

Costello-Syndrom: Klinischer Phänotyp, Genotyp und Managementrichtlinien

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

¹Abteilung für medizinische Genetik, Abteilung für Pädiatrie, Al duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware

²Iron Institute, Binghamton, New York, New York

³Abteilung für Psychologie, Abteilung für Pädiatrie, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

⁴Abteilung für Kardiologie, Abteilung für Pädiatrie, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado

⁵Abteilung für Pneumologie, Abteilung für Pädiatrie, Al duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware

⁶Abteilung für medizinische Genetik, Seattle Children's Hospital, Seattle, Washington

⁷Abteilung für Endokrinologie, Al duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware

⁸Manchester Centre for Genomic Medicine, Universität Manchester, Manchester, Großbritannien

⁹Abteilung für medizinische Genetik, Abteilung für Pädiatrie, MassGeneral Hospital for Children, Boston, Massachusetts

¹⁰Abteilung für Pädiatrie, Erasmus MC-Sophia Kinderkrankenhaus, Rotterdam, Niederlande

¹¹Abteilung für Dermatologie, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

¹²Abteilung für Genommedizin, Abteilung für Pädiatrie, University of California Davis, Sacramento, Kalifornien

¹³Abteilung für medizinische Genetik, Abteilung für Pädiatrie, Stanford University, Palo Alto, Kalifornien

¹⁴Abteilung für orthopädische Chirurgie, Nemours-Alfred I. duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware ¹⁵Abteilung für

Humangenetik, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio ¹⁶Victorian Clinical Genetics Services, Royal

Children's Hospital, Victoria, Australien

Korrespondenz

Karen W. Gripp, MD, FAAP, FACMG, Al duPont Hospital for Children, 1600 Rockland Rd, Wilmington, DE 19803.
E-Mail: kgripp@nemours.org

Katherine A. Rauen, MD, PhD, UC Davis MIND Institute, 2825 50th Street, Raum Nr. 2284, Sacramento, CA 95817.
E-Mail: rauen@ucdavis.edu

Informationen zur Finanzierung

Kinderwundernetzwerk; Nationales Institut für Arthritis sowie Bewegungsapparat und Haut

Krankheiten, Stipendien-/Auszeichnungsnummer: R01AR062165

Abstrakt

Das Costello-Syndrom (CS) ist eine RASopathie, die durch aktivierende Keimbahnmutationen verursacht wird HRAS. Aufgrund der allgegenwärtigen HRAS-Genexpression beeinflusst CS mehrere Organsysteme.

Systeme und Einzelpersonen sind anfällig für Krebs. Personen mit CS haben möglicherweise tunktive kraniofaziale Merkmale, Herzanomalien, Wachstum und Entwicklung

Verzögerungen sowie dermatologische, orthopädische, okuläre und neurologische Probleme;

Allerdings gibt es erhebliche Überschneidungen mit anderen RASopathien. Medizinische Beurteilung

erfordert ein Verständnis des vielschichtigen Phänotyps. Subspezialisten können

Aufgrund der Seltenheit dieser Personen verfügen sie nur über begrenzte Erfahrung in der Betreuung dieser Personen

CS. Darüber hinaus kann die phänotypische Darstellung je nach zugrunde liegendem Tier variieren

Genotyp. Diese Leitlinien wurden von einem interdisziplinären Team von entwickelt

Experten, um eine rechtzeitige Gesundheitsversorgung zu fördern und medizinische Versorgung bereitzustellen

Managementrichtlinien für den primären und spezialisierten Gesundheitsdienstleister sowie für

die Familien und betroffenen Personen über ihre gesamte Lebensspanne hinweg. Diese Richtlinien sind

basieren auf Expertenmeinungen und stellen keine evidenzbasierten Leitlinien dar
der Mangel an Daten für diese seltene Erkrankung.

SCHLÜSSELWÖRTER

Costello-Syndrom, HRAS-Mutation, Managementrichtlinien, RAS/MAPK, RASopathie

1 | EINFÜHRUNG

Ein scheinbar neuartiges neurologisches Entwicklungssyndrom mit besonderen Merkmalen kraniofaziale Merkmale, hohes Geburtsgewicht mit anschließendem Versagen gedeihen und es kam zu ektodermalen Anomalien einschließlich Nasenpapillomen 1971 und 1977 bei zwei nicht verwandten Kindern berichtet (Costello, 1971; Costello, 1977). Der Namensgeber, Costello-Syndrom (CS; MIM 214080), wurde angewendet, nachdem ein dritter Patient mit konsistenten klinischen Merkmalen behandelt wurde. Es wurde festgestellt, dass sie einen ähnlichen Phänotyp haben (Der Kaloustian, Moroz, McIntosh, Watters & Blaichman, 1991). Die Prävalenz wird auf etwa 1/300.000 Lebendgeburten geschätzt (Abe et al., 2012; Goriely & Wilkie, 2012).

CS gehört zu den RASopathien, die eine Gruppe medizinisch-genetischer Erkrankungen darstellen Syndrome, die durch genetische Keimbahnmutationen in Komponenten und verursacht werden Regulatoren des RAS/Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)-Signalwegs (Rauen, 2013; Tidyman & Rauen, 2016a). Der RAS/MAPK-Pfad-

Weg ist ein gut untersuchter Signaltransduktionsweg mit dem RAS-Protein. Dabei handelt es sich um eine kleine Guanosintriphosphat-Hydrolase oder GTPase, die als eine fungiert Ein-Aus-Signalisierungsknoten innerhalb der Zelle. RAS-Proteine bestehen aus einer großen Familie. Eine Reihe von GTPasen, von denen KRAS, NRAS und HRAS die häufigsten sind.

werden am häufigsten untersucht, da sie bei Krebserkrankungen häufig mutiert sind. Das RAS Protein verfügt über zahlreiche Downstream-Signalwegeffektoren, von denen die Der MAPK-Signalweg ist aufgrund seiner Rolle bei der Tumorentstehung der am besten untersuchte. Der Der RAS/MAPK-Weg hat wesentliche zelluläre Funktionen, einschließlich des Zellzyklus Progression, Differenzierung, Transkription, Proliferation, Apoptose und Motilität. Aufgrund der wichtigen Natur von RAS für die Zellfunktion, Eine Störung des Signalwegs während der Entwicklung hat Auswirkungen auf mehrere Systeme.

Quenzen (Rauen, 2007). Bei den RASopathien kommt es zu einer keimbahnbedingten Dysregulation dieses Signalwegs. Dazu gehören Neurofibromatose Typ 1 (NF1), Noonan-Syndrom (NS), Noonan-Syndrom mit multiplen Lentiginen (NSML, früher LEOPARD-Syndrom genannt), Noonan-Syndrom mit lockeres Anagenhaar (NS-LAH), kardio-fazio-kutanen Syndrom (CFC), Kapillarfehlbildung-arteriovenöses Malformationssyndrom (CM-

AVM), Legius-Syndrom und SYNGAP1-bedingte geistige Behinderung (Tidyman & Rauen, 2016b). Obwohl jedes Syndrom individuell sein kann selten sein, zusammen stellen die RASopathien eine gemeinsame Gruppe von Neu-Entwicklungssyndrome, die mehr als 1 von 1.000 Menschen betreffen.

CS betrifft mehrere Organsysteme und zeigt phänotypische Überschneidungen mit andere RASopathien. Aus diesen Gründen wurde ein internationales Panel von CS Experten wurden einberufen, um Managementrichtlinien für das Gesundheitswesen zu erstellen

Profis. Das übergeordnete Ziel dieser Leitlinien besteht darin, dabei zu helfen die klinische und molekulare Diagnostik sowie das medizinische Management Unterstützung von CS-Personen über ihre gesamte Lebensspanne durch die Bereitstellung der aktuellsten Mieten Sie medizinische und wissenschaftliche Informationen für Familien und medizinische Zwecke Anbieter. Diese Richtlinien wurden auf Grundlage von Expertenmeinungen entwickelt und sind es auch

Da hierfür keine Daten vorliegen, stellen sie keine evidenzbasierten Leitlinien dar seltene Erkrankung.

2 | Molekulare Genetik

Das Costello-Syndrom wird durch spezifische heterozygote aktivierende Mutationen verursacht tionen in HRAS, einem hochkonservierten Gen, das sich auf 11p15.5 befindet und kodiert das virale Onkogenhomolog des Harvey-Rattensarkoms, HRAS (Aoki et al., 2005). 2005). Während somatisch erworbene HRAS-Mutationen damit verbunden sind Bei sporadischen Tumoren ist CS typischerweise das Ergebnis heterozygoter De-novo-Tumoren Keimbahnmutationen in HRAS (Estep, Tidyman, Teitell, Cotter & Rauen, 2006; Gripp et al., 2006; Kerr et al., 2006; van Steensel et al., 2006).

Mit CS assoziierte HRAS-Mutationen führen zu einem Funktionsgewinn, der bewirkt eine konstitutive Aktivierung des RAS-Proteins (Aoki et al., 2005) oder komplexere Dysregulation (Gripp et al., 2015; Gripp, Kolbe,

Brandenstein & Rosenberger, 2017) des RAS/MAPK-Signalwegs.

Die meisten HRAS-Mutationen sind väterlicherseits entstanden und mit einem fortgeschrittenen väterlichen Alter verbunden (Aoki et al., 2005; Estep et al., 2006; Giannoulitou et al., 2013; Sol-Church, Stabley, Nicholson, Gonzalez & Gripp, 2006; Zampino et al., 2007). Die Identifizierung eines bekannten CS-assoziierten

Eine Keimbahn-HRAS-Mutation bestätigt die Diagnose von CS und kann Klarheit schaffen die Diagnose bei Personen, deren Phänotyp sich mit anderen überschneidet RASopathien. Für neuartige Varianten ist eine sorgfältige Prüfung und Validierung erforderlich. sary (Grant et al., 2018). Molekulare Bestätigung der klinischen Diagnose

hilft bei der Klärung von Risiken basierend auf Genotyp-Phänotyp-Korrelationen (Tabelle 1). Dies impliziert, dass bei Erwachsenen vor dem klinisch CS diagnostiziert wurde Die Identifizierung ursächlicher HRAS-Mutationen sollte nun getestet werden. Versagen

Die Identifizierung einer HRAS-Mutation ist in den meisten Fällen individuell bedingt von einem anderen Syndrom betroffen sein, typischerweise einer anderen RASopathie (Tabelle 2). Allerdings sollte ein somatischer Mosaikismus im Einzelfall in Betracht gezogen werden. Personen mit klinischen Merkmalen, die mit CS übereinstimmen, oder Personen mit einem milderem Verlauf

Darstellung phänotypischer Merkmale, die nur begrenzte Organsysteme betreffen (Gripp et al., 2017; Gripp, Stabley, Nicholson, Hoffman & Sol-Church, 2006; Sol-Church et al., 2009). Angesichts der Tatsache, dass die Mehrheit der Personen mit

CS haben eine De-novo-Mutation, das Risiko für Geschwister ist gering; jedoch betroffen Geschwister wurden berichtet (Gripp et al., 2011) und Gonadenmosaikismus bei In einer Familie wurde ein Elternteil bestätigt (Gripp, Stabley et al., 2011).

3 | MUTATIONEN UND GENOTYP-Phänotyp-Korrelationen

Obwohl die Daten aufgrund der Seltenheit von CS begrenzt sind, gibt es einige Genotyp- Es wurden Phänotypkorrelationen berichtet (Tabelle 3). Mehr als 95 %

TABELLE 1 Empfehlungen zur Behandlung des Costello-Syndroms

Klinische Spezialität	Empfehlungen
Molekulargenetik	<p>Gefährdet durch: Alle Personen, bei denen der Verdacht auf das Costello-Syndrom besteht oder bekannt ist, sollten sich einer gründlichen ärztlichen Untersuchung unterziehen</p> <p>Genetik</p> <p>Bei der Diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genetische Beratung mit umfassender körperlicher Untersuchung und einer Überprüfung der pränatalen, postnatalen, entwicklungsbedingten und familiären Situation Geschichte • Von einem Genetiker koordinierte Gentests sind wichtig, um die Diagnose zu bestätigen <ul style="list-style-type: none"> HRAS-Sequenzierung oder gemeinsames Mutationspanel, gefolgt von einer vollständigen Analyse, wenn das gemeinsame Panel negativ ist Multi-Gen-RASopathie-Panel, wenn die Diagnose unklar ist oder der HRAS-Test negativ ist Medizinische Genetiker können zusätzliche Tests in Betracht ziehen, einschließlich Chromosomen-Microarray- und Exom-Tests • Elterntests sollten in Betracht gezogen werden, wenn eine Variante mit unsicherer Signifikanz entdeckt wird oder elterliche Symptome vorliegen notiert • Für pränatale Tests aufgrund von Ultraschallbefunden sollten Sie das RASopathies-Panel als Test der ersten Stufe in Betracht ziehen, da sich die Symptome und Einschränkungen der phänotypischen Beurteilung durch Ultraschall überschneiden. • Molekulare Tests sollten bei Erwachsenen mit einer klinischen Diagnose des Costello-Syndroms durchgeführt werden, um die Diagnose zu bestätigen und zu klären Risiken spezifischer Symptome <p>Laufendes Management: •</p> <p>Jährliche Nachuntersuchung mit medizinischer Genetik zur weiteren Gesundheitsbeurteilung und Überweisung bei Bedarf zur Subspezialisierungsversorgung</p>
Kardiologie	<p>Risiko für: Pulmonalklappenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), Arrhythmie, Septumdefekte, Aortendilatation</p> <p>Bei der Diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konsultation mit einem Kinderkardiologen • Echokardiogramm (Echo), Elektrokardiogramm (EKG), Holter-Monitor <p>Laufende Behandlung: •</p> <p>Bekannte Herzerkrankung:</p> <p>Kardiologische Nachsorge basierend auf Art und Schwere der Erkrankung; individuelle Betreuung für medizinische Behandlung, Intervention oder chirurgische Korrektur/ Linderung Bei scheinbar abgeklungener</p> <p>HCM die Überwachung auf Wiederauftreten oder Remodellierung aufrechterhalten. • Bei anderen scheinbar abgeklungenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Arrhythmie, Pulmonalklappenstenose) die Überwachung auf jugendliche oder jugendliche aufrechterhalten Erwachsener ohne bekannte Herzerkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine bekannte Herzerkrankung: <ul style="list-style-type: none"> Alter 0–2: Häufige (3–6 Monate) Untersuchung durch einen Kinderkardiologen mit EKG, Echo alle 6 Monate, Holter auf Tachykardie oder unregelmäßigen Rhythmus Alter 2–20: Kardiologische Untersuchung alle 2–3 Jahre mit Echo und EKG, Holter bei Bedenken hinsichtlich Tachykardie, Baseline-Nüchtern-Lipid-Screening im Alter zwischen 9–11 Jahren, Blutdruckbeurteilung mit routinemäßigen Gesundheitserhaltungsbesuchen Erwachsenenalter (>20 Jahre): Kardiologische Untersuchung mit Echo und EKG alle 1–2 Jahre, Lipidmessung alle 3–5 Jahre, Blutdruckmessung mit routinemäßigen Gesundheitserhaltungsbesuchen, erwägen Sie eine koronare Computertomographie-Angiographie (CTA) Zur Erkennung einer frühen koronaren Herzkrankheit sollten Sie eine CTA oder ein Magnetresonanztomogramm in Betracht ziehen, wenn das Echokardiogramm auf eine Aortendilatation hindeutet
Neurologie	<p>Risiko für: Makrozephalie, Hydrozephalus, Chiari-I-Fehlbildung, Syrinx, Tethered Cord, Krampfanfälle</p> <p>Bei der Diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überweisung an die Neurologie mit Gehirn-MRT; Wiederholung innerhalb der ersten 2 Lebensjahre, ca. 1 Jahr später • MRT der unteren Wirbelsäule auf angebundenes Rückenmark (mit einem Bild der gesamten Wirbelsäule zur genauen Zählung der Wirbelkörper), einmalig Diagnose oder im Alter von 1 Jahr <p>Laufende Behandlung: •</p> <p>Serielle klinische Untersuchungen mit Schwerpunkt auf Gehen, Zehengang, Sehnenreflexen, Inkontinenz und anderen Anzeichen einer fortschreitenden Nabelschnurerkrankung aufgrund von Syrinx oder angebundener Nabelschnur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederholen Sie bildgebende Untersuchungen nach Bedarf
Neurokognitive/psychologische Funktion	<p>Gefährdet sind: geistige Behinderung, Sprech- und Sprachbehinderung, orthopädische Beeinträchtigung, verzögerte/defizitäre Fein- und grobmotorische Fähigkeiten, beeinträchtigte adaptive Funktionen</p> <p>Bei der Diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überweisung an frühpädagogische Dienste; • <p>Umfassende Sprach- und Sprachbeurteilung, einschließlich mündlicher und motorischer Fähigkeiten; Therapie nach Indikation • Erwägen Sie das Unterrichten von Gebärdensprache für Sprech-/Sprach- und Mundmotorikdefizite. • Bewertung der unterstützenden oder unterstützenden Kommunikation mit geschulten Eltern/Betreuern. • Ergotherapeutische und physiotherapeutische Beurteilung. • Screening auf Autismus-Spektrum-Störung ein Kinderpsychologe zur</p> <p>Beurteilung; Angewandte Verhaltensanalyse (ABA) Therapie als angegeben</p> <ul style="list-style-type: none"> • Möglichen Erziehungsstress bewerten und angehen; Screening auf depressive Symptome der Eltern; Wenden Sie sich bei Bedarf an einen Psychologen

(Geht weiter)

TABELLE 1 (Fortsetzung)

Klinische Spezialität	Empfehlungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Ermutigen Sie die Eltern-Kind-Interaktion auf Gegenseitigkeit („Servieren und Zurückkehren“). • Informieren Sie Eltern über Ressourcen auf Bundes-, Landes- und/oder lokaler Ebene für Kinder mit Entwicklungsverzögerungen/geistiger Behinderung <p>Laufende Behandlung: •</p> <p>Laufende Intervention und regelmäßige Neubewertung durch Sprech-/Sprachtherapie, Ergotherapie und Physiotherapie</p> <p>Profis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuropsychologische Beurteilung im Alter von 4 Jahren oder beim Schuleintritt, mit Neubewertung vor größeren Übergängen. • Entwicklung eines individuellen Bildungsplans (IEP) beim Schuleintritt für eine angemessene Schulprogrammierung (einschließlich möglicher Lebenskompetenzen und/oder Sonderpädagogikunterricht); verlängertes Schuljahr; Schulbesuch ggf. bis zum Alter von 21 Jahren • Bereitstellung verwandter Dienstleistungen in der Schule, einschließlich: Logopädie/Sprachtherapie, OT/PT, Orientierungs- und Mobilitätsdienste, unterstützende oder ergänzende Technologie • <p>Wenn in der Schule Verhaltensprobleme auftreten, sollte die Schule eine funktionale Verhaltensanalyse (FBA) durchführen, um ein Verhalten zu ermitteln</p> <p>Interventionsplan (BIP) •</p> <p>Planung des Übergangs nach der Oberschule • Bei</p> <p>Verhaltensproblemen: Überweisung an einen Kinderpsychologen zur Beurteilung; ABA-Therapie; Eltern-Management-Training (PMT) • Bei sozialen/emotionalen Problemen: Überweisung an einen Kinderpsychologen zur Beurteilung, insbesondere mit besonderem Augenmerk auf Angstzustände beim Schuleintritt; Familienverhaltenstherapie/Konfrontationstherapie; PMT</p>
Endokrinologie	<p>Gefährdet sind: Gedeihstörung, Kleinwuchs, Wachstumshormonmangel, Hypoglykämie, verzögerte oder vorzeitige Pubertät</p> <p>Bei der Diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenden Sie sich an einen Endokrinologen <p>Als Neugeborenes, wenn Hypoglykämie ein Problem darstellt</p> <p>Im Alter zwischen 2 und 3 Jahren zur Wachstumsüberwachung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhalten Sie TSH, freies T4, IGF-1 und IGF BP3, um auf Schilddrüsen- und GH-Mangel zu prüfen. • <p>Ernährungsbewertung einschließlich 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration und Wachstumsmessungen</p> <p>Laufende Behandlung: •</p> <p>Überwachen Sie das Wachstum und wenden Sie sich an einen Endokrinologen, wenn sich die Höhengeschwindigkeit deutlich beschleunigt oder verlangsamt. • Studien zur GH-Stimulation sind bei allen Patienten durch den Endokrinologen in Betracht zu ziehen und anzuleiten. • Auf Anzeichen einer vorzeitigen oder verzögerten Pubertät</p> <p>zu achten. • Ersatz von Vitamin D3 600–1.000 Einheiten für Patienten mit Vitamin-D-Mangel (25 OH Vit D <20 pg/ml)</p>
Gastroenterologie	<p>Gefährdet sind: Gedeihstörungen aufgrund von Schwierigkeiten beim Füttern und/oder Schlucken, Pylorusstenose, gastroösophagealer Reflux usw</p> <p>Erhöhter Ruhestoffwechsel, Verstopfung</p> <p>Bei der Diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wachstumsmessungen (unter Verwendung syndromspezifischer Wachstumsdiagramme und allgemeiner Gewichts-/Längendiagramme, um ein Versagen festzustellen) gedeihen) • Bei Ernährungsschwierigkeiten, gastroösophagealem Reflux, Gedeihstörungen, Erbrechen und Verstopfung einen Gastroenterologen konsultieren. • <p>Ernährungsbeurteilung durch einen</p> <p>Ernährungsberater. • Bei</p> <p>Ernährungsschwierigkeiten: Zu</p> <p>einer Ernährungstherapie überweisen. Zur Beurteilung von Saug- und Schluckbeschwerden einen HNO-Arzt aufsuchen. Schluckuntersuchungen und GEBÜHREN in Betracht ziehen (flexible Endoskopie) und Bewertung des Risikos für Atemwegskomplikationen (z. B. Aspirationspneumonie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überprüfen Sie, ob ein gastroösophagealer Reflux vorliegt, wie vom Gastroenterologen empfohlen. • <p>Wenn ein gastroösophagealer Reflux vorliegt:</p> <p>Erwägen Sie konservative Maßnahmen wie Ernährungsumstellungen.</p> <p>Erwägen Sie eine Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer oder einem Prokinetikum. Erwägen Sie die Ernährung über eine Magensonde oder eine Gastrostomiesonde. Erwägen Sie eine</p> <p>Fundoplikatio oder Jejunostomie. • Überprüfen Sie, ob eine Pylorusstenose wegen</p> <p>Erbrechen vorliegt Alter 2–4</p> <p>Monate Kontinuierliche Behandlung: • Regelmäßige Nachuntersuchungen zur</p> <p>Beurteilung von Wachstum, Gewicht und Ernährung • Beurteilung und Behandlung durch einen Ernährungsberater</p> <p>bei Gedeihstörungen oder Füttererschwierigkeiten • Füttertherapie bei anhaltenden Füttererschwierigkeiten</p> <p>zur Stimulierung der oralen Nahrungsaufnahme • Beurteilung auf</p> <p>spätes Einsetzen gastroösophagealer Reflux • Berücksichtigen Sie neurologische Komplikationen (z. B. Chiari-Malformation) mit fortschreitendem Erbrechen</p>
Atemwege/ HNO-Heilkunde	<p>Gefährdet durch: Strukturelle Anomalien der oberen und unteren Atemwege, häufige Infektionen, zentrale und obstruktive Apnoe, Herz-Lungen-Apnoe Krankheit</p> <p>Bei der</p> <p>Diagnose: • Untersuchung auf häufige Atemwegsprobleme.</p> <p>Laufendes Management: •</p> <p>Beurteilung und Behandlung nach Bedarf</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schlafstudie an älteren Personen mit Symptomen, die auf eine obstruktive Apnoe hinweisen

TABELLE 1 (Fortsetzung)

Klinische Spezialität	Empfehlungen
Dental	<p>Risiko für: verzögerten Zahndurchbruch, Malokklusion, Kreuzbiss, Bruxismus und Zahnschmelzerosion</p> <p>Bei der Diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine gründliche zahnärztliche Untersuchung durch einen Kinder- oder Allgemein Zahnarzt <p>Laufende Behandlung: •</p> <p>Angemessene regelmäßige Zahnhygiene. • Erwägen</p> <p>Sie zusätzliches Fluorid, um Karies zu reduzieren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederherstellende Pflege • Kieferorthopädische Behandlung nach Bedarf • Zur Behandlung von Bruxismus kann ein individueller Mundschutz in Betracht gezogen werden
Bewegungsapparat	<p>Gefährdet sind: Vertikaler Talus, Pectus, Hüftdysplasie/-subluxation, enge Fersenstränge, Schulter- und Ellenbogenkontrakturen, Ulnardeviation der Handgelenke, Skoliose, Osteopenie/Osteoporose und Schwäche. Bei der Diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überweisung an einen Kinderorthopäden. • Überweisung an einen Physiotherapeuten. Laufende <p>Behandlung: • Mindestens</p> <p>einmal jährlich mit dem Adam-Vorwärtsbeugetest auf Skoliose überwachen. • Röntgenaufnahmen abhängig von den klinischen Befunden (z. B. Symptomen). (z. B. Skoliose, vertikaler Talus, Hüftdysplasie) • Standardbehandlungen durch Orthopäden/ Physiotherapeuten basierend auf klinischen Befunden (z. B. Orthesen, Operationen, Orthesen) • Krafttraining und körperliche Aktivität fördern • Dual-Energy-Röntgenabsorptiometrie bei Personen mit Vorgeschichte von Fraktur •</p> <p>Magnetresonanztomographie der gesamten Wirbelsäule bei schnell fortschreitender Skoliose, neu auftretender Fußdeformität oder davor</p> <p>Wirbelsäulenchirurgischer Eingriff</p>
Urogenital	<p>Risiko für: Kryptorchismus oder labiale Anomalien, Nierenfehlbildung, vesikoureteraler Reflux, Leistenbruch, Übergangszelle Karzinom der Blase, beginnend im Jugendalter</p> <p>Bei der Diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Detaillierte körperliche Untersuchung • Nierenultraschall <p>Laufende Behandlung: •</p> <p>Überweisung an die Urologie und Nachuntersuchung bei Bedarf bei der Urologie. •</p> <p>Ab einem Alter von 10 Jahren: jährliche Urinanalyse auf Hämaturie im Zusammenhang mit Blasenkrebs</p>
Augenheilkunde	<p>Risiko für: Amblyopie, Ptosis, Nystagmus, Brechungsfehler, Schielen, Hypoplasie des Sehnervs, Optikusatrophie, kortikale Sehbehinderung und verzögerte visuelle Reifung, Keratokonus</p> <p>Bei der Diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augenuntersuchung durch einen Kinderaugenarzt bei der Geburt oder im frühen Säuglingsalter. • Gegebenenfalls Intervention <p>Laufende Behandlung: •</p> <p>Augenuntersuchung nach 6 Monaten und Nachuntersuchung alle 6 Monate in den ersten 2 Jahren; danach jährlich • Unterstützende Sehtherapie und Funktionsbeurteilung durch Frühinterventionsprogramme und Sehressourcen bei schlechter Sehkraft und abnormale Tiefenwahrnehmung • Bei</p> <p>Anomalien des Sehnervs wird eine MRT des Gehirns durchgeführt, um Fehlbildungen festzustellen</p>
Onkologie	<p>Risiko für: Gutartige Tumore, embryonales Rhabdomyosarkom, Blasenkarzinom, Neuroblastom Bei Diagnose: • Wenn weniger als 10 Jahre alt;</p> <p>Bauch- und Beckenultraschall. Laufende Behandlung: • Wiederholung der</p> <p>Bauch- und Beckenultraschall</p> <p>alle 3 Monate bis zum Alter von 8–10 Jahren. • Jährliche Urinanalyse ab dem 10. Lebensjahr. Bei persistierender Hämaturie zur Abklärung eines Blasenkarzinoms überweisen. • Untersuchung ungeklärter Symptome auf eine zugrunde liegende maligne Erkrankung</p>
Dermatologie	<p>Risiko für: Papillome, palmoplantare Keratodermie, Acanthosis nigricans. Bei der Diagnose: •</p> <p>Überweisung an</p> <p>einen Kinderdermatologen bei Bedarf. Laufende Behandlung: •</p> <p>Überwachung der Entwicklung</p> <p>von Papillomen. Kann entfernt werden, wenn Symptome auftreten. • Achten Sie auf palmoplantare Keratodermie, möglicherweise ist eine topische Behandlung erforderlich. • Empfehlen Sie Sonnenschutz und</p> <p>Vorsichtsmaßnahmen, um eine Überhitzung zu vermeiden</p>
Erwachsenen	<p>Laufende Behandlung: •</p> <p>Kardiologische Nachsorge, Häufigkeit abhängig von früheren Diagnosen • Beurteilung/Behandlung der Refluxsymptome • Gehirn-MRT bei Symptomen von Chiari I</p>

TABELLE 1 (Fortsetzung)

Klinische Spezialität	Empfehlungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Überwachung der Knochendichte • Regelmäßige Zahnreinigungen – alle 3 Monate statt alle 6 Monate in Betracht ziehen • Orthopädische Behandlung zur Maximierung von Mobilität und Funktion • Regelmäßige Augen-/ Sehuntersuchungen • Regelmäßige Beurteilung der psychischen Gesundheit • Zukünftige Pflegeplanung

TABELLE 2 Differenzialdiagnose des Costello-Syndroms

Syndrom	Gemeinsame Funktionen mit CS	Unterschiede zu CS
Noonan-Syndrom	Hypertelorismus, abfallende Lidspalten, Ptosis, Kleinwuchs, relative Makrozephalie, PVS, HCM, ASD, Hypotonie, teilweise mit neurokognitiver Verzögerung.	Gesichtszüge weniger grob, seltener schwere Ernährungsprobleme, weniger Hautmerkmale, seltener neurokognitive Verzögerung.
Kardio-fazio-kutanes Syndrom	Hypertelorismus, nach unten geneigter Lidrand Fissuren, lockiges Haar, breiter Nasenrücken, Epikanthalfalten, PVS, HCM, Pectusdeformität, Kleinwuchs, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Hypotonie, neurokognitive Verzögerung.	Gesichtszüge weniger grob, häufigere neurokognitive Verzögerung, Krampfanfälle, fortschreitende Muttermalbildung, Keratosis pilaris, Ulerythema ophryogenes,
Noonan-Syndrom mit multiplen Lentigenen (früher LEOPARD-Syndrom)	Kleinwuchs, Hypertelorismus, PVS, HCM, Reizleitungsstörungen, Hypotonie, teilweise mit kognitiver Verzögerung.	Mehrere Sommersprossen auf der Haut, häufig sensorineurale Taubheit, Reizleitungsstörungen.
Noonan-Syndrom mit lockerem Anagenhaar	Dreieckiges Gesicht, Makrozephalie, Hypertelorismus, hohe Stirn, spärliches, dünnes Haar, Kleinwuchs, Ekzem, trockene Haut, Hyperpigmentierung, Hypotonie.	Nach dem Säuglingsalter sind die Gesichtszüge weniger grob, Mitralklappendysplasie.
Beckwith-Wiedemann-Syndrom	Makrosomie bei der Geburt, grobe Gesichtszüge, neonatale Hypoglykämie, HCM, Viszeromegalie, Hypotonie, embryonale Tumoren.	Ohrenfalten/-gruben, Makroglossie, Omphalozele, Nierenanomalien, Hemihyperplasie.
Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom	Makrosomie, grobe Gesichtszüge, Viszeromegalie, Entwicklungsverzögerung.	Makroglossie, Nierenanomalien, Lippenspalte, Polydaktylie.
Williams-Syndrom	Grobe Gesichtszüge, volle Lippen mit großem Mund, weiche Haut, schlaffe Bänder, Hypotonie, Schwierigkeiten beim Füttern.	Elastin-Arteriopathie, periphere Lungenstenose, supraaortale Aortenstenose, einzigartige Persönlichkeitsmerkmale, Hyperkalzämie.
Lysosomale Speicherstörungen	Grobe Gesichtszüge, Hypotonie.	Enthält kein biochemisches Serum und Urin Profil.

der CS- verursachenden HRAS-Genmutationen betreffen die Aminosäure Glycin Position 12 oder 13 in HRAS (Sol-Church & Gripp, 2009). Glycin 12 und 13 sind wichtig für die GTP-Bindung und beeinflussen die Aktivierung von die RAS/MAPK-Signalkaskade (van Steensel et al., 2006). Ungefähr Etwa 80 % der Mutationen führen zu einer p.G12S-Missense-Änderung und als Ergebnis ist, dass diese Mutation mit dem klassischen CS-Phänotyp assoziiert ist (Abbildung 1). p.G12A ist die zweithäufigste Missense-Mutation berichtet in CS. Diese Mutation kann zu einer höheren Malignitätsrate führen und Einzelpersonen können einen schwerwiegenden Phänotyp aufweisen (Abbildung 2). A Schwere neonatale Phänotypen wurden bei p.G12D, p.G12C, und p.G12E-Missense-Mutationen, die zu schwerer Kardiomyopathie, Pleura- und Perikarderguss sowie Lungenanomalien führen (Kerr et al., 2006; Lo et al., 2008; Weaver et al., 2014). Der p.G12V Missense Mutation ist mit schwerer Kardiomyopathie und Tachykardie verbunden,

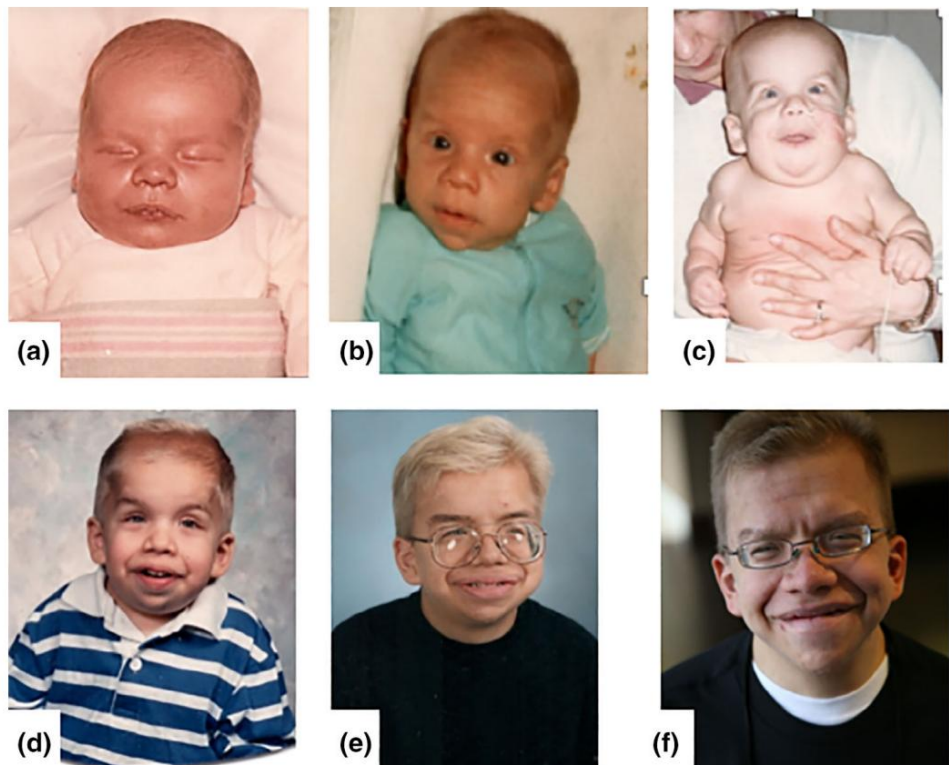
sowie Atemnot, die zum frühen Tod führt (Aoki et al., 2005; Quezada & Gripp, 2007; Sol-Church & Gripp, 2009). Ausführlich Funktionsstudien basierend auf einem ungewöhnlichen Patienten mit einer nichttödlichen Krankheit. Notyp aufgrund einer c.35_36GC>TG-Mutation (p.G12V) zeigte das Auswirkung von alternativem Spleißen auf die phänotypische Präsentation (Hartung et al., 2017). Die p.G13C-Mutation kann mit einem mildereren Verlauf verbunden sein Der Phänotyp ist durch eine größere Statur und das Fehlen einer ulnaren Handgelenksform gekennzeichnet. ation und ein geringeres Risiko für bösartige Tumore oder Papillome (Abbildung 2; Sol-Church & Gripp, 2009; Gripp et al., 2011).

Zu den weniger häufigen Mutationen gehört HRAS p.E63_D69dup ein abgeschwächter Phänotyp mit leichter geistiger Behinderung, weniger Ernährungsprobleme und ein geringeres Tumorrisiko (Lorenz et al., 2013; Xu, Wang, Lin und Yu, 2015). Bei Personen mit ausgeprägtem Gesichtsausdruck sind die Gesichtszüge tendenziell weniger grob die selteneren HRAS-Missense-Mutationen p.T58I, p.K117R, p.A146V und

TABELLE 3 Genotyp-Phänotyp-Korrelationen beim Costello-Syndrom

HRAS-Mutation	Klinischer Phänotyp
S.G12S	Klassische Funktionen von CS
S.G12C	Schwerer neonataler Phänotyp – schwere Kardiomyopathie, Pleura- und Perikarderguss und Lungenanomalien
Herr G12D	Schwerer neonataler Phänotyp – schwere Kardiomyopathie, Pleura- und Perikarderguss und Lungenanomalien
S.G12A	Höhere Malignitätsrate
S.G12V	Schwere Kardiomyopathie und Tachykardie sowie Atemnot; normalerweise tödlich
S.G13C	Mildere Symptome mit geringerem Risiko für bösartige Tumore oder Papillome, größerer Statur und Fehlen dieser Symptome klassische CS-Ulnar-Handgelenksabweichung
S.Q22K	Klassische Merkmale von CS plus angeborene Myopathie
S.T58I	Gesichtszüge sind tendenziell weniger grob
S.G60D	Milderer Phänotyp – berichtet mit mütterlicher Übertragung
S.G60V	Es wurde nur ein Fall gemeldet – Säuglingstod
S.E63K	Klassische Merkmale von CS plus angeborene Myopathie
S.E63_D69dup	Mildere Symptome – leichtere geistige Behinderung, weniger Ernährungsprobleme und ein geringeres Tumorrisiko
S.K117R	Gesichtszüge sind tendenziell weniger grob
S.A146P	Gesichtszüge sind tendenziell weniger grob
S.A146T	Leichtere Symptome – geringfügige Haut- und Gelenkbeteiligung und leichtere Wachstumseinschränkung. Mikrozephalie und spärliche, Es wird auch über dünnes Haar berichtet.
S.A146V	Gesichtszüge sind tendenziell weniger grob

ABBILDUNG 1 Bilder einer Person männlich mit der häufigsten heterozygoten HRAS p.G12S Missense Mutation. Die Bilder zeigen das klassische Costello-Syndrom kraniofazialer Phänotyp. Diese Figur zeigt die Entwicklung seiner Gesichtszüge von der Geburt (a) bis zum Alter von 5 Monaten (b), eineinhalb Jahre alt (c), vier und ein halbes Jahr alt (d), 15 Jahre volljährig (e) und 23 Jahre alt (w) [Farbbildung kann unter eingesehen werden wileyonlinelibrary.com]



S.A146P (Chiu et al., 2016; Gripp et al., 2008; Kerr et al., 2006). HRAS

p.A146T wurde mit einer milderen Präsentation in Verbindung gebracht, die zu Folgendem führte:

geringfügige Haut- und Gelenkbeteiligung und leichtere Wachstumsbeschränkung. HRAS

p.G60D ist mit einem insgesamt milderen Phänotyp und einem milderen Elternteil verbunden

Übertragung (Gripp et al., 2015), während die einzige Person berichtete

mit HRAS p.G60V starben im Säuglingsalter (Gripp et al., 2017).

4 | Pränatale Befunde

Bei Feten mit CS sollte eine pränatale Diagnose von CS in Betracht gezogen werden

erhöhte Nackentransparenz (einschließlich zystisches Hygrom), poly-

Hydramnion, Ulnardeviation der Handgelenke, hypertrophe Kardiomyopathie

thy oder fetale Tachykardie (Lin et al., 2009; Quezada & Gripp, 2007;

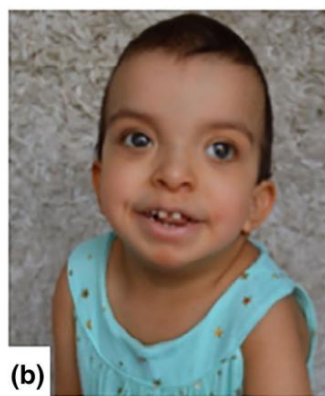


ABBILDUNG 2 Bilder von Personen mit selteneren HRAS-Missense-Mutationen.

(a) Ein 3-jähriger Junge mit einer heterozygoten HRAS p.F156L-Missense-Mutation. (b) Ein 3-jähriges Mädchen mit einer heterozygoten HRAS p.Q22K-Missense-Mutation. (c) Ein dreieinhalb Jahre alter Junge mit einer heterozygoten HRAS p.G12A-Missense-Mutation. (d) Ein fünfeinhalb Jahre altes Mädchen mit einer heterozygoten HRAS p.G12C-Missense-Mutation. (e) Ein 6-jähriges Mädchen mit einer heterozygoten HRAS p.G13C-Missense-Mutation. (F)

Ein 26-jähriger Mann mit einer heterozygoten HRAS p.G13D-Missense-Mutation [Farbbildung kann unter wileyonlinelibrary.com eingesehen werden]

Smith, Podraza & Proud, 2009; Van den Bosch et al., 2002). Polyhydramnion ist in mehr als 70 % vorhanden und kann mit einer verminderten Erkrankung zusammenhängen fetales Schlucken (Lin et al., 2009; Myers et al., 2014; Smith et al., 2009; Van den Bosch et al., 2002). Feten mit CS neigen dazu, für die Schwangerschaft groß zu sein. bedingtes Alter, das den beobachteten Gedeihstörungen und Wachstumsverzögerungen gegenübersteht postnatal (Lin et al., 2009; Quezada & Gripp, 2007; Smith et al., 2009; Van den Bosch et al., 2002). Fetale Tachyarrhythmie ist ziemlich spezifisch für CS (Myers et al., 2014). Vorzeitige Wehen sind ebenso häufig wie die Notwendigkeit einer frühzeitigen Wehentätigkeit Entbindung aufgrund von Komplikationen durch Überwucherung des Fötus, Polyhydramnion oder fetale Belastung (Lin et al., 2009; Piccione et al., 2009; Smith et al., 2009). Zu den Ultraschallbefunden können Makrozephalie, Ventrikulomegalie, Kurz- und ened lange Knochen und Pyelektase. Viele fetale und pränatale Merkmale Ultraschallbefunde überschneiden sich mit CFC oder NS, was die Bedeutung unterstreicht molekularer Tests.

5 | HERZKREISLAUFERKRANKUNG

Herz-Kreislauf-Erkrankungen liegen bei 85 % der Menschen vor, darunter hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), angeborene Herzfehler (KHK), Rhythmusstörungen und/oder Bluthochdruck. Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind der Hauptverursacher von Morbidität und Mortalität in den ersten Lebensjahren (Gelb, Roberts & Tartaglia, 2015; Lin et al., 2011). HCM tritt bei etwa 60 % auf und macht 75 % der kardiovaskulären Pathologien aus (Lin et al., 2011). Hypertrophie kann asymmetrisch/septal oder konzentrisch sein, mit linksventrikulärem oder

biventrikuläre Beteiligung (Lin et al., 2011). Der klinische Verlauf variiert von einer seltenen schweren neonatalen letalen Form bis hin zur typischen leichten bis mittelschweren Form von HCM in der Mehrzahl beobachtet (Burkitt-Wright et al., 2012; Lorenz et al., 2012). Während die Langzeitdaten zum natürlichen Krankheitsverlauf noch erhoben werden müssen, deutet die Nachuntersuchung von 146 Patienten im Alter von 1 Monat bis 40 Jahren (wovon nur 13 Personen > 18 Jahre waren) darauf hin, dass viele chronische oder progressive Hypertrophie (37 %), ein Viertel hatte eine stabile Erkrankung und ein Bruchteil (14 %) zeigten eine Verbesserung oder sogar eine Auflösung (Lin et al., 2011).

Eine KHK wird bei 45 % der Personen festgestellt (Lin et al., 2011). Pul- Die Monarklappenstenose (PVS) ist die häufigste KHK (15–20 %) und kann von subvalvärer und supralvärer Lungenerkrankung begleitet sein Stenose und doppelkammeriger rechter Ventrikel. Bei den meisten Patienten Bei PVS erfordert die leichte bis mittelschwere Obstruktion keinen Eingriff. Vorhofseptumdefekte (ASD) sind selten (5–7 %). Andere selten Zu den Defekten gehören Ventrikelseptumdefekt, Mitralklappenanomalien, Aortenverdickung oder -stenose, bikuspidale Aortenklappe, Aortenisthmusstenose die Aorta, der offene Ductus arteriosus und die Aortenwurzeldilatation. Coro- In Autopsieproben wurde über Anomalien der Nary-Arterien berichtet. arterisiert als vorzeitige koronare Erkrankung und koronare fibromuskuläre Erkrankung Dysplasie (Kerr et al., 2006; Lin et al., 2011).

Vorhoffarrhythmien sind bei CS sehr häufig, kommen bei über 50 % vor und werden typischerweise als nicht reentry atriale Tachykardien (NRAT) charakterisiert. ektopische Vorhofftachykardie, multifokale oder chaotische Vorhofftachykardie (Levin et al., 2018; Lin et al., 2011). Nichtwiederkehrende Vorhofftachykardien kommen häufig vor werden im ersten Lebensjahr diagnostiziert und sind in 70 % stabil oder bilden sich zurück.

Später auftretende Vorhoffarrhythmien, insbesondere Vorhofflimmern und -flattern, wurden berichtet, während ventrikuläre Arrhythmien selten zu sein scheinen.

Aufgrund der hohen Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist bei der Diagnose von CS eine dringende pädiatrische kardiologische Konsultation angezeigt. Die Auswertung umfasst Echokardiographie (ECHO), Elektrokardiographie (EKG) und kontinuierliche Telemetrie oder Holter-Überwachung. HCM und NRATs treten am wahrscheinlichsten im Säuglingsalter auf, weshalb häufige Überwachungen erforderlich sind. Lanze in den ersten 2 Lebensjahren ist angemessen. Neubewertung im Frühstadium Die Kindheit wird durch Anomalien bestimmt, wobei die Intervalle festgelegt werden nach Alter, wenn keine Herz-Kreislauf-Erkrankung vorliegt (Tabelle 1). Behandeln- Die Behandlung von HCM umfasst medizinische Therapien zur Reduzierung der Herzfrequenz und der Abflussbehinderung gemäß veröffentlichten Leitlinien (Gersh et al., 2011). Eine schwere Abflussbehinderung wurde mit Septum behandelt Myektomie. Konventionelle antiarrhythmische Behandlung von NRATs durch einen pädiatrischen Elektrophysiologen ist bei den meisten Patienten wirksam (Bradley, Fischbach, Law, Serwer, & Dick 2nd., 2001; Salerno, Kertesz, Friedman & Fenrich, 2004). Die chirurgische Korrektur von KHK ist selten notwendig. Über HCM und andere ist wenig bekannt Herzmuskelerkrankungen können sich im höheren Alter entwickeln. Alle Personen mit CS, auch diejenigen, die zuvor ein normales ECHO hatten oder sich einer solchen unterzogen haben Chirurgische Reparatur von koronarer Herzkrankheit als kleine Kinder, sollte regelmäßigen Untersuchungen unterzogen werden. Diak-Neubeurteilung durch einen Kardiologen. Bluthochdruck (Estep et al., 2006; Lin et al., 2011) und plötzlicher Tod (vermutlich Herztod) nicht gelegentlich (Lin et al., 2011). Angesichts des Risikos für erworbene und fortschreitende kardiovaskuläre Anomalien ist ein Screening auf HCM mit erforderlichen ECHO und EKG, frühe koronare Erkrankungen, Lipidopathie und Bluthochdruck sind lebenslang gerechtfertigt (Gersh et al., 2011). Kurz und Langzeitergebnisse einer CS-Operation werden nicht beschrieben, sind aber höher Die chirurgische Mortalität im Zusammenhang mit Komorbiditäten muss berücksichtigt werden.

6 | NEUROLOGISCHE ERKENNTNISSE

Neurologische Befunde sind häufig und umfassen strukturelle und funktionelle Anomalien. Zu den strukturellen Befunden des Zentralnervensystems gehören absolute oder relative Makrozephalie, ventrikuläre Dilatation, Enge im hinteren Bereich Fossa, die schwerwiegend genug sein kann, um die Kriterien für eine Chiari-1-Malformation zu erfüllen. tion und selten Dandy-Walker-Fehlbildung (Delrue, Chateil, Arveiler & Lacombe, 2003; Gripp, Hopkins, Doyle & Dobyns, 2010; Gripp & Lin, 2006; Gripp & Lin, 2012). Diese Befunde können zwar schon früh vorhanden sein Im Säuglingsalter können sie Fortschritte machen. Der Engstand in der hinteren Schädelgrube ist zumindest teilweise vorhanden. Dies ist letztlich auf eine knöcherne Hypoplasie der hinteren Schädelgrube trotz normaler Hinterbeinengrube zurückzuführen. Gehirnvolumen (Calandrelli et al., 2015). Eine Kombination aus typisch infantilem Gehirnwachstum und möglicherweise HRAS-Mutation verursachtes Überwachsen mit Eine verringerte Größe der Kleinhirngrube und eine veränderte Schädelform prädisponieren dafür Kleinhirn-Tonsillenherniation, die sich in schweren Fällen als Chiari-1-Fehlbildung äußert (Calandrelli et al., 2015; Paquin, Hordo, Kaplan & Miller, 2009). Engstand in der hinteren Schädelgrube und Kleinhirn-Tonsillenhernie- Durch das Foramen magnum kann es zu einer Behinderung der Kleinhirn-Rückenmarksflüssigkeit kommen Dies trägt zur Vergrößerung der Ventrikel und zur Bildung von Syringomyelie bei. Syringomyelie kann zu Symptomen des peripheren Nervensystems führen, z wie Schwäche, Schmerz oder abnormales Gefühl. Ein festgebundenes Kabel ist komfortabler. mon als in der Literatur widerspiegelt und sollte insgesamt vermutet werden

Einzelpersonen (Gripp et al., 2010). Es ist derzeit unklar, ob eine fortschreitende Chiari-I-Malformation, Syringomyelie oder Tethered Cord und deren Neuro-

Logische Konsequenzen tragen zur Entwicklung von Skoliose bei, Entwicklung- opmentale Hüftdysplasie, verspannte Fersensehnen und Hand oder Fuß Positionsanomalien. Anfälle treten häufiger auf (Kerr et al., 2006) und werden wie in der Allgemeinbevölkerung behandelt. Keine Besonderheit Art oder Alter des Beginns der Anfälle sind vorherrschend. Aufgrund der Gefahr einer Überhitzung erinsulinämische Hypoglykämie bei jungen Säuglingen (Gripp et al., 2015) oder Hypoglykämie im Zusammenhang mit Wachstumshormonmangel bei älteren Personen (Gripp, Scott Jr., Nicholson & Figueroa, 2000), neu auftretende Anfälle sollte eine Untersuchung auf Hypoglykämie veranlassen. Die neurologische Behandlung bei CS erfolgt lebenslang und die Überweisung an die Neurologie ist bei der Diagnose wichtig (Tabelle 1). Klinische Serienuntersuchungen müssen konzentriert durchgeführt werden bei Gangstörungen, einschließlich Zehengang, Sehnenreflexen und anderen Anzeichen einer langsam fortschreitenden Nabelschnurerkrankung. Bei Chiari I Fehlbildung bzw Wenn eine Syringomyelie symptomatisch ist oder in bildgebenden Untersuchungen eine deutliche Progression zeigt, ist eine neurochirurgische Beratung angezeigt. Dies führt oft dazu Dekompression der hinteren Schädelgrube und manchmal wiederholte Dekompression (Gripp et al., 2010). Bei Problemen mit der festgebundenen Schnur: Bildgebung der unteren Wirbelsäule bei der Diagnose oder im Alter von 1 Jahr angegeben. Weil das angebundene Kabel das kann Bei bildgebenden Untersuchungen ist es schwierig, sie mit Sicherheit zu identifizieren, ein hoher Index Der Verdacht sollte bestehen bleiben und symptomatische Personen sollten es bleiben neu abgebildet. Vorläufige Daten deuten darauf hin, dass viele Personen mit CS möglicherweise sechs Lendenwirbel haben und es daher wichtig ist, diese zu zählen Wirbelhöhe von der Halswirbelsäule abwärts, um sie entsprechend zu ermitteln die Höhe des Konus.

7 | NEUROKognitive Funktion

Eine geistige Behinderung tritt bei etwa 80 % der Personen mit CS auf (Axelrad et al., 2009; Axelrad, Schwartz, Katzenstein, Hopkins & Gripp, 2011; Cesarini et al., 2009). Die Mehrheit liegt im leichten bis mittelschweren Bereich. wobei etwa jeder Fünfte eine schwerere Beeinträchtigung aufweist und einer von 10 zeigen eine niedrige durchschnittliche bis durchschnittliche Leistung. Nonverbale Flüssigkeit Argumentation ist eine relative Stärke, wobei etwa 20 % der Personen fallen im niedrigen durchschnittlichen Bereich, wohingegen verbale Argumentation und visuell-räumliches Denken im Vordergrund stehen Fähigkeiten sind Bereiche mit relativer Schwäche. Vorläufige Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Personen mit der p.G13C-Missense-Mutation eine bessere kognitive und adaptive Funktion haben (Axelrad et al., 2009, 2011; Gripp, Stabley, et al., 2011).

Die meisten Personen mit CS zeigen eine Sprachverzögerung mit erste Wörter, die im Allgemeinen zwischen dem ersten und zweiten Jahr vorkommen des Lebens (Gripp, Stabley et al., 2011). Der Sprechbeginn fällt oft zusammen mit Lösung früher Fütterungsprobleme und Verträglichkeit oraler Medikamente Futtermittel (Gripp & Lin, 2012). Sprach-/motorische Beeinträchtigungen bleiben bestehen (White et al., 2005), obwohl die Mehrheit der Personen im Erwachsenenalter in der Lage ist, ganze Sätze zu sprechen (Hopkins et al., 2010) und einige Personen erfolgreich die Gebärdensprache erlernen (White et al., 2005).). Standardisierte Beurteilungen offenbaren die allgemeinen Sprachkenntnisse im leichten bis mittelschweren Bereich der Behinderung (Axelrad et al., 2009; Schwartz et al., 2013), jedoch funktionales Sprachverständnis kann in vertrauten Umgebungen besser sein. Ausdrucksstarke Sprache ist

typischerweise schlechter als das Sprachverständnis, wahrscheinlich aufgrund der Sprache und/oder Artikulationsschwierigkeiten. Die Entwicklung des Wortschatzes kann sich beschleunigen.

Im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter kommt es zu einer leichten Veränderung.

Die neuropsychologische Beurteilung der Aufmerksamkeit ist eine Herausforderung, da Die Teilnehmer hatten Schwierigkeiten, die Aufgabenanweisungen zu verstehen. Elternteil Der Bericht weist auf Aufmerksamkeitsprobleme bei etwa einem Drittel der Personen mit CS hin (Alfieri et al., 2014), obwohl die Aufmerksamkeit wahrscheinlich eingeschränkt ist. mit der Gesamtentwicklung abstimmen. Das verbale Erinnerungsgedächtnis ist im Allgemeinen im leichten bis mittelschweren Bereich der Behinderung (Axelrad et al., 2009; Dileone et al., 2010; Schwartz et al., 2013). Im Gegensatz dazu verbal Das Erkennungsgedächtnis scheint weitgehend verschont zu sein und liegt im unteren Durchschnitt bis zur durchschnittlichen Reichweite (Schwartz et al., 2013). Gedächtnis für narrative Informationen Für weniger strukturierte Informationen ist das Gedächtnis besser entwickelt als das Gedächtnis.

B. Wortlisten. Das visuell-räumliche Gedächtnis reicht von leicht bis schwere Behinderung (Axelrad et al., 2009; Axelrad, Nicholson, Stabley, Sol-Church & Gripp, 2007; Dileone et al., 2010). Visuell-motorische Fähigkeiten scheinen eine relative Schwäche zu sein. Charakteristisch sind feinmotorische Defizite Die meisten Menschen leiden unter dieser Störung und werden durch Positionsanomalien der Hand verstärkt und Bewegungseinschränkungen.

Die schulischen Fähigkeiten liegen im Allgemeinen auf frühem Grundschulniveau. Basierend auf standardisierten Tests erlangen die meisten Menschen grundlegende Wortkenntnisse Lese- und Rechtschreibkenntnisse vom Kindergarten bis zur zweiten Klasse Einige erreichen die 4. bis 6. Klasse. Mathematische Berechnung Die Fähigkeiten fallen im Allgemeinen vom Kindergarten bis zur dritten Klasse ab. Lesekom-Auffassungsvermögen und Fähigkeiten zur Problemlösung in angewandter Mathematik sind tendenziell geringer gut entwickelt (Schwartz et al., 2013).

Adaptives Verhalten entspricht im Allgemeinen dem intellektuellen Verhalten Funktion. Soziale Fähigkeiten sind tendenziell besser entwickelt, wohingegen praktische Die Fähigkeiten im täglichen Leben sind tendenziell schwächer, was zum Teil auf orthopädische Erkrankungen zurückzuführen ist. Fähigkeit. Frauen verfügen tendenziell über bessere soziale und kommunikative Fähigkeiten. und mäßig bessere Fähigkeiten im täglichen Leben. Die meisten Menschen mit CS als Erwachsene ein begrenztes Maß an Unabhängigkeit erlangen und in der Lage sein, sich zu ernähren, sich mit minimaler Hilfe reinigen und anziehen (White et al., 2005), und mehr als die Hälfte kann das Internet selbst durchsuchen; Jedoch, Die meisten sind nicht in der Lage, komplexere Aufgaben wie die Verwaltung zu erledigen Geld (Hopkins et al., 2010).

Die meisten Menschen mit CS benötigen eine spezielle Programmierung Schule, typischerweise in einem Lebenskompetenzpraktikum (Tabelle 1). Kinder in den USA sollten einen umfassenden individuellen Bildungsplan erhalten. Das Lernen kann durch die Einbettung von Inhalten in narrative Formate und Wissen können am besten mithilfe von Multiple-Choice-Formaten bewertet werden, die gegenüber offeneren Fragen bevorzugt werden. Kinder sollte zur Sprech-/Sprachbeurteilung überwiesen werden, um Empfehlungen abzugeben. Empfehlungen für die Sprachtherapie und für die Beurteilung unterstützender Technologien. Funktion, um festzustellen, ob ein unterstützendes Kommunikationsgerät dies tun könnte sich als hilfreich erweisen. Verwendung eines unterstützenden Kommunikationsgeräts oder Bildes Das Exchange Communication System hilft Kindern bei der Entwicklung Behinderungen kommunizieren (Ganz, Davis, Lund, Goodwyn & Simpson, 2012). Kindern mit schwerwiegenderen Sprachproblemen kann Gebärdensprache beigebracht werden Sprache. Bei motorischen Defiziten sollten Einzelpersonen zur Beschäftigung überwiesen werden. Physiotherapie und in der Schule eine Orientierungs- und Mobilisierungstherapie. Die Leistungsbewertung sollte ebenfalls abgeschlossen sein.

8 | SOZIAL, EMOTIONAL UND VERHALTENSFUNKTION

Säuglinge und Kleinkinder mit CS wurden als charakteristisch beschrieben zurückgezogen, reizbar und überempfindlich gegenüber Berührungen, was damit verbunden sein kann. mit zugrunde liegender Ernährung und medizinischen Komplikationen verbunden (Galéra et al., 2006; Gripp et al., 2010; Kawame et al., 2003). Frühe Fütterungsunterschiede Sowohl Unwohlsein als auch Reizbarkeit nehmen mit der Zeit ab (White et al., 2005). Viele Kinder unter 4 Jahren zeigen ebenfalls erhöhte Symptome einer Autismus-Spektrum-Störung (Adviento et al., 2014), obwohl dies der Fall ist Es ist unklar, ob ältere Kinder möglicherweise aus einer autismusähnlichen Situation hervorgehen (Schwartz et al., 2017; Young, Perati, Weiss & Rauen, 2018). In Im späteren Kindes- und Jugendalter treten als Verwandte soziale Kompetenzen in Erscheinung Stärke, insbesondere bei Frauen. Individuen haben eine ausgeprägte Persönlichkeit Mit zunehmendem Alter verändern sie ihr Identitätsprofil, einschließlich Verträglichkeit und Sinn für Humor (Bizaoui, Gage, Brar, Rauen & Weiss, 2018) und werden oft beschrieben als kontaktfreudig und freundlich (Gripp & Lin, 2012).

Personen mit CS erleben eine erhöhte Internalisierungsrate Probleme, einschließlich Trennungsangst und Schulangst (Axelrad et al., 2011; Galéra et al., 2006; Kawame et al., 2003). Diese Symptome Toms treten am häufigsten bei Männern und Personen mit geringerem Gehirnaufkommen auf. kognitive Fähigkeiten, was darauf hindeutet, dass sie die Schule als stressig empfinden. Angst sollte bei Kindern im schulpflichtigen Alter beurteilt werden. Kinder können reagieren gut zu familienbasierter Intervention bei Angstzuständen mit Schwerpunkt auf Expositionstherapie. Auch Eltern können von der Unterstützung profitieren, da sie Ein medizinisch komplexes Kind kann stressig sein.

Etwa die Hälfte der Personen zeigt leichte Verhaltensprobleme wie z Wutanfälle und Ungehorsam (Axelrad et al., 2009), obwohl Im Vergleich zu normativen Stichproben treten relativ wenige Verhaltensprobleme auf berichtet (Alfieri et al., 2014; Axelrad, Glidden, Nicholson & Gripp, 2004). Bei CS-Erwachsenen berichteten die Eltern, dass die Lebensqualität umgekehrt korreliert zu medizinischen Problemen (Hopkins et al., 2010).

9 | ENDOKRINOLOGISCHE ERGEBNISSE

Zu den bei CS häufigen Endokrinopathien gehören neonataler Hyperinsulinismus, Hypoglykämie, Wachstumshormonmangel (GH) und Probleme mit Pubertät. Neugeborene und Säuglinge haben ein hohes Risiko für Hypoglykämie und sollte unmittelbar nach der Geburt und während der laufenden Medikation untersucht werden. kaalische Betreuung im ersten Jahr. Blutzuckerwerte unter 70 mg/dL sollten gemäß den Empfehlungen der Pediatric Endocrine Society behandelt werden. Werte (Thornton et al., 2015) und Blutzucker gleich oder kleiner als 50 mg/dL sollten eine diagnostische Probe (Glukose, GH, Insulin, Cortisol, Beta-Hydroxybutyrat), das zu diesem Zeitpunkt erhalten wurde, um das zu definieren Ätiologie von niedrigem Blutzucker als Leitfaden für die Behandlung. Neonataler Hyperinsulinismus (Alexander et al., 2005; Sheffield et al., 2015), GH-Mangel (Gregersen & Viljoen, 2004; Stein, Legault, Daneman, Weksberg & Hamilton, 2004) und Spätdumping-Syndrom aufgrund von Gastrostomie und Fundoplikatio kann Hypoglykämie verursachen oder dazu beitragen (Kalabrien, Gallagher, Simmons, Blinman & De León, 2011), wobei jeweils Folgendes erforderlich ist spezifisches medizinisches Management. Säuglinge oder junge Menschen sind häufig vor-aufgrund von GH-Mangel und möglicherweise Symptomen mit niedrigem Serumglukosespiegel verschickt

Dazu gehören Synkopen oder Krampfanfälle. Die Inzidenz eines GH-Mangels, definiert durch ein abnormales Wachstumshormon-Stimulationstestergebnis, kann bis zu 30 % betragen (Estep et al., 2006; Gripp et al., 2010; unveröffentlichte Daten).

Eine verzögerte oder gestörte Pubertät kann beziehungsbedingt sein zwischen Körperfettspeichern und Beginn der Pubertätsentwicklung. Einzel-Jugendliche mit CS haben typischerweise eine geringe Körperfettmasse und eine verzögerte Pubertät (White et al., 2005). Aktuelle Leitlinien der pädiatrischen endokrinen Gesellschaft besagen, dass Weibchen keine sekundären Geschlechtsmerkmale entwickeln im Alter von 14 Jahren und Männer ohne Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale im Alter von 15 Jahren sollten auf Ursachen von Hypogonadismus untersucht werden, wie z B. Gonadotropinmangel oder Gonadenversagen. Auch eine vorzeitige Pubertät wurde beschrieben (Kerr et al., 2006). Seine Ätiologie sollte differenziert sein, zwischen einem frühen Anstieg des zentralen Signals für die Pubertät (frühes Gonadotropin-Anstieg) oder autonome Funktion einer Sexualsteroid-produzierenden Gonaden oder anderer Tumor. Verschiedene hormonproduzierende Tumoren wie fokaler Hyperinsulinismus (Dickson et al., 2004; Gripp et al., 2016) und Nebenschilddrüsenadenom (Cakir, Arici, Tacey & Karayalcin, 2004) sind aufgetreten.

Die Beurteilung eines GH-Mangels umfasst die Messung des Insulin-Wachstumsfaktor-Spiegels (IGF), gefolgt von einem GH-Stimulationstest (Tabelle 1). Sobald die Diagnose eines GH-Mangels vorliegt, jedoch vor der Behandlung Wenn mit GH begonnen wird, sollte eine gründliche Herzuntersuchung durchgeführt werden. Im ersten Jahr der GH sollten die Patienten alle 6 Monate überwacht werden Ersatz für die Entwicklung einer hypertrophen Kardiomyopathie. Einzel-Patienten, die mit Wachstumshormonen behandelt werden, sollten sich an die bestehenden Richtlinien zur Überwachung von Rhabdomyosarkomen halten (Gripp et al., 2002), da Wachstumshormon ein Risikofaktor ist Mitogen, das die Wachstumsrate neoplastischer Zellen beeinflussen kann. Das Ziel Der GH-Ersatz dient der Vorbeugung hypoglykämischer Episoden und dem Anekdotisch wird über eine Steigerung des Muskeltonus und der Muskelkraft berichtet erhöhtes Höhenwachstum. Es liegen keine systematisch erhobenen Ergebnisdaten vor verfügbar, um den Nutzen eines GH-Ersatzes zu dokumentieren.

Die Behandlung von Hyperinsulinismus im frühen Leben kann Diazoxid mit engmaschiger Überwachung des Herzstatus umfassen. Angemessenes Management für die Pubertät Die Behandlungsprobleme hängen von der Körpergröße, dem Knochenalter des Patienten und dem Beginn ab Der Einsatz von Sexualsteroiden kann verschoben werden, um die endgültige Körpergröße zu erreichen. Bei Patienten mit verzögerter Knochendichte muss die Knochenmineraldichte untersucht werden Pubertät und kann, wenn sie niedrig ist, mit Kalzium, Vitamin D und Sexualsteroiden behandelt werden Ersatz oder Bisphosphonate. Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten können bei zentralen Ursachen einer vorzeitigen Pubertät eingesetzt werden und Tumoren können eine Entfernung erfordern.

10 | GASTROENTEROLOGISCHE BEFUNDE

Schwere Ernährungsprobleme und Gedeihstörungen kommen fast überall vor kleine Kinder mit CS. Zu den Fütterungsschwierigkeiten gehören Saugen und Schluckstörungen, schwerer gastroösophagealer Reflux und orale Abneigung. Schwache Saug- und Schluckstörungen haben ihren Ursprung beim Fötus Periode und setzt sich bis in die Kindheit fort. Beteiligende Faktoren sind Macroglossie und orale Überempfindlichkeit. Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) mit starkem Erbrechen, Reizbarkeit und Schlafstörungen ist eine häufiges und behinderndes Problem (Kawame et al., 2003; Leoni et al., 2016). Die Kombination aus GERD und Schluckbeschwerden trägt dazu bei mangelnde Gewichtszunahme und Atemwegskomplikationen wie Ersticken und

Aspirations-Pneumonie. Eine orale Abneigung kann durch negative Reize wie Würgen, Erbrechen, das Einführen einer Magensonde und Empfindungen ausgelöst werden. traurige Integrationsschwierigkeiten. Schlechter Allgemeinzustand mit Herz- und pulmonale Manifestationen von CS sowie generalisierte Hypotonie können tragen zu einer schlechten oralen Aufnahme bei (Digilio et al., 2008; Lo et al., 2008; Myers et al., 2014). Eine Pylorusstenose kommt relativ häufig vor (5/58 Zoll). Gripp et al., 2008; 1/3 in Digilio et al., 2008) und sollte berücksichtigt werden bei Säuglingen im Alter von 2–4 Monaten mit fortschreitendem Erbrechen. Einzelpersonen können eine gastrointestinale Motilitätsstörung mit Dampseudo-Motilität aufweisen. Obstruktion und chronische Verstopfung.

Trotz umfassender Therapie und Zufütterung kann dies bei Säuglingen der Fall sein haben ein charakteristisches Erscheinungsbild von Mangelernährung, das die Tarnung verschleiern kann. taktive dysmorphe Merkmale, die sich der klinischen Erkennung entziehen Syndrom (Chiu et al., 2016; Zampino et al., 2007). Im Allgemeinen sind Fütterungsunterschiede Die Beschwerden nehmen mit der Zeit ab und die meisten Kinder nehmen zwischendurch orale Nahrung zu sich Alter 2–4 Jahre. Bemerkenswerterweise sind die ersten akzeptablen Geschmacksrichtungen oft scharf und kräftig (Gripp & Lin, 2006). Die meisten Teenager und Erwachsenen essen selbstständig (Abe et al., 2012; Hopkins et al., 2009; White et al., 2005). In Indien Bei Personen mit der HRAS p.G13C-Mutation kann es zu Ernährungsproblemen kommen milder und von begrenzter Dauer (Gripp, Stabley et al., 2011).

Die Behandlung von Füttersschwierigkeiten ist komplex und erfordert eine multidisziplinäres Team bestehend aus einem Kinderarzt, einem Gastroenterologen, Ernährungsberater und Ernährungstherapeut (Tabelle 1). Konservative Maßnahmen wie Positionierung, hypoallergene oder verdickte Säuglingsnahrung, Mischkost und häufige oder kontinuierliche Fütterung haben nur begrenzten Erfolg. Behandlung mit Protonenpumpenhemmer können von Nutzen sein. Prokinetische Mittel sollten sein Wird in Betracht gezogen, wenn der Verdacht auf eine Störung der gastrointestinalen Motilität besteht. Jedoch, Diese Medikamente können schwerwiegende Nebenwirkungen haben, die dazu führen können Arrhythmie. Schluckstudien, einschließlich flexibler Endoskopie und zusätzlicher Bei der Beurteilung und Behandlung von Dysphagie, gastroösophagealem Reflux und Lungenerkrankungen ist häufig eine zusätzliche gastrointestinale Bildgebung angezeigt Aspiration. Die meisten Säuglinge benötigen eine Magensonde oder eine perkutane Gastrostomie (Leoni et al., 2016). Platzierung von gastroduodenalen oder Möglicherweise sind eine Gastrojejunalsonde, eine Jejunostomie oder eine Fundoplikatio erforderlich aufgrund von schwerem Reflux oder eingeschränkter Magenmotilität (Lightdale & Gremse, 2013). Eine im Erwachsenenalter auftretende GERD kann mit einer Chiari-Fehlbildung zusammenhängen (Hopkins et al., 2010; White et al., 2005). Da Erbrechen ein bekanntes Symptom einer Chiari-Fehlbildung ist, kann GERD auch bei älteren Menschen auftreten verdient eine neurologische Untersuchung und möglicherweise eine MRT des Gehirns. Personen mit CS haben einen erhöhten Ruheenergieverbrauch (Leoni et al., 2016), gemessen durch indirekte Kalorimetrie, was wahrscheinlich einen Anstieg widerspiegelt den zellulären Grundstoffwechsel und trägt zu Gedeihstörungen bei normale bis hohe tägliche Kalorienaufnahme (Leoni et al., 2016). Es wurden normative Wachstumsdiagramme für CS-Personen veröffentlicht, die medizinische Versorgung erhalten (Sammon et al., 2012).

11 | ATEMWEGE UND OTOLARYNGOLOGISCHE BEFUNDE

Komplexe Lungen- und Atemwegskomorbiditäten sind in erheblichem Maße vorhanden. Überhöhter Anteil von Neugeborenen und Säuglingen mit CS (Gomez-Ospina et al., 2016; Myers et al., 2014) und sind häufiger und schwerwiegender

als in der Allgemeinbevölkerung, sogar unter Berücksichtigung der Frühgeburtlichkeit. Anomalien der oberen und unteren Atemwege sowie Anomalien der Lungenparenchym wie chronische Lungenerkrankungen auftreten. Im Säuglingsalter und frühe Kindheit, überschüssiges Nasengewebe, relative Makroglossie, Laryngomalazie, Kollaps der Hypopharynxwand oder unspezifische Atemwege. Eine Obstruktion kann eine Epiglottoplastik oder eine Tracheotomie erforderlich machen. Anekdotisch ist die Schleimproduktion erhöht und kann die Atemwege verschlimmern. Atemprobleme aufgrund von Hypotonie und Schluckstörungen, die die Schleimbeseitigung aus den Atemwegen einschränken. Chiari-I-Fehlbildungen können die Folge sein. Dysphagie und zentrale Schlafapnoe. Tracheobronchomalazie, chronisch Lungenerkrankungen im Säuglingsalter und häufige Infektionen der Atemwege neigen dazu um sich mit altersbedingtem Wachstum und Entwicklung zu verbessern. Andere Probleme kann auftreten, einschließlich Adenoid- und Tonsillenhypertrophie. Nasenpapille Mata kommen bei älteren Menschen häufig vor und müssen möglicherweise entfernt werden. Obstruktive oder zentrale Schlafapnoe (Della Marca et al., 2006), anhaltende parenchymale Lungenschädigung oder die Entwicklung einer Herz-Lungen-Erkrankung erfordern eine frühzeitige Erkennung und Behandlung (Gomez-Ospina et al., 2016).

Die pulmonale Beurteilung und Behandlung erfolgt individuell, aber Zu den üblichen Tests können die Bildgebung des Brustkorbs und der Atemwege, flexible (dynamische) und starre (statische) Laryngoskopie und Bronchoskopie sowie poly-Somnographie (Tabelle 1). Eine Bildgebung des Brustkorbs und der Atemwege kann eine Beurteilung liefern. Untersuchung des Lungenparenchyms und Beurteilung auf Atemwegsverengung oder Tracheobronchomalazie. Eine Atemwegsendskopie wird das Vorhandensein bestätigen oder das Fehlen einer bestimmten festen Atemwegsläsion wie einer subglottischen Stenose oder eines dynamischen Problems der oberen oder unteren Atemwege wie der Atemwege Malacia. Durch die Polysomnographie wird die Kontrolle über Atmung und Kon- Bestätigen Sie das Vorhandensein oder Fehlen einer Schlafstörung. Zusätzlich Die Bildgebung kann CT-Scans umfassen, um eine detailliertere Beurteilung zu ermöglichen. Darstellung des Lungenparenchyms und mit IV-Kontrast, eine detailliertere Darstellung Beurteilung der Lungendurchblutung. Unterstützung bei der Anästhesieplanung ning ist eine wichtige Rolle des Lungenberaters. Ein kollaborativer, multidisziplinärer Ansatz wird bevorzugt und beinhaltet das Fachwissen und Fähigkeiten eines Lungenarztes und HNO-Arzt. Potenzialeinschätzung kardiopulmonale Wechselwirkungen, insbesondere bei Patienten mit angeborenem Herzerkrankungen und Gewährleistung einer sicheren und wirksamen Ernährung und Ernährung. Für den klinischen Plan sind möglicherweise Beiträge von Kardiologen, Gastroenterologen und Logopädie und Ernährungsspezialisten.

12 | ZAHNMEDIZINISCHE UND MUNDBEFUNDE

Zahn- und Mundprobleme bei CS sind vielleicht die schwerwiegendsten von allen RASopathien. Personen mit CS haben orale Gewohnheiten, einschließlich einer zweiten übermäßiger Zungenstoß, offene Mundhaltung und übermäßige Zähne Knirschen/Bruxismus, was zu einem vorderen offenen Biss mit einem hinteren führt Kreuzbiss (Goodwin et al., 2014). Personen haben eine signifikant erhöhte Inzidenz von Malokklusionen der Klasse III (37 %), wobei der Oberkiefer Der erste Molar des Kehlkopfes ist hinter dem ersten Molaren des Unterkiefers positioniert (Goodwin, Oberoi et al., 2014). Die meisten haben einen schmalen, hohen gewölbter Gaumen mit Verdickung des hinteren Oberkiefers und der vorderer Unterkieferalveolarkamm. Malokklusion und Gaumenprobleme können auftreten tragen zur obstruktiven Schlafapnoe bei. Zahnfleischhypertrophie ist eine Kom- mon (Hart et al., 2002). Bei den meisten (93 %) ist die Zahnentwicklung verzögert

mit verzögerter Eruption. Sie weisen in der Regel keinen erhöhten Zahnengstand, keine Hypodontie, keine überzähligen Zähne oder keine abnormale Zahnmorphologie auf. Über Mikrodontie wurde selten berichtet (Takahashi & Ohashi, 2013). Fast alle Personen mit CS haben einen Zahnschmelzdefekt gekennzeichnet durch demineralisierte weiße fokale und streifige Läsionen, die alle aufgrund pathologischer Abnutzung durch erhöhte Anfälligkeit für Abrieb und Karies (Goodwin et al., 2014; Goodwin, Oberoi, et al., 2014).

Das medizinische Management umfasst regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durch einen Allgemeinmediziner oder Kinderzahnarzt (Tabelle 1). Es ist nicht ungewöhnlich, dass CS-Patienten für Zahnarztbesuche eine Anästhesie benötigen. Besonderes Augenmerk gilt der Mundhygiene wichtig, da Zahnfleischhyperplasie die Reinigung erschwert und Eine Schmelzhypoplasie erhöht die Kariesanfälligkeit. Erhöhter Fluoridgehalt Eine Behandlung kann Karies verringern. Bei Bruxismus ein individueller Mundschutz kann in Betracht gezogen werden. Die vorausschauende Beratung sollte die Möglichkeit umfassen, Ursache einer verzögerten Zahnentwicklung und eines verzögerten Zahndurchbruchs. Frühzeitige Überweisung an einen Ein Kieferorthopäde wird insbesondere bei Malokklusion der Klasse III empfohlen.

13 | Befunde des Bewegungsapparates

Befunde am Bewegungsapparat kommen häufig vor und umfassen Skoliose und Brustkrebs Anomalien, Osteopenie/Osteoporose, Hüftdysplasie/Subluxation, Verti- Talus, verspannte Achillessehnen, große und kleine Gelenkkontrakturen, Ulnarabweichung der Handgelenke, Hypotonie, Gelenkschlaffheit und Muskelschwäche (Detweiler, Thacker, Hopkins, Conway & Gripp, 2013; Reinker, Stevenson & Tsung, 2011; Stevenson & Yang, 2011; Yassir, Grottkau & Goldberg, 2003). Die Knochenmineraldichte hat abgenommen wurde bei mehreren RASopathien berichtet und kommt häufig bei CS vor (Detweiler et al., 2013; Leoni et al., 2014; Stevenson et al., 2011; White et al., 2005). Es kann eine Osteopenie vorliegen, und zwar bei einzelnen Patienten symptomatisch sein (White et al., 2005). Die daraus resultierenden Auswirkungen von Frakturen aufgrund von Osteoporose bei CS sind jedoch nicht ausreichend geklärt. Vitamin-D-Mangel wurde in europäischen Gruppen dokumentiert (Leoni et al., 2014).

Skoliose und Kyphose wurden bei 17–63 % der Fälle berichtet Personen mit CS (Detweiler et al., 2013; Reinker et al., 2011; Stevenson & Yang, 2011; Yassir et al., 2003). Skoliose kann schwerwiegend sein und fortschrittlich. Pektusanomalien kommen häufig vor (6–30 %), erfordern jedoch selten einen Eingriff (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003). Es kann zu einer Umkehrung des normalen sagittalen Profils der Wirbelsäule mit Brustlordose und Lendenkyphose kommen (Detweiler et al., 2013).

Hüftdysplasie betrifft 17–45 % und kann früh im Säuglingsalter oder während der Kindheit und Jugend beobachtet werden (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2013). 2003). Es wird vermutet, dass Hüftdysplasie im Frühstadium meist beidseitig auftritt und wahrscheinlich eine Folge von Hypotonie und Bandlaxität. Hüftdysplasie kann bei Routineuntersuchungen festgestellt werden und sollte eine Überweisung an die Orthopädie veranlassen. Späte Dysplasie der Hüfte im Kindes-/Jugendalter ist fast immer einseitig und ist ein kaum verstandenes Phänomen bei CS (Detweiler et al., 2013). Bei diesen Personen kann es zu einer Verschlechterung kommen Gangstörungen, Hüftschmerzen oder eine Längendifferenz der Gliedmaßen. Chirurgische Rekonstruktion ist oft erforderlich und kann eine Herausforderung sein. Hüftbeugekontrakturen können sein ohne gleichzeitige Hüftdysplasie beobachtet (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003).

Gliedmaßen werden oft als dünn und ohne Muskulatur beschrieben. Anomalien bei Muskelbiopsien deuten auf eine zugrunde liegende Myopathie hin (Tidyman, Lee & Rauen, 2011; van der Burgt et al., 2007) mit in vitro biochemischen Methoden. Cal-Studien zeigen, dass CS-Mutationen das Skelett dysregulieren. Myogenese, was einen weiteren Beweis dafür liefert, dass Personen mit CS daran leiden eine intrinsische Myopathie (Tidyman et al., 2011). Fast drei Viertel Sie haben Kontrakturen der Achillessehne, die sich meist durch das Gehen der Zehen äußern. (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003). Angeborener vertikaler Talus (17–28 % der Individuen) wird bei oder kurz nach der Geburt festgestellt. Anderer Fuß Deformitäten wie Talipes equinovarus (2 %) oder Pes planus (53 %) kommen vor. Vor allem im Kindesalter kann es zu fortschreitenden einseitigen Fußanomalien kommen deuten auf ein festgebundenes Kabel hin und sollten entsprechend untersucht werden. Schulter- und Ellenbogenkontrakturen treten bei 65 % bzw. 55 % der Personen auf. bzw. (Detweiler et al., 2013). Zusätzlich zur Ellenbogenbeugung Trakturen, Ulnardeviation am Handgelenk (63 %) können vorhanden sein. Radial Es kann zu einer Subluxation des Kopfes oder einer Luxation am Ellenbogen kommen. Die Handgelenk-Hand Charakteristisch sind Deformitäten, darunter kurze, breite, überdehbare Deformitäten Ziffern sowie Ulnardeviation. Handgriffschwäche ist häufig und Dies kann jedoch zum Teil auf die Positionierung von Hand und Handgelenk zurückzuführen sein Bei anderen RASopathien wurde über intrinsische Muskelschwäche berichtet (Stevenson et al., 2012).

Überweisung an Orthopädie und Physiotherapie für mindestens grundlegende Die Linienbewertung ist für alle Personen mit CS angezeigt (Tabelle 1). Radio-Die Diagramme dienen der Diagnose einer Hüftdysplasie und werden in solchen Fällen an weiterverwiesene Orthopädie ist indiziert, da die Wahrscheinlichkeit eines chirurgischen Eingriffs hoch ist Intervention. Bei jedem Arztbesuch sollten die Personen untersucht werden Skoliose mit dem Adam-Vorwärtsbeugetest (Adams, 1865). Verweis auf Orthopädie nach Bedarf für die angemessene Behandlung der Skoliose. In Im Allgemeinen kann bei Personen mit Skoliose ein schnelles Fortschreiten der Skoliose beobachtet werden Beteiligung des Zentralnervensystems. Angesichts dieses zentralen Nervensystems Befunde wie Chiari-I-Fehlbildung, Syringomyelie und Tethered Cord Sind häufig, sollte im Einzelfall eine MRT der gesamten Wirbelsäule in Betracht gezogen werden. Menschen mit Skoliose, insbesondere mit schnellem Fortschreiten.

Bei Frakturen sollte eine Dualenergie-Röntgenabsorptiometrie durchgeführt werden. Dies ist jedoch bedenklich, aber die geringe Statur von CS-Individuen muss berücksichtigt werden bei der Interpretation der Ergebnisse. Eine Vitamin-D-Ergänzung kann sein erforderlich, um eine ausreichende 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration im Serum aufrechtzuerhalten. tion. Der Orthopäde kann bei der Beurteilung des häufigen Gelenks behilflich sein Anomalien. Die Behandlung einer Achillessehnenverspannung ist oft eine Kombination aus Behandlung von Physiotherapie und Schienung, obwohl Botulismustoxin-Injektionen Es wurden anekdotisch Versuche unternommen. Wenn dies der Fall ist, kann eine Operation erforderlich sein auf diese Therapien nicht ansprechen. Wiederauftreten einer Achillessehnenverspannung kann auftreten und eine erneute Operation erforderlich machen. Bei Gelenkkontrakturen, Förderung der richtigen Haltung und Dehnung sowie Überkopaktivitäten. Bindungen können von Vorteil sein. Ergotherapie und Physiotherapie können möglich sein Wird zum Dehnen und Abstützen in jungen Jahren benötigt.

14 | Urogenitalbefunde

Pränatal liegen bei bis zu 83 % der Feten mit CS und Nierenanomalien vor Dazu gehören echogene Nieren sowie erweitertes Nierenbecken und Pyelektasen (Lorenz et al., 2012; Myers et al., 2014). Dokumentierte postnatale Nierenerkrankung

Zu den Anomalien zählen echogene Nieren, ektope(n) Niere(n), vergrößerte Nieren, erweitertes Nierenbecken/Pyelektase/Hydronephrose und Anomalien des Nierensammelsystems (Dickson et al., 2004; Digilio et al., 2008; Gripp et al., 2012; Lin et al., 2009; Lo et al., 2008; Lorenz et al., 2012). Nierensteine können sein kommen bei Kindern und Erwachsenen vor (Assadi et al., 1999; Gripp, Stabley, et al., 2006; Sol-Church et al., 2009) und ein Blasenstein wurde dokumentiert (Assadi et al., 1999). Zu den weiteren Anomalien des Urogenitalsystems zählen Kryptorchismus beobachtet bei anderen RASopathien, Hydrozele, Leistenbruch, Hypoplastik Schamlippen oder prominente kleine Schamlippen (Cakir et al., 2004; Digilio et al., 2008; Gripp, Stabley et al., 2011; Hennekam, 2003; Smith et al., 2009) und anek-Häufige Berichte über Blasendivertikel. Blasenpapillome und Übergangspapillome Zellkarzinome der Blase können vom späten Kindesalter bis zum Erwachsenenalter auftreten, Screening-Empfehlungen finden Sie im Abschnitt Hämatologie/Onkologie. Nieren Ultraschall sollte bei der Diagnose mit entsprechender Nachsorge in Betracht gezogen werden mit Urologie nach Bedarf (Tabelle 1).

15 | OPHTHALMOLOGISCHE ERGEBNISSE

Die meisten Menschen mit CS haben Augenbefunde und Sehprobleme mit Strabismus, Nystagmus und Brechungsfehlern wie Myopie, Hyperopie und Astigmatismus (Estep et al., 2006; Gripp, Lin, et al., 2006). In einem Querschnittsstudie: Die Mehrheit benötigte Korrekturlinsen für die Refraktion Fehler, wobei Myopie am häufigsten vorkommt (Shankar & Rauen, 2009). Mehr als 50 % hatten Schielen, mangelnde Tiefenwahrnehmung und verminderte Sehschärfe. Es wurde mehrfach über Photophobie bei Vermeidung von hellem Sonnenlicht berichtet von Einzelpersonen. Ptosis kommt häufig vor und viele haben einen kompensatorischen Kopf Haltung. Zahlreiche Menschen unterziehen sich einer Strabismus-Korrekturoperation im frühen Säuglings- oder frühen Kindesalter, wobei Exotropie häufiger vorkommt. Nystagmus trat bei Personen ohne Sehnerv oder Netzhaut auf Probleme und können mit zunehmendem Alter abnehmen. Amblyopie ist ein häufiger Befund (Shankar & Rauen, 2009). Zwei Personen hatten Keratokonus (Costello, 1996; Gripp & Demmer 2013). Zu den Befunden im hinteren Augensegment zählen auch optische Befunde Nervenveränderungen, die von hypoplastischen Papillen bis hin zu kleinen, aber normalen Veränderungen reichen auftretende Sehnervenpapillen, geneigte und unregelmäßige Sehnervenränder und periphere papilläre Pigmentierung und Atrophie. Bei zwei Patienten kam es zu einer Netzhautdystrophie Einzelpersonen (Pierpont, Richards, Engel, Mendelsohn & Summers, 2017). Die Behandlung von Augenproblemen bei CS erfolgt lebenslang und sollte frühzeitig beginnen um Sehverlust und Amblyopie zu verhindern (Tabelle 1). Brechungsfehler und einige Strabismus wird durch Korrekturlinsen behandelt, sowie Ptosis und Strabismus muss möglicherweise operiert werden. Wenn Probleme mit dem Sehnerv festgestellt werden, ist eine MRT des Gehirns erforderlich Empfohlene und unerklärliche verminderte Sehkraft können Elektro-Elektronik erforderlich machen. Retinogramm zur Beurteilung einer Netzhautdystrophie. Augenheilkunde für Kinder Die Beurteilung sollte bei der Geburt oder zum Zeitpunkt der Diagnose und Behandlung beginnen. In den ersten 2 Lebensjahren alle 6 Monate, dann jährlich oder nach Bedarf durchführen. Von einem Augenarzt empfohlen.

16 | HÄMATOLOGISCH UND ONKOLOGISCH ERGEBNISSE

Kinder und Erwachsene mit CS haben ein erhöhtes Risiko für bösartige Erkrankungen, vor allem für embryonale Rhabdomyosarkome in der frühen Kindheit. Blasenkrebs im Jugend- und frühen Erwachsenenalter sowie Neuroblastom

(Flores-Nava, Canun-Serrano, Moysen-Ramirez, Parraguire-Martinez und Escobedo-Chavez, 2000; Franceschini et al., 1999; Gripp et al., 2002; Kerr et al., 1998; Moroni et al., 2000; Sigaudy et al., 2000; Urakami et al., 2002). Aus einer Überprüfung von 268 veröffentlichten Fällen ergibt sich das kumulative Risiko Krebskrankungen im Alter von 20 Jahren betragen 15 % (Kratz, Rapisuwon, Reed, Hasle & Rosenberg, 2011). Es wurde über ein Rhabdomyosarkom berichtet 19 Patienten (7 %), Blasenkarzinom bei 4 (1 %) und Neuroblastom bei 5 (1 %). Das maximale Risiko für ein embryonales Rhabdomyosarkom besteht bis zum Alter von 6 Jahren (Gripp et al., 2002) und die meisten Tumoren entstehen im Bauch oder Becken (Robbins et al., 2016). Die hohe Kindheit Das Malignitätsrisiko wurde in einer bevölkerungsbasierten Studie bestätigt Kinder bis 14 Jahre in Deutschland, die einen Standard- Das Inzidenzverhältnis betrug 42,4 (5,1–153,2; Kratz et al., 2011).

Es ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht sicher geklärt, ob es sich um eine bösartige Erkrankung handelt Das Risiko variiert mit der zugrunde liegenden Mutation. Angesichts der Tatsache, dass 80 % der Personen mit CS HRAS p.G12S haben, überwiegt diese Missense-Mutation auch bei Patienten mit bösartigen Erkrankungen. Neben bösartigen Erkrankungen eine Reihe Es wurde über gutartige Läsionen berichtet, darunter Ganglioneuroblastome, ein verkalktes Epitheliom des Halses und epitheliale Paratubuszysten, Akustikusneurinom und Magenpolyp (Di Rocco & Doderio, 2003; Martin & Jones, 1991; Suri & Garrett, 1998; Zampino et al., 1993). In Erwachsene, Brustfibroadenomatose, intraduktales Papillom, Nebenschilddrüse Es wurde über Papillome und Plexus choroideus-Papillome berichtet (White et al., 2005).

Wie für eine so seltene Erkrankung zu erwarten, gibt es keine Hinweise darauf Grundlage für ein Screening-Protokoll im Hinblick auf die Auswirkung auf die Sterblichkeit und Morbidität. Basierend auf Literaturempfehlungen, körperlicher Untersuchung In jedem Fall werden Ultraschalluntersuchungen des Abdomens und des Beckens empfohlen 3 Monate bis zum Alter von 8–10 Jahren und jährliche Urinanalyse ab dem Alter 10 (Tabelle 1; Gripp et al., 2002; Villani et al., 2017). Das Screening auf Neuroblastome wurde durch den Nachweis von Anomalien erschwert Katecholamine im Urin in Abwesenheit eines Neuroblastoms bei Patienten mit CS; Daher wird dies nicht mehr empfohlen (Bowron, Scott, Brewer & Weir, 2005). Obwohl die Bösartigkeit mit einem sehr hohen Das relative Risiko bei CS sei, wie oben dargelegt, gut definiert, bleibt bestehen Es ist unklar, ob ein erhöhtes Risiko für andere bösartige Erkrankungen besteht, aber mit a geringeres relatives Risiko, wie bei NF1 zu sehen (Narrod, Stiller & Lenoir, 1991).

17 | DERMATOLOGISCHE ERKENNTNISSE

Die dermatologischen Merkmale bei CS sind charakteristisch und einige sind einzigartig zu CS. Die überwiegende Mehrheit der CS-Patienten hat lockiges Haar (95,7 %) with frontotemporal alopecia (30,4%; Siegel, Mann, Krol, & Rauhen, 2012). Das Haar neigt dazu, spärlich, brüchig und langsam zu wachsen. Im Gegensatz dazu wachsen die Finger- und Fußnägel schnell. Die Nägel neigen dazu spröde und dünn. Die vollen, dicken Augenbrauen sind ein häufiges Merkmal (47,8 %), das CS von Personen mit CFC unterscheidet, die dünne, spärliche Augenbrauen. Über das Syndrom der lockeren Anagenhaare wurde in a berichtet Untergruppe von Personen mit HRAS p.G13C (Gripp, Stabley et al., 2011) und einige hatten sehr lange Wimpern, die regelmäßig geschnitten werden mussten.

Papillome beginnen sich häufig an den Nasenflügeln und an der Vorderseite zu entwickeln Nasenlöcher, die vom Säuglingsalter bis zum frühen Erwachsenenalter auftreten und auftreten in

71,7 % der Personen. Andere Lokalisationen umfassen das Gesicht, Ohr läppchen usw Dammregion. Die Papillome sind in der Regel weich, fleischfarben und klein, oft nur 3–4 mm groß (Siegel et al., 2012). Hyperkeratose entwickelt sich in Druckbereichen an den Handflächen und Fußsohlen. Dieser Palmoplantar Keratodermie wird im Teenageralter bedeutsam und symptomatisch Jahre bei etwa drei Viertel der Patienten. Die Handflächen und Fußsohlen zeichnen sich durch tiefe Falten mit lockerer, faltiger oder überschüssiger Haut aus. Es kommt häufig vor, dass Patienten im Vergleich zu Familienmitgliedern eine dunklere Hautfarbe haben. Die Mehrheit leidet unter Hitzeunverträglichkeit, übermäßigem Schwitzen und ungewöhnlichem Körpergeruch (Morice-Picard et al., 2013; Siegel et al., 2012). Es gibt einige gemeldete Fälle schwerer generalisierter Erkrankungen Cutis laxa in der infantilen Periode, die sich mit der Zeit besserte (Girisha, Lewis, Phadke & Kutsche, 2010). Acanthosis nigricans, dick, hyperpigmentierte, samtige Haut am Rücken, an der Achselhöhle und seltener Bei etwa einem Drittel wurde über Handrückenkrankungen berichtet. Das Erkrankungsalter der Acanthosis nigricans kann im frühen Kindesalter liegen durch die Pubertät.

Eine regelmäßige Untersuchung durch einen Kinderdermatologen ist wichtig Überwachen Sie dermatologische Befunde, vor allem Papillome und palmoplantare Befunde Keratodermie, die möglicherweise einer Behandlung bedarf (Tabelle 1). Die Gesichtspapille Lomas und palmoplantare Keratodermie können sich negativ auswirken Lebensqualität aufgrund von Stigmatisierung, Schmerzen und Funktionseinschränkungen. Es gibt keine von der FDA zugelassenen Behandlungen für Papillome oder palmoplantare Keratodermie. Behandlungen, die bei Papillomen angewendet wurden umfassen Snip-Exzision, Kryotherapie, Kauterisierung und Imiquimod-Creme; Wie- Allerdings bieten diese im Allgemeinen nur vorübergehenden Nutzen und die Läsionen treten häufig auf. häufig wiederkehren. Palmoplantarkeratodermie wird topisch behandelt Tazaroten, Harnstoffcreme und physikalisches Schälchen. Ein Fallbericht beschrieben Verbesserung der Acanthosis nigricans nach Behandlung mit Isotretinoin für nodulozystische Akne (Sriboonark, Aurora, Falto-Aizpurua, Choudhary & Connelly, 2015).

Personen mit CS haben eine hohe Rate an empfindlicher Haut und Ekzemen. tous-Dermatitis. Dies kann zu Juckreiz und Unwohlsein führen. Ekzeme sollten mit empfindlicher Hautpflege behandelt werden. Die Verwendung parfümfreier Produkte Produkte (einschließlich Seife, Feuchtigkeitscreme und Waschmittel) sind von Vorteil um Hautirritationen vorzubeugen. Dicke Feuchtigkeitscremes und Salben sind als Weichmacher wirksamer als Lotionen. In manchen Fällen sind verschreibungspflichtige topische Steroide sind erforderlich. Sonnenschutz, einschließlich der Verwendung von Hüten, Sonnenschutzkleidung, Sonnenbrillen und Sonnenschutzmitteln, ist wichtig. Sonnenschutzmittel sollten im Freien alle 2 Stunden erneut aufgetragen werden, insbesondere wenn Schwimmen oder Schwitzen.

18 | PROBLEME IM ERWACHSENENALTER

Es gibt nur sehr wenig Literatur, die die spezifischen gesundheitlichen Bedenken beschreibt Erwachsene mit CS. Zwei Studien beschreiben gesundheitliche Bedenken bei 22 Erwachsenen (16 Jahre und älter) mit CS (Abe et al., 2012; White et al., 2005). Von diesen wiesen 15 (68 %) eine kardiovaskuläre Pathologie auf, acht Personen hatten eine solche isolierte Kardiomyopathie, fünf Personen hatten Kardiomyopathie und Arrhythmie, eine Person hatte Mitralklappenprolaps und -insuffizienz, und eine Person hatte Pulmonal- und Trikuspidalklappeninsuffizienz. Beim Vergleich dieser Gruppe von 22 Personen mit einem Querschnitt

Kohorte von Personen mit CS jeden Alters (61 Personen, Durchschnittsalter 12 Jahre, 13 über 18 Jahre), die Inzidenz einer Kardiomyopathie beträgt konstant (~65 %), während Arrhythmien bei jungen Menschen häufig vorzukommen scheinen. Ger-Kohorte (Abe et al., 2012; Levin et al., 2018; Lin et al., 2011; White et al., 2005). Das Alter des Auftretens von Herzproblemen und die Langzeitbeobachtung einer Kardiomyopathie werden weitgehend unzureichend erfasst. Nur vier davon 22 zuvor erwähnte Erwachsene hatten das Alter, in dem die Kardiomyopathie begann mit zwei Berichten zufolge als Erwachsene im Alter von 16 Jahren diagnostiziert jeweils 26 Jahre (Abe et al., 2012; White et al., 2005). Erwachsene-Bei vier von 17 Erwachsenen wurde über eine beginnende GERD berichtet (White et al., 2005) und bei drei von ihnen wurde später eine Chiari-I-Fehlbildung diagnostiziert. Während GERD ist ein häufiges Problem in der Allgemeinbevölkerung, das Potenzial Der Zusammenhang mit einer Chiari-I-Fehlbildung bei einem Erwachsenen mit CS ist wichtig. Bei vier von 14 Erwachsenen mit bildgebender Untersuchung des Gehirns wurde Chiari diagnostiziert I-Fehlbildung (Abe et al., 2012; White et al., 2005). Sehbedenken bis ins Erwachsenenalter fortführen. Zu den spezifischen Problemen, über die bei Erwachsenen berichtet wurde, gehören: Keratokonus bei zwei Personen und Netzhautdystrophie bei zwei Personen. uals, zusätzlich zu häufigeren Problemen wie Myopie, Astigmatismus, Amblyopie, Nystagmus und Hypermetropie (Gripp & Demmer, 2013; White et al., 2005). Tumore und bösartige Erkrankungen scheinen selten zu sein bei Erwachsenen. Bisher die einzige bösartige Erkrankung, über die bei Erwachsenen mit CS berichtet wurde war ein Übergangszellkarzinom der Blase (Beukers, Hercegovac & Zwarthoff, 2014; White et al., 2005). Eine niedrige Knochendichte kann für Erwachsene mit CS ein Problem sein (Leoni et al., 2014; White et al., 2005). Während Einzelpersonen symptomatisch eine niedrige Knochendichte haben können, Aufgrund der geringen Knochendichte können weitere Komorbiditäten vorliegen und Daher ist der kausale Zusammenhang mit CS unklar. Eine aktuelle Studie berichteten über die Knochendichte bei einer Gruppe von Personen mit CS, darunter vier Personen über 18 Jahren. Während die Knochendichte bei drei von ihnen niedrig war vier Personen (Z-Werte der Lendenwirbelsäule und des gesamten Körpers < \bar{y} 2), keine davon Die Personen in der Studie hatten eine Fraktur (Leoni et al., 2014). Ortho-Zu den pädiatrischen Operationen, die bei älteren Menschen durchgeführt werden, gehören die Verlängerung der Fersenbeine und die Versteifung der Wirbelsäule. Eine Person hatte eine totale Hüfte Ersatz im Alter von 19 Jahren.

Die körperlichen Merkmale von Personen mit CS verändern sich mit dem Alter Vergrößerung der Gesichtszüge sowie Verlust und Ausdünnung der Haare. Qualität von Es wird allgemein berichtet, dass das Leben bei Erwachsenen mit CS gut ist (Hopkins et al., 2010). Ein Hauptanliegen, das einer weiteren Untersuchung bedarf, sind Angstsymptome (Weaver, unveröffentlichte Beobachtung). Kognitive Funktion scheint im Laufe der Zeit stabil zu sein, wurde jedoch bei Erwachsenen nur unzureichend untersucht. Unter eine kürzlich befragte Gruppe von 16 Erwachsenen mit einem Durchschnittsalter von 24,75 Jahren (Median 22,5 Jahre, Bereich 16–38 Jahre, SD 6,5), 13 leben bei ihren Eltern, zwei leben in einer Wohngruppe und einer lebt halbunabhängig in einem Wohnung in der Nähe ihrer Eltern. Drei Personen besuchen ein College-Programm. Alle beteiligen sich an alltäglichen Aktivitäten wie ehrenamtlicher Arbeit oder Teilzeitbeschäftigung. Angesichts der hohen Wahrscheinlichkeit, dass ein Erwachsener mit CS Sie benötigen lebenslange Unterstützung bei Aktivitäten des täglichen Lebens Für Eltern oder Betreuer ist es wichtig, frühzeitig mit der Planung für die weitere Unterstützung ihres erwachsenen Sohnes oder ihrer erwachsenen Tochter mit CS zu beginnen. Die Lebenserwartung bedarf weiterer Untersuchungen, wie die Studien jedoch belegen Wie oben zusammengefasst, überleben viele Menschen bis ins Erwachsenenalter. Unter Im Jahr 2011 wurden 23 verstorbene Personen zusammengefasst, nur zwei sind verstorben als Erwachsene (Lin et al., 2011). Bei beiden handelte es sich um Männer, die plötzlich im Alter starben

27 bzw. 47 Jahre. Der 27-Jährige hatte schwere Folgen hypertrophe Kardiomyopathie, Arrhythmie und aufsteigende Aortendilatation. Der 47-Jährige war der älteste gemeldete lebende Mensch mit CS zum Zeitpunkt seines Todes und hatte zuvor ein normales Echokardiogramm gehabt. Gramm. Im Falle eines unerwarteten Todesfalls kann es hilfreich sein, vorab Es wird sorgfältig darüber nachgedacht, ob eine Autopsie oder eine Gewebe-/DNA-Konservierung erfolgt gewünscht ist und ein entsprechender Plan vorhanden ist. Zusätzlich zur Routine Beim Screening auf CS-spezifische Bedenken (Tabelle 1) ist es wichtig Betonen Sie routinemäßige Empfehlungen zur Erhaltung der Gesundheit von Erwachsenen, z B. ein jährliches Blutdruck- und Lipid-Panel-Screening bei allen Personen und Mammographie bei Frauen.

19 | ZUSAMMENFASSUNG

Das Costello-Syndrom (CS) ist eine RASopathie aufgrund der Aktivierung der Keimbahn Mutationen im Gen HRAS. Aufgrund der allgegenwärtigen Natur, in der HRAS ist ausgeprägt, CS ist ein komplexes Syndrom, das mehrere betrifft Organsysteme und Einzelpersonen sind anfällig für Krebs. Wie andere RASopathien, CS-Individuen haben charakteristische kraniofaziale Merkmale, Cardianische Anomalien, Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen sowie dermatologische, orthopädische, okuläre und neurologische Probleme. Es ist notwendig, dass Die Patienten werden von Spezialisten untersucht und in einem weiterverfolgt regelmäßiger, multidisziplinärer Ansatz. Diese Empfehlungen waren von einem interdisziplinären Expertenteam mit dem Gesamtziel entwickelt Gesundheitsdienstleistern eine möglichst zeitnahe Gesundheitsversorgung zu bieten Praxen und medizinische Managementrichtlinien für Personen mit CS über ihre gesamte Lebensspanne hinweg. Da jedoch die vollständige Naturgeschichte von CS Es liegen unklare und systematisch erhobene Daten zum Nutzen vor Diese Managementempfehlungen fehlen derzeit, diese Pflege Die Richtlinien werden in Zukunft verfeinert.

DANKSAGUNGEN

Die Autoren möchten den Familien und den früheren NIH-Unterstützern danken Wissenschaftliche Treffen der RASopathie, die zu einer Interaktion zwischen Ärzten, Familien und Forschern führten. Darüber hinaus danken die Autoren dem Costello-Syndrom-Familiennetzwerk für ihre enthusiastische Unterstützung und Unterstützung. Beratung und nachdenkliche Kommentare bei der Entwicklung dieser Leitlinien. Diese Arbeit wurde teilweise vom National Institute of Arthritis unterstützt und Erkrankungen des Bewegungsapparates und der Haut R01AR062165 (KAR) und die Kinderwundernetzwerk (SPS).

INTERESSENKONFLIKT

Keiner.

ORCID

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

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

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

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

VERWEISE

- Abe, Y., Aoki, Y., Kuriyama, S., Kawame, H., Okamoto, N., Kurosawa, K., ... Matsubara, Y. (2012). Prävalenz und klinische Merkmale des Costello-Syndroms und des kardio-fazio-kutanen Syndroms in Japan: Ergebnisse einer landesweiten epidemiologischen Umfrage. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 158A(5), 1083–1094. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35292> Adams, W. (1865). *Vorträge zur Pathologie und Behandlung seitlicher und anderer Formen der Wirbelsäulenverkrümmung*. London: Churchill.
- Adviento, B., Corbin, IL, Widjaja, F., Desachy, G., Enrique, N., Rosser, T., ... Weiss, LA (2014). Autismusmerkmale bei den RASopathien. *Journal of Medical Genetics*, 51(1), 10–20. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101951>
- Alexander, S., Ramadan, D., Alkhayyat, H., Al-Sharkawi, I., Backer, KC, El-Sabban, F. & Hussain, K. (2005). Costello-Syndrom und hyperinsulinämische Hypoglykämie. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil 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). Verhaltensprofil bei RASopathien. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil 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). Keimbahnmutationen im HRAS-Protonkogen verursachen das Costello-Syndrom. *Nature Genetics*, 37(10), 1038–1040. <https://doi.org/10.1038/ng1641>
- Assadi, F. K., Scott, C. I., Jr., McKay, C. P., Nicholson, L., Cafone, M., Hopp, L. & Fattori, D. A. (1999). Hyperkalziurie und Urolithiasis bei einem Costello-Syndrom. *Pädiatrische Nephrologie*, 13(1), 57–59.
- Axelrad, ME, Glidden, R., Nicholson, L. & Gripp, KW (2004). Adaptive Fähigkeiten, kognitive und Verhaltensmerkmale des Costello-Syndroms. *American Journal of Medical Genetics Teil A*, 128A(4), 396–400. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30140>
- Axelrad, ME, Nicholson, L., Stabley, DL, Sol-Church, K. & Gripp, KW (2007). Längsschnittbewertung kognitiver Merkmale beim Costello-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 143A(24), 3185–3193. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31968> Axelrad, ME, Schwartz, DD, Fehlis, J., Stabley, D., Sol-Church, K. & Gripp, KW (2009). Längsverlauf kognitiver, adaptiver und Verhaltensmerkmale beim Costello-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 149A(12), 2666–2672. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33126> Axelrad, ME, Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Hopkins, E. & Gripp, KW (2011). Neurokognitive, adaptive und Verhaltensfunktionen von Personen mit Costello-Syndrom: Eine Übersicht. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil C, Seminare in medizinischer Genetik, 157C (2), 115–122. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30299> Beukers, W., Hercegovic, A. & Zwartthoff, EC (2014). HRAS-Mutationen bei Blasenkrebs im frühen Alter und der mögliche Zusammenhang mit dem Costello-Syndrom. *Europäisches Journal für Humangenetik*, 22, 837–839.
- Bizaoui, V., Gage, J., Brar, R., Rauen, KA, & Weiss, LA (2018). RASopathien gehen mit einem ausgeprägten Persönlichkeitsprofil einher. *American Journal of Medical Genetics*. Teil B, Neuropsychiatrische Genetik, 177 (4), 434–446. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32632>
- Bowron, A., Scott, JG, Brewer, C. & Weir, P. (2005). Erhöhte HVA wurde bei der Analyse organischer Säuren bei einem Patienten mit Costello-Syndrom festgestellt. *Journal of Inherited Metabolic Diseases*, 28(6), 1155–1156. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0124-8> Bradley, DJ, Fischbach, PS, Law, IH, Serwer, GA, & Dick, M., 2nd. (2001). Der klinische Verlauf der multifokalen Vorhofftachykardie bei Säuglingen und Kindern. *Zeitschrift des American College of Cardiology*, 38(2), 401–408.
- Burkitt-Wright, EM, Bradley, L., Shorto, J., McConnell, VP, Gannon, C., Firth, HV, ... Kerr, B. (2012). Neugeborenes tödliches Costello-Syndrom und ungewöhnliche Dinukleotid-Deletions-/Insertionsmutationen in HRAS, die p.Gly12Val vorhersagen. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 158A(5), 1102–1110. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35296>
- Cakir, M., Arici, C., Tacoy, S. & Karayalcin, U. (2004). Ein Fall von Costello mit Nebenschilddrüsenadenom und Hyperprolaktinämie. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 124A(2), 196–199. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20361> Calabria, AC, Gallagher, PR, Simmons, R., Blinman, T., & De León, DD (2011). Postoperative Überwachung und Erkennung einer postprandialen Hypoglykämie nach Fundoplastik bei Kindern. *The Journal of Pediatrics*, 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. & Colosimo, C. (2015). Costello-Syndrom: Analyse der hinteren Schädelgrube bei Kindern mit Engstand der hinteren Schädelgrube. *The Neuroradiology Journal*, 28(3), 254–258. <https://doi.org/10.1177/1971400915592549> Cesarini, L., Alfieri, P., Pantaleoni, F., Vasta, I., Cerutti, M., Petrangeli, V., ... Zampino, G. (2009). Kognitives Profil von Störungen, die mit einer Fehlregulation der RAS/MAPK-Signalkaskade verbunden sind. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 149A(2), 140–146. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32488> Chiu, AT, Zhu, L., Mok, GT, Leung, GK, Chow, CB, & Chung, BH (2016). Vorher und nachher – Ernährungsumwandlung von Dysmorphien bei einem Fall von Costello-Syndrom. *Europäisches Journal für medizinische Genetik*, 59(11), 573–576. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.10.001> Costello, JM (1971). Ein neues Syndrom. *Das New Zealand Medical Journal*, 74, 397.
- Costello, JM (1977). Ein neues Syndrom: Geistige Subnormalität und Nasenpapillome. *Australian Pediatric Journal*, 13(2), 114–118.
- Costello, JM (1996). Costello-Syndrom: Update zu den Originalfällen und Kommentaren. *American Journal of Medical Genetics*, 62(2), 199–201. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320620203>
- Della Marca, G., Vasta, I., Scarano, E., Rigante, M., De Feo, E., Mariotti, P., ... Zampino, G. (2006). Obstruktive Schlafapnoe beim Costello-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 140(3), 257–262. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31076>
- Delrue, MA, Chateil, JF, Arveiler, B. & Lacombe, D. (2003). Costello-Syndrom und neurologische Anomalien. *American Journal of Medical Genetics*. Teil A, 123A(3), 301–305. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20330> Der Kaloustian, VM, Moroz, B., McIntosh, N., Watters, AK, & Blaichman, S. (1991). Costello-Syndrom. *American Journal of Medical Genetics*, 41(1), 69–73.
- Detweiler, S., Thacker, MM, Hopkins, E., Conway, L. & Gripp, KW (2013). Orthopädische Manifestationen und Auswirkungen für Personen mit Costello-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 161A(8), 1940–1949. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31076> Di Rocco, M., & Doderio, P. (2003). Betreffend „fünf weitere Costello-Syndrom-Patienten mit Rhabdomyosarkom: Vorschlag für ein Tumor-Screening-Protokoll“. *American Journal of Medical Genetics*, 118A(2), 199.
- Dickson, PI, Briones, NY, Baylen, BG, Jonas, AJ, French, SW, & Lin, HJ (2004). Costello-Syndrom mit Pankreas-Inselzellhyperplasia. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 130A(4), 402–405. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30288>
- Digilio, MC, Sarkozy, A., Capolino, R., Chiarini Testa, MB, Esposito, G., de Zorzi, A., ... Dallapiccola, B. (2008). Costello-Syndrom: Klinische Diagnose im ersten Lebensjahr. *Europäisches Journal für Pädiatrie*, 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). Verbesserte assoziative Plastizität des menschlichen Gehirns beim Cos-Tello-Syndrom. *The Journal of Physiology*, 588 (Teil 18), 3445–3456. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.191072>
- Estep, AL, Tidyman, WE, Teitell, MA, Cotter, PD and Rauen, KA (2006). HRAS-Mutationen beim Costello-Syndrom: Nachweis konstitutioneller aktivierender Mutationen in den Codons 12 und 13 und Verlust des Wildtyp-Allels bei malignen Erkrankungen. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 140 (1), 8–16. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>
- Flores-Nava, G., Canun-Serrano, S., Moysen-Ramirez, SG, Parraguirre-Martinez, S. und Escobedo-Chavez, E. (2000). Costello-Syndrom in Verbindung mit einem Neuroblastom. Präsentation eines Falles. *Gaceta Médica de México*, 136(6), 605–609.

- Franceschini, P., Licata, D., Di Cara, G., Guala, A., Bianchi, M., Ingrosso, G. & Franceschini, D. (1999). Blasenkarzinom beim Costello-Syndrom: Bericht über einen Patienten, der von blutsverwandten Eltern geboren wurde, und Übersicht. *American Journal of Medical Genetics*, 86(2), 174–179.
- Galéra, C., Delrue, MA, Goizet, C., Etchegoyhen, K., Taupiac, E., Sigaudy, S., ... Lacombe, D. (2006). Verhaltens- und Temperamentmerkmale von Kindern mit Costello-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 140(9), 968–974.
- Ganz, JB, Davis, JL, Lund, EM, Goodwyn, FD und Simpson, RL (2012). Metaanalyse von PECS bei Personen mit ASD: Untersuchung gezielter versus nicht gezielter Ergebnisse, Teilnehmermerkmale und Implementierungsphase. *Forschung zu Entwicklungsstörungen*, 33 (2), 406–418. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.09.023>
- Neonan-Syndrom und den anderen RASopathien. *Fortschritte in der pädiatrischen Kardiologie*, 39(1), 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2015.01.002>
- Gersh, BJ, Maron, BJ, Bonow, RO, Dearani, JA, Fifer, MA, Link, MS, ... American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiac Catheterization and Interventions, Society of Thoracic Surgeons. (2011). 2011 ACCF/AHA-Leitlinie für die Diagnose und Behandlung der hypertrophen Kardiomyopathie: Zusammenfassung: Ein Bericht der Task Force der American College of Cardiology Foundation/American Heart Association zu Praxisrichtlinien. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 142(24), 2761–2796. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>
- Giannoulou, E., McVean, G., Taylor, IB, McGowan, SJ, Maher, GJ, Iqbal, Z., ... Goriely, A. (2013). Beiträge der intrinsischen Mutationsrate und der egoistischen Selektion zum Ausmaß der De-novo-HRAS-Mutationen in der väterlichen Keimbahn. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(50), 20152–20157. <https://doi.org/10.1073/pnas.1311381110>
- Girisha, KM, Lewis, LE, Phadke, SR, & Kutsche, K. (2010). Costello-Syndrom mit schwerer Cutis laxa und Mosaik-HRAS-G12S-Mutation. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil 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). Beteiligung des Atmungssystems beim Costello-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil 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). Kraniofaziale und dentale Entwicklung beim Costello-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil 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). Eine abnormale Ras-Signalisierung reguliert die Schmelzbildung negativ. *Human Molecular Genetics*, 23(3), 682–692.
- Goriely, A. & Wilkie, AOM (2012). Väterliche Alterseffektmutationen und selbststüchtige Spermatogonialektion: Ursachen und Folgen für menschliche Krankheiten. *American Journal of Human Genetics*, 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). Bewertung der Gen-Krankheits-Assoziation von 19 Genen mit den RASopathien unter Verwendung des ClinGen-Genkurations-Frameworks. *Human Mutation*, 39, 1485–1493.
- Gregersen, N. & Viljoen, D. (2004). Costello-Syndrom mit Wachstumshormonmangel und Hypoglykämie: Ein neuer Bericht und eine Übersicht über die endokrinen Zusammenhänge. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil 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., ... Rosenber, G. (2012). Eine neuartige HRAS-Substitution (c.266C>G; p.S89C), die zu einer verminderten Downstream-Signalisierung führt, deutet auf eine neue Dimension der Dysregulation des RAS-Signalwegs in der menschlichen Entwicklung hin. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 152A(9), 2106–2118. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35449>
- Gripp, KW, Demmer, LA (2013). Keratokonus beim Costello-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 161A(5), 1132–1136. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35816>
- Gripp, KW, Hopkins, E., Doyle, D. & Dobyns, WB (2010). Hohe Inzidenz einer fortschreitenden postnatalen Kleinhirnvergrößerung beim Costello-Syndrom: Überwucherung des Gehirns im Zusammenhang mit HRAS-Mutationen als wahrscheinliche Ursache für strukturelle Anomalien des Gehirns und des Rückenmarks. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil 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). Phänotypische Analyse von Personen mit Cos-Tello-Syndrom aufgrund von HRAS p.G13C. *American Journal of Medical Genetics*. Teil 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). Costello-Syndrom im Zusammenhang mit neuartigen Keimbahn-HRAS-Mutationen: Ein abgeschwächter Phänotyp? *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 146A(6), 683–690. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32227>
- Gripp, K. W., Kolbe, V., Brandenstein, L. I., & Rosenberger, G. (2017). Abgeschwächter Phänotyp des Costello-Syndroms und früher Tod bei einem Patienten mit einer HRAS-Mutation (c.179G>T; p.Gly60Val), die die Signaldynamik beeinträchtigt. *Klinische Genetik*, 92(3), 332–337. <https://doi.org/10.1111/cge.12980>
- Gripp, KW, & Lin, A. (2012). Costello-Syndrom: Ein Ras/Mitogen-aktiviertes Proteinkinase-Signalweg-Syndrom (RASopathie), das aus HRAS-Keimbahnmutationen resultiert. *Genetik in der Medizin*, 14(3), 285–292. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822dd91f>
- Gripp, KW und Lin, AE (2006, 1993–2018). Costello-Syndrom. In MP Adam, HH Ardinger, RA Pagon, SE Wallace, B. L.J.H, K. Stephens und A. Amemiya (Hrsg.), *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle Abgerufen von <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). HRAS-Mutationsanalyse beim Costello-Syndrom: Genotyp- und Phänotypkorrelation. *American Journal of Medical Genetics*. Teil 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). Väterliche uniparentale Disomie 11p15.5 im Pankreasknoten eines Säuglings mit Costello-Syndrom: Gemeinsamer Mechanismus für hyperinsulinämische Hypoglykämie bei Neugeborenen mit Costello- und Beckwith-Wiedemann-Syndrom und somatischer Verlust der Heterozygotie beim Costello-Syndrom, der die klonale Expansion vorantreibt. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil 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). Fünf weitere Cos-Tello-Syndrom-Patienten mit Rhabdomyosarkom: Vorschlag für ein Tumor-Screening-Protokoll. *American Journal of Medical Genetics*, 108(1), 80–87.
- Gripp, KW, Scott, CI, Jr., Nicholson, L. & Figueroa, TE (2000). Eine Sekunde-Zweiter Fall eines Blasenkarzinoms bei einem Patienten mit Costello-Syndrom. *American Journal of Medical Genetics*, 90, 256–259.
- Gripp, KW, Sol-Church, K., Smpokou, P., Graham, GE, Stevenson, DA, Hanson, H., ... Rosenberger, G. (2015). Ein abgeschwächter Phänotyp des Costello-Syndroms bei drei nicht verwandten Personen mit einer HRAS c.179G>a (p.Gly60Asp)-Mutation korreliert mit ungewöhnlichen funktionellen Konsequenzen. *American Journal of Medical Genetics* Teil A, 9, 2085–2097. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37128>
- Gripp, KW, Stabley, DL, Geller, PL, Hopkins, E., Stevenson, DA, Carey, JC, & Sol-Church, K. (2011). Molekulare Bestätigung von HRAS p.G12S bei Geschwistern mit Costello-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 155A(9), 2263–2268. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34150>
- Gripp, KW, Stabley, DL, Nicholson, L., Hoffman, JD und Sol-Church, K. (2006). Somatischer Mosaikismus für eine HRAS-Mutation verursacht Costello

- Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil 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). Eine Mutation im SOS1-Gen verursacht hereditäre gingivale Fibromatose Typ 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). Die Spleißeffizienz der Aktivierung von HRAS-Mutationen kann den Phänotyp und die Häufigkeit des Costello-Syndroms bei Krebs bestimmen. *PLoS Genetics*, 12(5), e1006039. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006039>
- Hennekam, RC (2003). Costello-Syndrom: Ein Überblick. *American Journal of Medical Genetics Teil C: Seminare in Medizinischer Genetik*, 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). Leben mit Costello-Syndrom: Probleme mit der Lebensqualität älterer Menschen. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil 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). Weitere Abgrenzung des Verhaltens orale und neurologische Merkmale beim Costello-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 118A(1), 8–14. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10236>
- Kerr, B., Delrue, M.A., Sigaudy, S., Perveen, R., Marche, M., Burgelin, I., ... Schwarz, G. (2006). Genotyp-Phänotyp-Korrelation beim Costello-Syndrom: HRAS-Mutationsanalyse in 43 Fällen. *Journal of Medical Genetics*, 43(5), 401–405. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.040352>
- Kerr, B., Eden, OM, Dandamudi, R., Shannon, N., Quarrell, O., Emmerson, A., ... Donnai, D. (1998). Costello-Syndrom: Zwei Fälle mit embryonalem Rhabdomyosarkom. *Journal of Medical Genetics*, 35 (12), 1036–1039.
- Kratz, CP, Rapisuwon, S., Reed, H., Hasle, H. & Rosenbergs, PS (2011). Krebs bei Noonan-, Costello-, kardiofaziokutanem und LEOPARD-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil C, Seminare in medizinischer Genetik, 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). Wachstumsstörungen beim Costello-Syndrom verstehen: Erhöhter Energieverbrauch im Ruhezustand. *The Journal of Pediatrics*, 2016(170), 322–324. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.076> Leoni, C., Stevenson, DA, Martini, L., De Sanctis, R., Mascolo, G., Pantaleoni, F., ... Zampino, G. (2014). Verminderte Knochenmineraldichte beim Costello-Syndrom. *Molekulargenetik und Stoffwechsel*, 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). Eine nicht wiedererhaltende Vorhoftachykardie tritt unabhängig von einer hypertopischen Kardiomyopathie bei RASopathie-Patienten auf. *American Journal of Medical Genetics Teil A*, 176(8), 1711–1722. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38854>
- Lightdale, JR, & Gremse, DA . (2013). Gastroösophagealer Reflux: Managementleitfaden für den Kinderarzt. *Pädiatrie*, 131(5), e1684–e1695. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0421>. Abschnitt über Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung
- Lin, AE, Alexander, ME, Colan, SD, Kerr, B., Rauen, KA, Noonan, J., ... Gripp, KW (2011). Klinische, pathologische und molekulare Analysen kardiovaskulärer Anomalien beim Costello-Syndrom: Ein Ras/MAPK-Pfad-Weg-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil 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). Pränatale Merkmale des Costello-Syndroms: Ultraschallbefunde und Vorhoftachykardie. *Prenatal Diagnosis*, 29(7), 682–690. <https://doi.org/10.1002/pd.2276> Lo, IF, Brewer, C., Shannon, N., Shorto, J., Tang, B., Black, G., ... Kerr, B. (2008). Schwere neonatale Manifestationen des Costello-Syndroms. *Tagebuch of Medical Genetics*, 45(3), 167–171. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.054411>
- Lorenz, S., Lissewski, C., Simsek-Kiper, PO, Alanay, Y., Boduroglu, K., Zenker, M., & Rosenberger, G. (2013). Funktionsanalyse einer Duplikation (p.E63_D69dup) in der Switch-II-Region von HRAS: Neue Aspekte der molekularen Pathogenese, die dem Costello-Syndrom zugrunde liegt. *Human Molecular Genetics*, 22(8), 1643–1653. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt014>
- Lorenz, S., Petersen, C., Kordaß, U., Seidel, H., Zenker, M., & Kutsche, K. (2012). Zwei Fälle mit schwerem tödlichem Verlauf des Costello-Syndroms im Zusammenhang mit HRAS p.G12C und p.G12D. *European Journal of Medical Genetics*, 55(11), 615–619. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.07.007>
- Martin, RA und Jones, KL (1991). Abgrenzung des Costello-Syndroms. *American Journal of Medical Genetics*, 41(3), 346–349. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320410316> Morige-Picard,
- F., Ezzedine, K., Delrue, MA, Arveiler, B., Fergelot, P., Taieb, A., ... Boralevi, F. (2013). Kutane Manifestationen bei Costello und kardiofaziokutanem Syndrom: Bericht über 18 Fälle und Literaturübersicht. *Pädiatrische Dermatologie*, 30(6), 665–673. <https://doi.org/10.1111/pde.12171>
- Moroni, I., Bedeschi, F., Luksch, R., Casanova, M., D'Incerti, L., Uziel, G. & Selicorni, A. (2000). Costello-Syndrom: Ein Krebs prädisponierendes Syndrom? *Clinical Dysmorphology*, 9(4), 265–268.
- Myers, A., Bernstein, JA, Brennan, ML, Curry, C., Esplin, ED, Fisher, J., ... Hudgins, L. (2014). Perinatale Merkmale der RASopathien: Noonan-Syndrom, kardiofaziokutanem Syndrom und Costello-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 164A(11), 2814–2821. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36737>
- Narrod, SA, Stillier, C. & Lenoir, GM (1991). Eine Schätzung des vererbaren Anteils von Krebs im Kindesalter. *British Journal of Cancer*, 63, 993–999.
- Paquin, A., Hordo, C., Kaplan, DR, & Miller, FD (2009). H-Ras-Allele des Costello-Syndroms regulieren die kortikale Entwicklung. *Entwicklungsbiologie*, 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). Ein Frühgeborenes mit Costello-Syndrom aufgrund einer seltenen G13C-HRAS-Mutation. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 149A(3), 487–489. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32674>
- Pierpont, ME, Richards, M., Engel, WK, Mendelsohn, NJ, & Summers, CG (2017). Netzhautdystrophie bei zwei Jungen mit Costello-Syndrom aufgrund der HRAS p.Gly13Cys-Mutation. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik*. Teil A, 173(5), 1342–1347. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38110> Quezada, E. & Gripp, KW (2007). Costello-Syndrom und verwandte Störungen. *Current Opinion in Pediatrics*, 19(6), 636–644. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f161dc>
- Rauen, KA (2007). HRAS und das Costello-Syndrom. *Klinische Genetik*, 71 (2), 101–108. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00743.x> Rauen, KA (2013). Die RASopathien. *Jahresrückblick auf Genomik und Humangenetik*, 14, 355–369. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153523>
- Reinker, KA, Stevenson, DA, & Tsung, A. (2011). Orthopädische Erkrankungen bei Ras/MAPK-bedingten Erkrankungen. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 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). Eine väterliche uniparentale Disomie mit segmentalem Verlust der Heterozygotie von Chromosom 11 sind charakteristische Merkmale des syndromalen und sporadischen embryonalen Rhabdo-Myosarkoms. *American Journal of Medical Genetics Teil A*, 170, 3197–3206.
- Salerno, JC, Kertesz, NJ, Friedman, RA und Fenrich, AL (2004). Der klinische Verlauf einer atrialen ektopischen Tachykardie ist altersabhängig: Ergebnisse und Behandlung bei Kindern <3 oder > oder =3 Jahren. *Zeitschrift der*

- American College of Cardiology, 43(3), 438–444. <https://doi.org/10.1016/Buchse.2003.09.031>
- Sammon, MR, Doyle, D., Hopkins, E., Sol-Church, K., Stabley, DL, McGready, J., ... Gripp, KW (2012). Normative Wachstumsdiagramme für Personen mit Costello-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik. Teil A*, 158A(11), 2692–2699. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35534> Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Highley, EJ, Stabley, DL, Sol-Church, K.,
- Gripp, KW, & Axelrad, ME (2017). Altersbedingte Unterschiede in der Prävalenz von Symptomen der Autismus-Spektrum-Störung bei Kindern und Jugendlichen mit Costello-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik. Teil A*, 173(5), 1294–1300. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38174>
- Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Hopkins, E., Stabley, DL, Sol-Church, K., Gripp, KW und Axelrad, ME (2013). Funktion des verbalen Gedächtnisses bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Costello-Syndrom: Hinweise auf eine relative Erhaltung im Erkennungsgedächtnis. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik. Teil A*, 161A(9), 2258–2265. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36078> Shankar SP, Rauen KA. (2009). Eine wiederkehrende Mutation G12S in HRAS verursacht einen variablen Augenphänotyp beim Costello-Syndrom; (252/F PB#40), vorgestellt bei der American Society of Human Genetics, Honolulu, HI, 23. Oktober 2009.
- Sheffield, BS, Yip, S., Ruchelli, ED, Dunham, CP, Sherwin, E., Brooks, PA, ... Lee, A. (2015). Tödliche angeborene hypertrophe Kardiomyopathie und ein Pankreasneuroendokriner Tumor, der morphologisch identisch mit der fokalen Läsion eines angeborenen Hyperinsulinismus bei einem Säugling mit Costello-Syndrom ist. Fallbericht und Literaturübersicht. *Pediatric and Developmental Pathology*, 18(3), 237–244. <https://doi.org/10.2350/14-07-1525-CR.1>
- Siegel, DH, Mann, JA, Krol, AL und Rauen, KA (2012). Dermatologischer Phänotyp beim Costello-Syndrom: Folgen einer Ras-Dysregulation in der Entwicklung. *British Journal of Dermatology*, 166(3), 601–607. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10744.x>
- Sigaudy, S., Vitto, G., David, A., Vigeron, J., Lacombe, D., Moncla, A., ... Philip, N. (2000). Costello-Syndrom: Bericht über sechs Patienten, darunter einer mit einem embryonalen Rhabdomyosarkom. *European Journal of Pediatrics*, 159(3), 139–142.
- Smith, LP, Podraza, J. & Proud, VK (2009). Polyhydramnion, fetales Überwachsen und Makrozephalie: Pränatale Ultraschallbefunde des Costello-Syndroms. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik. Teil A*, 149A(4), 779–784. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32778>
- Sol-Church, K. & Gripp, KW (2009). In M. Zenker (Hrsg.), Noonan-Syndrom und verwandte Störungen – eine Frage der deregulierten Ras-Signalisierung. Basel, Schweiz: Karger.
- Sol-Church, K., Stabley, DL, Demmer, LA, Agbulos, A., Lin, AE, Smoot, L., ... Gripp, KW (2009). Übertragung des Cos-Tello-Syndroms von Mann zu Mann: G12S HRAS-Keimbahnmutation, geerbt von einem Vater mit somatischem Mosaikismus. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik. Teil A*, 149A(3), 315–321. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32639> Sol-Church, K., Stabley, DL, Nicholson, L., Gonzalez, IL, & Gripp, KW (2006). Väterliche Voreingenommenheit hinsichtlich des elterlichen Ursprungs von HRAS-Mutationen beim Costello-Syndrom. *Human Mutation*, 27(8), 736–741. <https://doi.org/10.1002/humu.20381>
- Sriboonark, L., Aurora, H., Falto-Aizpurua, L., Choudhary, S. & Connelly, EA (2015). Costello-Syndrom mit schwerer nodulözytischer Akne: Unerwartete signifikante Besserung der Acanthosis nigricans nach oraler Isotretinoin-Behandlung. *Fallberichte in der Pädiatrie*, 2015, 934864–934865. <https://doi.org/10.1155/2015/934865> Stein, RI, Legault, L., Daneman, D., Weksberg, R. & Hamilton, J. (2004). Wachstumshormonmangel beim Costello-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik. Teil 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., ... Rauen, KA (2012). Schwäche der peripheren Muskulatur RASopathien. *Muscle & Nerve*, 46(3), 394–399. <https://doi.org/10.1002/mus.23324>
- Stevenson, DA, Schwarz, EL, Carey, JC, Viskochil, DH, Hanson, H., Bauer, S., ... Pasquali, M. (2011). Knochenresorption bei Syndromen des Ras/MAPK-Signalwegs. *Klinische Genetik*, 80(6), 566–573. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01619.x>
- Stevenson, DA, & Yang, FC (2011). Der muskuloskeletale Phänotyp der RASopathien. *American Journal of Medical Genetics Teil C*, 157C(2), 90–103. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30296>
- Suri, M. & Garrett, C. (1998). Costello-Syndrom mit Akustikusneurinom und Katarakt. Ist der Costello-Locus mit Neurofibromatose Typ 2 auf 22q verbunden? *Clinical Dysmorphology*, 7(2), 149–151.
- Takahashi, M. & Ohashi, H. (2013). Kraniofaziale und Zahnfehlbildungen beim Costello-Syndrom: Eine detaillierte Auswertung mittels Multidetektor-Reihen-Computertomographie. *Angeborene Anomalien (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). Empfehlungen der Pediatric Endocrine Society zur Beurteilung und Behandlung anhaltender Hypoglykämie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern. *The Journal of Pediatrics*, 167(2), 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>
- Tidyman, WE, Lee, HS, & Rauen, KA (2011). Skelettmuskelpathologie bei Costello und kardiofazial-kutanem Syndrom: Entwicklungsfolgen der Keimbahn-Ras/MAPK-Aktivierung auf die Myogenese. *American Journal of Medical Genetics. Teil C, Seminare in medizinischer Genetik*, 157C(2), 104–114. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30298> Tidyman, WE, & Rauen, KA (2016a). Erweiterung der RASopathien. *Aktuelle Genetische Medizinberichte*, 4(3), 57–64.
- Tidyman, WE, & Rauen, KA (2016b). Pathogenetik der RASopathien. *Human Molecular Genetics*, 25, R123–R132.
- Urakami, S., Igawa, M., Shiina, H., Shigeno, K., Kikuno, N. und Yoshino, T. (2002). Rezidivierendes Übergangszellkarzinom bei einem Kind mit Cos-Tello-Syndrom. *The Journal of Urology*, 168(3), 1133–1134.
- Van den Bosch, T., Van Schoubroeck, D., Fryns, JP, Naulaers, G., Inion, AM, & Devriendt, K. (2002). Pränatale Befunde bei eineiiger Zwillingsschwangerschaft mit Costello-Syndrom. *Pränatale Diagnose*, 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). Durch HRAS-Keimbahnmutationen verursachte Myopathie: Auswirkungen auf eine gestörte myogene Differenzierung bei Vorhandensein einer konstitutiven HRas-Aktivierung. *Journal of Medical Genetics*, 44(7), 459–462. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.049270>
- van Steensel, M.A., Vreeburg, M., Peels, C., van Ravenswaaij-Arts, C.M., Bijlsma, E., Schrander-Stumpel, C.T. & van Geel, M. (2006). Wiederkehrende HRAS-Mutation G12S bei niederländischen Patienten mit Costello-Syndrom. *Experimentelle Dermatologie*, 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, Pajtler, KW, ... Kratz, CP (2017). Empfehlungen zur Krebsüberwachung bei Personen mit RASopathien und anderen seltenen genetischen Erkrankungen mit erhöhtem Krebsrisiko. *Clinical Cancer Research*, 23(12), e83–e90. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0631> Weaver, KN, Wang, D., Cnota, J., Gardner, N., Stabley, D., Sol-Church, K., ... Hopkins, RJ (2014). Früh tödliches Costello-Syndrom aufgrund seltener HRAS-Tandem-Base-Substitution (c.35_36GC>AA; S.G12E) – assoziierte Lungengefäßkrankung. *Pädiatrische und Entwicklungs-pathologie*, 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). Der adulte Phänotyp beim Costello-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik. Teil A*, 136(2), 128–135. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30747>
- Xu, F., Wang, HJ, Lin, ZM und Yu, B. (2015). Wiederkehrende Duplikationsmutation im HRAS, die bei einem chinesischen Patienten ein leichtes Costello-Syndrom verursacht.

- Klinische und experimentelle Dermatologie, 40(4), 404–407. <https://doi.org/10.1111/ced.12571> Yassir, W.,
- Grottkau, BE, & Goldberg, MJ (2003). Costello-Syndrom: Orthopädische Manifestationen und funktionelle Gesundheit. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 23(1), 94–98.
- Young, O., Perati, S., Weiss, LA, & Rauen, KA (2018). Alters- und ASD-Symptome beim Costello-Syndrom. *Amerikanisches Journal für medizinische Genetik. Teil 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, & Neri, G . (1993). Costello-Syndrom: Weitere klinische Abgrenzung, naturhistorische genetische Definition und Nosologie. *American Journal of Medical Genetics*, 47(2), 176–183. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320470210>
- Zampino, G., Pantaleoni, F., Carta, C., Cobellis, G., Vasta, I., Neri, C., ... Tartaglia, M. (2007). Diversität, elterlicher Keimbahursprung und phänotypisches Spektrum von De-novo-HRAS-Missense-Veränderungen beim Costello-Syndrom. *Human Mutation*, 28(3), 265–272. <https://doi.org/10.1002/humu.20431>

Zitierweise für diesen Artikel: Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, et al. Costello-Syndrom: Klinischer Phänotyp, Genotyp und Managementrichtlinien. *Am J Med Genet Teil A*. 2019;1–20. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61270>