveau syndrome : hyponormalité mentale et papillomes nasaux. *Journal pédiatrique australien*, 13(2), 114-118.
- Costello, JM (1996). Syndrome de Costello : mise à jour sur les cas originaux et commentaires. *Journal américain de génétique médicale*, 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). Apnée obstructive du sommeil dans le syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 140(3), 257-262. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31076>
- Delrue, MA, Chateil, JF, Arveiler, B. et Lacombe, D. (2003). Syndrome de Costello et anomalies neurologiques. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 123A(3), 301-305. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20330>
- Der Kaloustian, VM, Moroz, B., McIntosh, N., Watters, AK et Blaichman, S. (1991). Syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale*, 41(1), 69-73.
- Detweiler, S., Thacker, MM, Hopkins, E., Conway, L. et Gripp, KW (2013). Manifestations orthopédiques et implications pour les personnes atteintes du syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 161A(8), 1940-1949. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31076>
- Di Rocco, M. et Dodero, P. (2003). Concernant « cinq patients supplémentaires atteints du syndrome de Costello et atteints de rhabdomyosarcome : Proposition d'un protocole de dépistage des tumeurs ». *Journal américain de génétique médicale*, 118A(2), 199.
- Dickson, PI, Briones, NY, Baylen, BG, Jonas, AJ, French, SW et Lin, HJ (2004). Syndrome de Costello avec hyperplasie des cellules des îlots pancréatiques. *Journal américain de génétique médicale*. Partie 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). Syndrome de Costello : Diagnostic clinique dans la première année de vie. *Journal européen de pédiatrie*, 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). Plasticité associative améliorée du cerveau humain dans le syndrome de Costello. *Le Journal de Physiologie*, 588 (Pt 18), 3445-3456. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.191072>
- Estep, AL, Tidyman, WE, Teitell, MA, Cotter, PD et Rauen, KA (2006). Mutations HRAS dans le syndrome de Costello : détection de mutations activatrices constitutionnelles dans les codons 12 et 13 et perte d'allèle de type sauvage en cas de malignité. *Journal américain de génétique médicale*. Partie 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. et Escobedo-Chavez, E. (2000). Syndrome de Costello associé à un neuroblastome. Présentation d'un cas. *Gaceta Médica de México*, 136(6), 605-609.

- Franceschini, P., Licata, D., Di Cara, G., Guala, A., Bianchi, M., Ingrosso, G. et Franceschini, D. (1999). Carcinome de la vessie dans le syndrome de Costello : Rapport sur un patient né de parents consanguins et bilan. *Journal américain de génétique médicale*, 86(2), 174-179.
- Galéra, C., Delrue, MA, Goizet, C., Etchegoyhen, K., Taupiac, E., Sigaudy, S., ... Lacombe, D. (2006). Caractéristiques comportementales et capricieuses des enfants atteints du syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 140(9), 968-974.
- Ganz, JB, Davis, JL, Lund, EM, Goodwyn, FD et Simpson, RL (2012). Méta-analyse du PECS avec des personnes atteintes de TSA : enquête sur les résultats ciblés et non ciblés, les caractéristiques des participants et la phase de mise en œuvre. *Recherche sur les troubles du développement*, 33 (2), 406-418. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.09.023>
- Cardiomyopathies dans le syndrome de Noonan et les autres RASopathies. *Progrès en cardiologie pédiatrique*, 39(1), 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.205.01.002>
- Gersh, BJ, Maron, BJ, Bonow, RO, Dearani, JA, Fifer, MA, Link, MS, ... American College of Cardiology Foundation/American Heart Groupe de travail de l'Association sur les lignes directrices de pratique, Association américaine pour la chirurgie thoracique, Société américaine d'échocardiographie, Société américaine de cardiologie nucléaire, Société américaine d'insuffisance cardiaque, Société de rythme cardiaque, Société d'angiographie et d'interventions cardiovasculaires, Société des chirurgiens thoraciques. (2011). Lignes directrices ACCF/AHA 2011 pour le diagnostic et le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique : Résumé : Un rapport du groupe de travail de l'American College of Cardiology Foundation/American Heart Association sur les lignes directrices de pratique. *Le Journal de chirurgie thoracique et cardiovasculaire*, 142(24), 2761-2796. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>
- Giannoulatos, E., McVean, G., Taylor, IB, McGowan, SJ, Maher, GJ, Iqbal, Z, ... Goriely, A. (2013). Contributions du taux de mutation intrinsèque et de la sélection égoïste aux niveaux de mutations de novo HRAS dans la lignée germinale paternelle. *Actes de l'Académie nationale des sciences des États-Unis d'Amérique*, 110(50), 20152-20157. <https://doi.org/10.1073/pnas.1311381110>
- Girisha, KM, Lewis, LE, Phadke, SR et Kutsche, K. (2010). Syndrome de Costello avec cutis laxa sévère et mutation mosaïque HRAS G12S. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 152A(11), 2861-2864. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33687>
- Gomez-Ospina, N., Kuo, C., Ananth, AL, Myers, A., Brennan, M.-L., Stevenson, DA, ... Hudgins, L. (2016). Atteinte du système respiratoire dans le syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 170(7), 1849-1857. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37655>
- Goodwin, AF, Oberoi, S., Landan, M., Charles, C., Massie, JC, Fairley, C, ... Klein, OD (2014). Développement cranio-facial et dentaire dans le syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 164A(6), 1425-1430. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36475>
- Goodwin, AF, Tidyman, WE, Jheon, AH, Sharir, A., Zheng, X., Charles, C, ... Klein, OD (2014). Une signalisation Ras anormale régule négativement la formation de l'email. *Génétique moléculaire humaine*, 23(3), 682-692.
- Goriely, A. et Wilkie, AOM (2012). Mutations liées à l'âge paternel et sélection spermatogoniale égoïste : causes et conséquences des maladies humaines. *Journal américain de génétique humaine*, 90(2), 175-200. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.12.017>
- Grant, AR, Cushman, BJ, Cavé, H., Dillon, MW, Gelb, BD, Gripp, KW, ... Zenker, M. (2018). Évaluation de l'association gène-maladie de 19 gènes avec les RASopathies à l'aide du cadre de curation des gènes ClinGen. *Mutation humaine*, 39, 1485-1493.
- Gregersen, N. et Viljoen, D. (2004). Syndrome de Costello avec déficit en hormone de croissance et hypoglycémie : un nouveau rapport et une revue des associations endocriniennes. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 129A(2), 115-171. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30189>
- Gripp, KW, Bifeld, E., Stabley, DL, Hopkins, E., Meien, S., Vinette, K., ... Rosenberer, G. (2012). Une nouvelle substitution HRAS (c.266C>G; p.S89C) entraînant une diminution de la signalisation en aval suggère une nouvelle dimension de dérégulation de la voie RAS dans le développement humain. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 158A(9), 2106-2118. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35449>
- Gripp, KW et Demmer, LA (2013). Kératocône dans le syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 161A(5), 1132-1136. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35816>
- Gripp, KW, Hopkins, E., Doyle, D. et Dobyns, WB (2010). Incidence élevée d'hypertrophie cérébelleuse postnatale progressive dans le syndrome de Costello : prolifération cérébrale associée à des mutations HRAS comme cause probable d'anomalies structurales du cerveau et de la moelle épinière. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 152A(5), 1161-1168. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33391>
- Gripp, KW, Hopkins, E., Sol-Church, K., Stabley, DL, Axelrad, ME, Doyle, D, ... Lin, AE (2011). Analyse phénotypique des individus atteints du syndrome de Costello dû à HRAS p.G13C. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 155A(4), 706-716. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33884>
- Gripp, KW, Innes, AM, Axelrad, ME, Gillan, TL, Parboosingh, JS, Davies, C, ... Sol-Church, K. (2008). Syndrome de Costello associé à de nouvelles mutations germinales HRAS : un phénotype atténué ? *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 146A(6), 683-690. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32227>
- Gripp, KW, Kolbe, V., Brandenstein, LI et Rosenberger, G. (2017). Phénotype atténué du syndrome de Costello et décès précoce chez un patient présentant une mutation HRAS (c.179G>T ; p.Gly60Val) affectant la dynamique de signalisation. *Génétique clinique*, 92(3), 332-337. <https://doi.org/10.1111/cge.12980>
- Gripp, KW et Lin, A. (2012). Syndrome de Costello : syndrome de la voie de la protéine kinase activée par Ras/mitogène (rasopathie) résultant de mutations germinales HRAS. *Génétique en médecine*, 14(3), 285-292. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822dd91f>
- Gripp, KW et Lin, AE (2006, 1993-2018). Syndrome de Costello. Dans MP Adam, HH Ardinger, RA Pagon, SE Wallace, B. L.J.H, K. Stephens et A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA) : Université de Washington, Seattle Récupéré de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1507/>.
- Gripp, KW, Lin, AE, Stabley, DL, Nicholson, L., Scott, CI, Jr., Doyle, D, ... Sol-Church, K. (2006). Analyse des mutations HRAS dans le syndrome de Costello : corrélation génotype et phénotype. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 140(1), 1-7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31047>
- Gripp, KW, Robbins, KM, Sheffield, BS, Lee, AF, Patel, MS, Yip, S, ... Sol-Church, K. (2016). Disomie uniparentale paternelle 11p15.5 dans le nodule pancréatique d'un nourrisson atteint du syndrome de Costello : mécanisme partagé pour l'hypoglycémie hyperinsulinémique chez les nouveau-nés atteints du syndrome de Costello et Beckwith-Wiedemann et perte somatique d'hétérozygotie dans le syndrome de Costello entraînant une expansion clonale. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 170(3), 559-564. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37471>
- Gripp, KW, Scott, CI, Nicholson, L., McDonald-McGinn, DM, Ozeran, JD, Jones, MC, ... Zackai, EH (2002). Cinq patients supplémentaires atteints du syndrome de Costello atteints de rhabdomyosarcome : proposition d'un protocole de dépistage des tumeurs. *Journal américain de génétique médicale*, 108(1), 80-87.
- Gripp, KW, Scott, CI, Jr., Nicholson, L. et Figueroa, TE (2000). Une seconde-Deuxième cas de carcinome de la vessie chez un patient atteint du syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale*, 90, 256-259.
- Gripp, KW, Sol-Church, K., Smpokou, P., Graham, GE, Stevenson, DA, Hanson, H, ... Rosenberger, G. (2015). Un phénotype atténué du syndrome de Costello chez trois individus non apparentés porteurs d'une mutation HRAS c.179G>a (p.Gly60Asp) est en corrélation avec des conséquences fonctionnelles peu fréquentes. *Journal américain de génétique médicale*, partie A, 9, 2085-2097. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37128>
- Gripp, KW, Stabley, DL, Geller, PL, Hopkins, E., Stevenson, DA, Carey, JC et Sol-Church, K. (2011). Confirmation moléculaire de HRAS p.G12S chez les frères et sœurs atteints du syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 155A(9), 2263-2268. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34150>
- Gripp, KW, Stabley, DL, Nicholson, L., Hoffman, JD et Sol-Church, K. (2006). Le mosaïcisme somatique pour une mutation HRAS provoque Costello

- syndrome. *Journal américain de génétique médicale*. Partie 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). Une mutation du gène SOS1 provoque une fibromatose gingivale héréditaire de type 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). L'efficacité d'épissage de l'activation des mutations HRAS peut déterminer le phénotype et la fréquence du syndrome de Costello dans le cancer. *PLoS Génétique*, 12(5), e1006039. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006039>
- Hennekam, RC (2003). Syndrome de Costello : un aperçu. *American Journal of Medical Genetics Partie C : Séminaires en génétique médicale*, 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). Vivre avec le syndrome de Costello : problèmes de qualité de vie chez les personnes âgées. *Journal américain de génétique médicale*. Partie 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). Une délimitation plus approfondie du comportement caractéristiques orales et neurologiques du syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 118A(1), 8-14. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10236>
- Kerr, B., Delrue, MA, Sigaudy, S., Perveen, R., Marche, M., Burgelin, I., ... Noir, G. (2006). Corrélation génotype-phénotype dans le syndrome de Costello : analyse des mutations HRAS dans 43 cas. *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). Syndrome de Costello : Deux cas de rhabdomyosarcome embryonnaire. *Journal de génétique médicale*, 35 (12), 1036-1039.
- Kratz, CP, Rapisuwon, S., Reed, H., Hasle, H. et Rosesnberg, PS (2011). Cancer dans les syndromes de Noonan, Costello, cardiofacio-cutané et LÉOPARD. *Journal américain de génétique médicale*. Partie C, Séminaires en génétique médicale, 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). Comprendre le retard de croissance dans le syndrome de Costello : augmentation de la dépense énergétique au repos. *Le Journal de pédiatrie*, 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). Diminution de la densité minérale osseuse dans le syndrome de Costello. *Génétique moléculaire et métabolisme*, 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). La tachycardie auriculaire non réntrante survient indépendamment de la cardiomyopathie hypertopique chez les patients atteints de RASopathie. *Journal américain de génétique médicale*, partie A, 176(8), 1711-1722. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38854>
- Lightdale, JR et Gremse, DA . (2013). Reflux gastro-œsophagien : conseils de prise en charge pour le pédiatre. *Pédiatrie*, 131(5), e1684-e1695. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0421>. Section sur la gastroentérologie, l'hépatologie et la nutrition
- Lin, AE, Alexander, ME, Colan, SD, Kerr, B., Rauen, KA, Noonan, J, ... Gripp, KW (2011). Analyses cliniques, pathologiques et moléculaires des anomalies cardiovasculaires dans le syndrome de Costello : un syndrome de la voie Ras/MAPK. *Journal américain de génétique médicale*. Partie 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). Caractéristiques prénatales du syndrome de Costello : résultats échographiques et tachycardie auriculaire. *Diagnostic prénatal*, 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). Manifestations néonatales sévères du syndrome de Costello. *Journal de génétique médicale*, 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. et Rosenberger, G. (2013). Analyse fonctionnelle d'une duplication (p.E63\_D69dup) dans la région switch II du HRAS : nouveaux aspects de la pathogenèse moléculaire sous-jacente au syndrome de Costello. *Génétique moléculaire humaine*, 22(8), 1643-1653. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt014>
- Lorenz, S., Petersen, C., Kordaß, U., Seidel, H., Zenker, M. et Kutsche, K. (2012). Deux cas avec évolution mortelle sévère du syndrome de Costello associé à HRAS p.G12C et p.G12D. *Journal européen de génétique médicale*, 55(11), 615-619. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.07.007>
- Martin, RA et Jones, KL (1991). Délimitation du syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale*, 41(3), 346-349. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320410316> Morice-Picard, F., Ezzedine, K., Delrue, MA, Arveiler, B., Fergelot, P., Taïeb, A., ... Boralevi, F. (2013). Manifestations cutanées de Costello et syndrome cardiofaciocutané : à propos de 18 cas et revue de la littérature. *Dermatologie pédiatrique*, 30(6), 665-673. <https://doi.org/10.1111/pde.12171>
- Moroni, I., Bedeschi, F., Luksch, R., Casanova, M., D'Incerti, L., Uziel, G. et Selicorni, A. (2000). Syndrome de Costello : Un syndrome prédisposant au cancer ? *Dysmorphologie clinique*, 9(4), 265-268.
- Myers, A., Bernstein, JA, Brennan, ML, Curry, C., Esplin, ED, Fisher, J, ... Hudgins, L. (2014). Caractéristiques périnatales des RASopathies : syndrome de Noonan, syndrome cardiofaciocutané et syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 164A(11), 2814-2821. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36737>
- Narrod, SA, Stillier, C. et Lenoir, GM (1991). Une estimation de la fraction héréditaire des cancers infantiles. *Journal britannique du cancer*, 63, 993-999.
- Paquin, A., Hordo, C., Kaplan, DR et Miller, FD (2009). Les allèles H-Ras du syndrome de Costello régulent le développement cortical. *Biologie du développement*, 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). Un nourrisson prématuré atteint du syndrome de Costello dû à une mutation rare du G13C HRAS. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 149A(3), 487-489. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32674>
- Pierpont, ME, Richards, M., Engel, WK, Mendelsohn, NJ et Summers, CG (2017). Dystrophie rétinienne chez deux garçons atteints du syndrome de Costello due à la mutation HRAS p.Gly13Cys. *Journal américain de génétique médicale*. Partie A, 173(5), 1342-1347. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38110> Quezada, E. et Gripp, KW (2007). Syndrome de Costello et troubles associés. *Opinion actuelle en pédiatrie*, 19(6), 636-644. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f161dc>
- Rauen, KA (2007). HRAS et syndrome de Costello. *Génétique clinique*, 71 (2), 101-108. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00743.x> Rauen, KA (2013). Les RASopathies. *Revue annuelle de la génomique et de la génétique humaine*, 14, 355-369. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153523>
- Reinker, KA, Stevenson, DA et Tsung, A. (2011). Conditions orthopédiques dans les troubles liés à Ras/MAPK. *Journal d'orthopédie pédiatrique*, 31(5), 599-605. <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e318220396e> Robbins, KM, Stabley, DL, Holbrook, J., Sahaoui, R., Sadreameli, A., Conard, K., ... Sol-Church, K. (2016). La disomie uniparentale paternelle avec perte segmentaire de l'hétérozygotie du chromosome 11 sont des caractéristiques distinctives du rhabdo-myosarcome embryonnaire syndromique et sporadique. *Journal américain de génétique médicale*, partie A, 170, 3197-3206.
- Salerno, JC, Kertesz, NJ, Friedman, RA et Fenrich, AL (2004). L'évolution clinique de la tachycardie ectopique auriculaire dépend de l'âge : résultats et traitement chez les enfants de < 3 ans ou > 3 ans. *Journal de la*

- Collège américain de cardiologie, 43(3), 438-444. <https://doi.org/10.1016/j.jack.2003.09.031>
- Sammon, MR, Doyle, D., Hopkins, E., Sol-Church, K., Stabley, DL, McGready, J.,... Gripp, KW (2012). Courbes de croissance normales pour les personnes atteintes du syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale. Partie A*, 158A(11), 2692-2699. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35534> Schwartz, DD, JM Katzenstein, EJ Highley, DL Stabley, K. Sol-Church, KW
- Gripp et ME Axelrad (2017). Différences liées à l'âge dans la prévalence des symptômes des troubles du spectre autistique chez les enfants et adolescents atteints du syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale. Partie A*, 173(5), 1294-1300. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38174>
- Schwartz, DD, JM Katzenstein, E. Hopkins, DL Stabley, K. Sol-Church, KW Gripp et ME Axelrad (2013). Fonctionnement de la mémoire verbale chez les adolescents et les jeunes adultes atteints du syndrome de Costello : preuves d'une préservation relative dans la mémoire de reconnaissance. *Journal américain de génétique médicale. Partie A*, 161A(9), 2258-2265. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36078> Shankar SP, Rauhen KA. (2009). Une mutation récurrente G12S dans le HRAS provoque un phénotype oculaire variable dans le syndrome de Costello ; (252/F PB#40) présenté à l'American Society of Human Genetics, Honolulu, HI, le 23 octobre 2009.
- Sheffield, BS, Yip, S., Ruchelli, ED, Dunham, CP, Sherwin, E., Brooks, PA,... Lee, A. (2015). Cardiomyopathie hypertrophique congénitale mortelle et nodule pancréatique morphologiquement identique à la lésion focale d'hyperinsulinisme congénital chez un nourrisson atteint du syndrome de Costello. *Rapport de cas et revue de la littérature. Pathologie pédiatrique et développement mentale*, 18(3), 237-244. <https://doi.org/10.2350/14-07-1525-CR.1>
- Siegel, DH, Mann, JA, Krol, AL et Rauhen, KA (2012). Phénotype dermatologique dans le syndrome de Costello : conséquences de la dérégulation de Ras sur le développement. *Journal britannique de dermatologie*, 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., ... Philippe, N. (2000). Syndrome de Costello : À propos de six patients dont un présentant un rhabdomyosarcome embryonnaire. *Journal européen de pédiatrie*, 159(3), 139-142.
- Smith, LP, Podraza, J. et Proud, VK (2009). Polyhydramnios, prolifération fœtale et macrocéphalie : résultats échographiques prénatals du syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale. Partie A*, 149A(4), 779-784. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32778>
- Sol-Church, K. et Gripp, KW (2009). Dans M. Zenker (Ed.), *Le syndrome de Noonan et les troubles associés - une question de signalisation Ras dérégulée*. Bâle, Suisse : Karger.
- Sol-Church, K., Stabley, DL, Demmer, LA, Agbulos, A., Lin, AE, Smoot, L.,... Gripp, KW (2009). Transmission d'homme à homme du syndrome de Cos-tello : mutation germinale G12S HRAS héritée d'un père atteint de mosaïcisme somatique. *Journal américain de génétique médicale. Partie A*, 149A(3), 315-321. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32639> Sol-Church, K., Stabley, DL, Nicholson, L., Gonzalez, IL et Gripp, KW (2006). Biais paternel dans l'origine parentale des mutations HRAS dans le syndrome de Costello. *Mutation humaine*, 27(8), 736-741. <https://doi.org/10.1002/humu.20381>
- Sriboonnark, L., Aurora, H., Falto-Aizpurua, L., Choudhary, S. et Connelly, EA (2015). Syndrome de Costello avec acné nodulocystique sévère : amélioration significative inattendue de l'acanthose nigricans après un traitement oral à l'isotrétinoïne. *Rapports de cas en pédiatrie*, 2015, 934864-934865. <https://doi.org/10.1155/2015/934865>
- Stein, RI, Legault, L., Daneman, D., Weksberg, R. et Hamilton, J. (2004). Déficit en hormone de croissance dans le syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale. Partie 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.,... Rauhen, KA (2012). Faiblesse musculaire périphérique RASopathies. *Muscle et nerf*, 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). Résorption osseuse dans les syndromes de la voie Ras/MAPK. *Génétique clinique*, 80(6), 566-573. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01619.x>
- Stevenson, DA et Yang, FC (2011). Le phénotype musculo-squelettique des RASopathies. *Journal américain de génétique médicale, partie C*, 157C(2), 90-103. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30296>
- Suri, M. et Garrett, C. (1998). Syndrome de Costello avec névrome de l'acoustique et cataracte. Le locus Costello est-il lié à la neurofibromatose de type 2 en 22q ? *Dysmorphologie clinique*, 7(2), 149-151.
- Takahashi, M. et Ohashi, H. (2013). Malformations craniofaciales et dentaires dans le syndrome de Costello : une évaluation détaillée à l'aide de la tomodensitométrie multi-détecteurs. *Anomalies congénitales (Kyoto)*, 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). Recommandations de la Pediatric Endocrine Society pour l'évaluation et la prise en charge de l'hypoglycémie persistante chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants. *Le Journal de Pédiatrie*, 167(2), 238-245. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>
- Tidyman, WE, Lee, HS et Rauhen, KA (2011). Pathologie des muscles squelettiques dans Costello et syndrome cardio-facio-cutané : conséquences développementales de l'activation germinale Ras/MAPK sur la myogenèse. *Journal américain de génétique médicale. Partie C, Séminaires en génétique médicale*, 157C(2), 104-114. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30298> Tidyman, WE et Rauhen, KA (2016a). Expansion des RASopathies. *Rapports actuels de médecine génétique*, 4(3), 57-64.
- Tidyman, WE et Rauhen, KA (2016b). Pathogénétique des RASopathies. *Génétique moléculaire humaine*, 25, R123-R132.
- Urakami, S., Igawa, M., Shiina, H., Shigeno, K., Kikuno, N. et Yoshino, T. (2002). Carcinome à cellules transitionnelles récurrent chez un enfant atteint du syndrome de Cos-tello. *Le Journal d'Urologie*, 168(3), 1133-1134.
- Van den Bosch, T., Van Schoubroeck, D., Fryns, JP, Naulaers, G., Inion, AM et Devriendt, K. (2002). Résultats prénatals dans une grossesse gémellaire monozygote avec syndrome de Costello. *Diagnostic prénatal*, 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). Myopathie causée par des mutations germinales HRAS : implications pour une différenciation myogénique perturbée en présence d'une activation constitutive de HRAS. *Journal de génétique médicale*, 44(7), 459-462. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.049270>
- van Steensel, MA, Vreeburg, M., Peels, C., van Ravenswaaij-Arts, CM, Bijlsma, E., Schrander-Stumpel, CT et van Geel, M. (2006). Mutation HRAS récurrente G12S chez des patients néerlandais atteints du syndrome de Costello. *Dermatologie expérimentale*, 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, Pajitler, KW,... Kratz, CP (2017). Recommandations pour la surveillance du cancer chez les personnes atteintes de RASopathies et d'autres maladies génétiques rares présentant un risque accru de cancer. *Recherche clinique sur le cancer*, 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., ... Hopkin, RJ (2014). Syndrome de Costello à létalité précoce dû à une rare substitution de base HRAS Tandem (c.35\_36GC>AA; p.G12E) - maladie vasculaire pulmonaire associée. *Pathologie pédiatrique et développementale*, 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). Le phénotype adulte dans le syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale. Partie A*, 136(2), 128-135. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30747>
- Xu, F., Wang, HJ, Lin, ZM et Yu, B. (2015). Mutation de duplication récurrente dans HRAS provoquant un léger syndrome de Costello chez un patient chinois.

- Dermatologie clinique et expérimentale, 40(4), 404-407. <https://doi.org/10.1111/ced.12571> Yassir, W.,
- Grottkau, BE et Goldberg, MJ ( 2003 ). Syndrome de Costello : manifestations orthopédiques et santé fonctionnelle. *Journal d'orthopédie pédiatrique*, 23(1), 94-98.
- Young, O., Perati, S., Weiss, LA et Rauen, KA (2018). Âge et symptômes de TSA dans le syndrome de Costello. *Journal américain de génétique médicale. Partie 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 et Neri, G. (1993). Syndrome de Costello : définition clinique plus approfondie, définition génétique de l'histoire naturelle et nosologie. *Journal américain de génétique médicale*, 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). Diversité, origine germinale parentale et spectre phénotypique des changements faux-sens de novo HRAS dans le syndrome de Costello. *Mutation humaine*, 28(3), 265-272. <https://doi.org/10.1002/humu.20431>

Comment citer cet article : Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, et al. Syndrome de Costello : phénotype clinique, génotype et directives de prise en charge. *Am J Med Genet Partie A*. 2019 ; 1–20. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61270>