

Zespół Costello: fenotyp kliniczny, genotyp i wytyczne dotyczące postępowania

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 | Świt Siegel¹¹ Suma P. Shankar¹² | David A. Stevenson¹³ | Mihir M. Thacker¹⁴ | Nicole Weaver¹⁵ | Sue M. White¹⁶ | Katarzyna A. Rauen¹²

¹ Oddział Genetyki Medycznej, Oddział Pediatrii, Szpital Dziecięcy AI duPont, Wilmington, Delaware

² Instytut Żelaza, Binghamton, Nowy Jork, Nowy Jork

³ Sekcja Psychologii, Wydział Pediatrii, Baylor College of Medicine, Houston, Teksas

⁴ Sekcja Kardiologii, Katedra Pediatrii, Szkoła Medyczna Uniwersytetu Kolorado, Aurora, Kolorado

⁵ Oddział Pulmonologii, Oddział Pediatrii, Szpital Dziecięcy AI duPont, Wilmington, Delaware

⁶ Oddział Genetyki Medycznej, Szpital Dziecięcy w Seattle, Seattle, Waszyngton

⁷ Oddział Endokrynologii, Szpital Dziecięcy AI duPont, Wilmington, Delaware

⁸ Manchesterskie Centrum Medycyny Genomicznej, Uniwersytet w Manchesterze, Manchester, Wielka Brytania

⁹ Oddział Genetyki Medycznej, Oddział Pediatrii, MassGeneral Hospital for Children, Boston, Massachusetts

¹⁰ Oddział Pediatrii, Szpital Dziecięcy Erasmus MC-Sophia, Rotterdam, Holandia

¹¹ Klinika Dermatologii, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

¹² Wydział Medycyny Genomicznej, Wydział Pediatrii, Uniwersytet Kalifornijski Davis, Sacramento, Kalifornia

¹³ Wydział Genetyki Medycznej, Wydział Pediatrii, Uniwersytet Stanforda, Palo Alto, Kalifornia

¹⁴ Klinika Chirurgii Ortopedycznej, Szpital Dziecięcy Nemoirs-Alfred I. duPont, Wilmington, Delaware ¹⁵ Wydział Genetyki Człowieka,

Uniwersytet Cincinnati College of Medicine, Centrum Medyczne Szpitala Dziecięcego w Cincinnati, Cincinnati, Ohio ¹⁶ Victorian Clinical Genetics Services, Królewski Szpital Dziecięcy, Wiktoria, Australia

Korespondencja

Karen W. Gripp, MD, FAAP, FACMG, AI 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, pokój nr 2284, Sacramento, Kalifornia 95817.
E-mail: rauen@ucdavis.edu

Informacje o finansowaniu

Sieć Cudów Dzieci; Narodowy Instytut Zapalenia Stawów oraz Układu Mięśniowo-szkieletowego i Skóry Choroby, numer grantu/nagrody: R01AR062165

Abstrakcyjny

Zespół Costello (CS) to RASopatia spowodowana aktywacją mutacji linii zarodkowej HRAS. Ze względu na wszechobecną ekspresję genu HRAS, CS wpływa na układy wielonarządowe. Tems i osoby są predysponowane do raka. Osoby z CS mogą mieć zaburzenia charakterystyczne rysy twarzoczaszki, anomalie serca, wzrost i rozwój opóźnienia, a także problemy dermatologiczne, ortopedyczne, oczne i neurologiczne; jednakże w znacznym stopniu pokrywa się z innymi rasopatiami. Ocena medyczna wymaga zrozumienia wieloaspektowego fenotypu. Podspecjaliści mogą mieć ograniczone doświadczenie w opiece nad tymi osobami ze względu na rzadkość występowania CS. Ponadto prezentacja fenotypowa może różnić się w zależności od podłoża genotypu. Wytyczne te zostały opracowane przez interdyscyplinarny zespół ds ekspertów, aby zachęcać do podejmowania praktyk w zakresie opieki zdrowotnej we właściwym czasie i świadczenia usług medycznych wytyczne postępowania dla świadczeniodawców podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej, a także dla rodzin i osób dotkniętych chorobą przez całe życie. Te wytyczne są

opierają się na opinii ekspertów i nie stanowią wytycznych opartych na dowodach
brak danych na temat tej rzadkiej choroby.

SŁOWA KLUCZOWE

Zespół Costello, mutacja HRAS, wytyczne postępowania, RAS/MAPK, RASopatia

1 | WSTĘP

Pozornie nowy zespół neurorozwojowy o charakterystycznym charakterze rysy twarzoczaszki, wysoka masa urodzeniowa z późniejszym jej brakiem rozwijały się prawidłowo, występowały także anomalie ektodermalne, w tym brodawczak nosa odnotowano u dwójki niespokrewnionych dzieci w latach 1971 i 1977 (Costello, 1971; Costello, 1977). Eponim, zespół Costello (CS; MIM 214080), zastosowano po badaniu trzeciego pacjenta o spójnych cechach klinicznych zauważono, że mają podobny fenotyp (Der Kaloustian, Moroz, McIntosh, Watters i Blaichman, 1991). Częstość występowania szacuje się na ~1/300 000 żywych urodzeń (Abe i in., 2012; Goriely i Wilkie, 2012).

CS jest jedną z RASopatii, które stanowią grupę genetyki medycznej zespoły spowodowane mutacjami genetycznymi linii zarodkowej w składnikach i regulatory szlaku RAS/kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK) (Rauen, 2013; Tidyman i Rauen, 2016a). Ścieżka RAS/MAPK jest dobrze zbadanym szlakiem przekazywania sygnału z udziałem białka RAS będąc małą hydrolazą trifosforanu guanozynowego lub GTPazą, działającą jako koncentrator sygnalizacji włączania i wyłączania wewnątrz komórki. Białka RAS składają się z dużej rodziny ili GTPaz, z których KRAS, NRAS i HRAS są najbardziej powszechnie badane je tylko dlatego, że często ulegają mutacjom nowotworowym. RAS białko ma wiele efektorów dalszego szlaku, z których Szlak MAPK jest najlepiej zbadany ze względu na jego rolę w powstawaniu nowotworów. The Szlak RAS/MAPK pełni podstawowe funkcje komórkowe, w tym cykl komórkowy progresja, różnicowanie, transkrypcja, proliferacja, apoptoza i poruszanie się. Ze względu na ważny charakter RAS w funkcjonowaniu komórek, zakłócanie ścieżki rozwoju ma konsekwencje wielosystemowe Quences (Rauen, 2007). Rasopatie mają zaburzenie regulacji tego szlaku pochodzące z linii zarodkowej i obejmują nerwiakowłókniakowatość typu 1 (NF1), Zespół Noonana (NS), zespół Noonana z wieloma plamami soczewicowatymi (NSML, dawniej zwany zespołem LEOPARDA), zespół Noonana z luźne włosy anagenowe (NS-LAH), zespół sercowo-twarzowo-skrótny (CFC), zespół malformacji naczyń włosowatych – malformacji tętniczo-żylny (CM-AVM), zespół Legiusa i niepełnosprawność intelektualna związana z SYNGAP1 (Tidyman i Rauen, 2016b). Chociaż indywidualnie każdy zespół może być rzadkie, razem RASopatie reprezentują wspólną grupę zespoły rodowo-rozwojowe dotykające więcej niż 1 na 1000 osób. CS wpływa na wiele układów narządów i wykazuje nakładanie się fenotypu inne RASopatie. Z tych powodów międzynarodowy panel CS zwołano ekspertów w celu opracowania wytycznych dotyczących zarządzania opieką zdrowotną profesjonalistów. Nadrzędnym celem tych wytycznych jest pomoc diagnostyka kliniczna i molekularna oraz postępowanie medyczne pacjentów z CS przez całe ich życie, zapewniając najbardziej aktualne wynajmę informację medyczną i naukową dla rodzin i lekarzy dostawcy. Niniejsze wytyczne zostały opracowane na podstawie opinii ekspertów i nie

nie stanowią wytycznych opartych na dowodach ze względu na brak danych na ten temat rzadkie schorzenie.

2 | GENETYKA MOLEKULARNA

Zespół Costello powodowany jest przez specyficzną heterozygotyczną mutację aktywującą w HRAS, wysoce konserwatywnym genie zlokalizowanym na 11p15.5 i kodującym homolog onkogenu wirusa mięsaka szczura Harveya, HRAS (Aoki i in., 2005, 2005). Chociaż somatycznie nabyte mutacje HRAS są powiązane z sporadyczne nowotwory, CS jest zazwyczaj wynikiem heterozygoty, de novo mutacje linii zarodkowej w HRAS (Estep, Tidyman, Teitell, Cotter i Rauen, 2006; Gripp i in., 2006; Kerr i in., 2006; van Steensel i in., 2006). Mutacje HRAS związane z CS powodują wzmocnienie funkcji, co powoduje konstytutywną aktywację białka RAS (Aoki i in., 2005) lub bardziej złożona dysregulacja (Gripp i in., 2015; Gripp, Kolbe, Brandenstein i Rosenberger, 2017) szlaku RAS/MAPK.

Większość mutacji HRAS pochodzi od ojca i jest związana z zaawansowanym wiekiem ojca (Aoki i in., 2005; Estep i in., 2006; Giannoulatou i in., 2013; Sol-Church, Stabley, Nicholson, Gonzalez i Gripp, 2006; Zampino i in., 2007). Identyfikacja znanego związku CS Mutacja HRAS linii zarodkowej potwierdza rozpoznanie CS i może wyjaśnić diagnoza u osób, których fenotyp pokrywa się z innymi RASopatie. W przypadku nowych wariantów konieczny jest dokładny przegląd i walidacja sari (Grant i in., 2018). Molekularne potwierdzenie diagnozy klinicznej pomaga w wyjaśnieniu zagrożeń w oparciu o korelacje genotyp-fenotyp (Tabela 1). Oznacza to, że dorośli, u których klinicznie zdiagnozowano CS przed należy teraz przetestować identyfikację przyczynowych mutacji HRAS. Awaria identyfikacja mutacji HRAS jest najczęściej kwestią indywidualną dotknięty innym zespołem, zazwyczaj inną RASopatią (Tabela 2). Mozaikę somatyczną należy jednak rozpatrywać indywidualnie u pacjentów z cechami klinicznymi odpowiadającymi CS lub u osób z łagodniejszą postacią prezentacja cech fenotypowych obejmujących jedynie ograniczone układy narządów (Gripp i in., 2017; Gripp, Stabley, Nicholson, Hoffman i Sol-Church, 2006; Sol-Church i in., 2009). Biorąc pod uwagę, że większość osób z CS ma mutację de novo, ryzyko dla rodzeństwa jest niskie; jednak dotknięte donoszono o rodzeństwie (Gripp i in., 2011) oraz o mozaikowości gonad w jednej rodzinie potwierdzono obecność rodzica (Gripp, Stabley i in., 2011).

3 | MUTACJE I GENOTYP-KORELACJE FENOTYPOWE

Chociaż dane są ograniczone ze względu na rzadkość występowania CS, niektóre genotypy – odnotowano korelacje fenotypowe (Tabela 3). Ponad 95%

TABELA 1 Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku zespołu Costello

Specjalność kliniczna	Zalecenia
Genetyka molekularna	<p>Zagrożone: Wszystkie osoby podejrzane lub cierpiące na zespół Costello powinny zostać poddane dokładnej ocenie lekarskiej genetyka</p> <p>W momencie</p> <p>diagnozy: • Konsultacja genetyczna z kompleksowym badaniem fizykalnym i przeglądem stanu prenatalnego, poporodowego, rozwojowego i rodzinnego historia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aby potwierdzić diagnozę, ważne są badania genetyczne skoordynowane przez specjalistę zajmującego się genetyką <ul style="list-style-type: none"> • Sekwencjonowanie HRAS lub panel wspólnych mutacji, a następnie pełna analiza, jeśli wspólny panel dał wynik negatywny • Panel wielogenowych RASopatii, jeśli diagnoza jest niejasna lub wynik testu HRAS jest negatywny • Specjaliści od genetyki medycznej mogą rozważyć dodatkowe badania, w tym badanie mikromacierzy chromosomów i badanie egzomu <p>• W przypadku wykrycia wariantu o niepewnym znaczeniu lub wystąpienia objawów u rodziców należy rozważyć wykonanie badania u rodziców odnotowany</p> <p>• W przypadku badań prenatalnych na podstawie wyników badania ultrasonograficznego należy rozważyć panel RASopathies jako badanie pierwszego stopnia, biorąc pod uwagę nakładanie się objawów i ograniczeń oceny fenotypowej za pomocą ultrasonografii. • Badania molekularne należy wykonać u dorosłych z klinicznym rozpoznaniem zespołu Costello w celu potwierdzenia diagnozy i wyjaśnienia ryzyko wystąpienia określonych objawów</p> <p>Bieżące zarządzanie: •</p> <p>Coroczna kontrola genetyki medycznej w celu ciągłej oceny stanu zdrowia i skierowań w razie potrzeby na opiekę subspecialistyczną</p>
Kardiologia	<p>Ryzyko wystąpienia: zwężenia zastawki płucnej, kardiomiopatii przerostowej (HCM), arytmii, ubytków przegrody, poszerzenia aorty</p> <p>Przy diagnozie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konsultacja z kardiologiem dziecięcym • Echokardiogram (echo), elektrokardiogram (EKG), monitor Holtera <p>Bieżące leczenie: • Znana choroba serca:</p> <p>Kontrola kardiologiczna w zależności od rodzaju i ciężkości choroby; zindywidualizowana opieka w zakresie postępowania medycznego, interwencji lub korekcji chirurgicznej/łagodzenia. W przypadku</p> <p>pozornie wyleczonego HCM należy prowadzić obserwację pod kątem nawrotów lub przebudowy. • W przypadku</p> <p>innych pozornie wyleczonych chorób sercowo-naczyniowych (np. arytmia, zwężenie zastawki płucnej) należy prowadzić obserwację dzieci w wieku młodzieńczym lub osoba dorosła bez rozpoznanej choroby serca</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak znanych chorób serca: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 0–2 lata: Częsta (3–6 miesięcy) ocena przez kardiologa dziecięcego za pomocą EKG, echo co 6 miesięcy Holter pod kątem tachykardii lub nieregularnego rytmu • Wiek 2–20 lat: Ocena kardiologiczna co 2–3 lata z badaniem echo i EKG, Holter w przypadku obaw o tachykardię, wyjściowe badanie lipidów na czczo w wieku 9–11 lat, ocena ciśnienia krwi wraz z rutynowymi wizytami kontrolnymi • Dorosłość (>20 lat): Ocena kardiologiczna za pomocą echokardiografii i EKG co 1–2 lata, panel lipidowy co 3–5 lat, ocena ciśnienia krwi w ramach rutynowych wizyt kontrolnych, rozważenie wykonania angiografii tomografii komputerowej wieńcowej (CTA) w celu wykrycia wczesnej choroby wieńcowej należy rozważyć wykonanie CTA lub angiogram rezonansu magnetycznego, jeśli echokardiogram sugeruje poszerzenie aorty
Neurologia	<p>Zagrożone: makrocefalia, wodogłowie, wadą rozwojową Chiari I, krtanią, spętaniem pępowiną, drgawkami</p> <p>W chwili</p> <p>rozpoznania: • Skierowanie na neurologię z wykonaniem rezonansu magnetycznego mózgu; powtórzyć w ciągu pierwszych 2 lat życia, –1 rok później • MRI dolnego odcinka kręgosłupa pod kątem zawiązanego rdzenia (z jednym obrazem całego kręgosłupa w celu dokładnego policzenia trzonów kręgowych), raz na diagnozy lub do 1. roku życia</p> <p>Bieżące leczenie: • Szereg</p> <p>badan klinicznych ze szczególnym uwzględnieniem chodzenia, chodzenia na palcach, odruchów ścięgniętych, nietrzymania moczu i innych objawów postępującej choroby rdzenia kręgowego spowodowanej krtanią lub spętaniem pępowiną</p> <ul style="list-style-type: none"> • W razie potrzeby powtórzyć badania obrazowe
Funkcje neurokognitywne/psychologiczne	<p>Zagrożone: niepełnosprawnością intelektualną, upośledzeniem mowy i języka, upośledzeniem ortopedycznym, opóźnionym/niedoborem drobnych i zdolności motoryczne, upośledzone funkcjonowanie adaptacyjne</p> <p>W momencie</p> <p>diagnozy: • Skierowanie do placówek świadczących</p> <p>usługi dla małych dzieci • Kompleksowa ocena mowy i języka, w tym umiejętności ustno-motorycznych; terapię zgodnie ze wskazaniami</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozważ nauczanie języka migowego w przypadku deficytów mowy/języka i jamy ustnej i motorycznej • <p>Ocena pod kątem komunikacji wspomagającej lub wspomagającej wraz ze szkoleniem rodziców/opiekunów • Ocena terapii zajęciowej i fizjoterapii • Badania przesiewowe w kierunku zaburzeń ze spektrum autyzmu • W przypadku problemów</p> <p>behawioralnych: skierowanie do psycholog dziecięcy do oceny; terapia stosowana analiza zachowania (ABA) jako wskazany</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oceń i zajmij się możliwym stresem rodzicielskim; ekran pod kątem objawów depresyjnych u rodziców; w razie potrzeby udaj się do psychologa

TABELA 1 (ciąg dalszy)

Specjalność kliniczna	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Zachęcaj do wzajemnych interakcji („służ i wracaj”) do interakcji rodzic–dziecko. • Doradzaj rodzicom w sprawie federalnych, stanowych i/lub lokalnych zasobów dla dzieci z opóźnieniem rozwojowym/niepełnosprawnością intelektualną Bieżące zarządzanie: • Bieżąca interwencja i okresowa ponowna ocena za pomocą mowy/języka, terapii zajęciowej i fizjoterapii profesjonalistów • Ocena neuropsychologiczna w wieku 4 lat lub rozpoczęciu szkoły, z ponowną oceną przed większymi zmianami. • Opracowanie zindywidualizowanego planu edukacji (IEP) po rozpoczęciu nauki w szkole, obejmującego odpowiedni program szkolny (w tym możliwe umiejętności życiowe i/lub nauczanie specjalne); przedłużony rok szkolny; w stosownych przypadkach do ukończenia 21. roku życia • Świadczenie usług pokrewnych w szkole, w tym: logopedia, ot/pt, usługi orientacji i mobilności, technologia wspomagająca lub wspomagająca • Jeśli w szkole pojawiają się problemy behawioralne, szkoła powinna przeprowadzić funkcjonalną analizę behawioralną (FBA), aby uzyskać informacje na temat odpowiedniego zachowania plan interwencyjny (BIP) • Planowanie przejścia po ukończeniu szkoły średniej • W przypadku problemów behawioralnych: Skierowanie do psychologa dziecięcego w celu oceny; Terapia ABA; szkolenie z zakresu zarządzania rodzicami (PMT) • W przypadku problemów społecznych/emocjonalnych: skierowanie do psychologa dziecięcego w celu oceny, ze szczególnym uwzględnieniem lęku, zwłaszcza przy wejściu do szkoły; rodzinna terapia behawioralna/terapia ekspozycyjna; PMT
Endokrynologia	<p>Zagrożone: Brak prawidłowego rozwoju, niski wzrost, niedobór hormonu wzrostu, hipoglikemia, opóźnione lub przedwczesne dojrzewanie</p> <p>W momencie</p> <p>rozpoznania: • Skonsultuj się z endokrynologiem</p> <p>Jak noworodek, jeśli problemem jest hipoglikemia</p> <p>W wieku od 2 do 3 lat do monitorowania wzrostu</p> <p>• Uzyskaj TSH, wolne T4, IGF-1 i IGF BP3 w celu zbadania niedoboru tarczycy i GH • Ocena odżywienia, w tym pomiary stężenia 25-hydroksywitamiны D i wzrostu</p> <p>Bieżące postępowanie: •</p> <p>Monitoruj wzrost i zwracaj się do endokrynologa w celu znacznego przyspieszenia lub spowolnienia tempa wzrostu • Badania stymulacji GH powinny być rozważone i kierowane przez endokrynologa u wszystkich pacjentów • Monitorować pod kątem oznak przedwczesnego lub opóźnionego dojrzewania • Uzupełnianie witamiны D</p> <p>D3 600–1000 jednostek dla pacjentów z niedoborem witamiны D (25OH Vit D <20 pg/ml)</p>
Gastroenterologia	<p>Ryzyko wystąpienia: Braku prawidłowego rozwoju z powodu trudności w karmieniu i/lub polykaniu, zwężenia odźwiernika, refluksu żołądkowo-przełykowego i zwiększony metabolizm spoczynkowy, zaparcia</p> <p>W momencie</p> <p>diagnozy: • Pomiary wzrostu (przy użyciu wykresów wzrostu specyficznych dla zespołu oraz ogólnych wykresów masy ciała w funkcji długości w celu wykrycia nieprawidłowości prosperowania)</p> <p>• Skonsultuj się z gastroenterologiem w przypadku trudności w karmieniu, refluksu żołądkowo-przełykowego, braku prawidłowego rozwoju, wymiotów i zaparć • Ocena odżywienia przez dietetyka • W przypadku trudności w karmieniu: Skieruj się</p> <p>na leczenie żywieniowe Skieruj się do laryngologa w celu oceny trudności w ssaniu i polykaniu, rozważ badania polykania i OPŁATY (endoskopia elastyczna) i ocenić ryzyko powikłań ze strony układu oddechowego (tj. zachyłkowego zapalenia płuc)</p> <p>• Zbadaj refluks żołądkowo-przełykowy zgodnie z zaleceniami gastroenterologa. • Jeśli występuje refluks żołądkowo-przełykowy: Rozważ środki zachowawcze,</p> <p>takie jak dostosowanie diety. Rozważ leczenie inhibitorem pompy protonowej lub lekiem prokinetycznym. Rozważ karmienie przez rurkę nosowo-żołądkową lub gastrostomię. Rozważ fundoplikację lub jejunostomię.</p> <p>• Zbadaj zwężenie odźwiernika w przypadku</p> <p>wymiotów o godz. wiek 2–4 miesiące Bieżące leczenie: • Regularne kontrole w celu oceny wzrostu, masy ciała i odżywienia • Ocena i leczenie przez dietetyka w przypadku braku prawidłowego rozwoju lub trudności z karmieniem • Terapia żywieniowa w przypadku utrzymujących się trudności z karmieniem w celu stymulacji karmienia doustnego • Ocena pod kątem późnego początku refluksu żołądkowo-przełykowego • Należy wziąć pod uwagę powikłania neurologiczne (np. malfornację Chiariego) z postępującymi wymiotami</p>
Oddechowy/ Otolaryngologia	<p>Zagrożone: Anomaliami strukturalnymi górnych i dolnych dróg oddechowych, częstymi infekcjami, bezdech centralnym i obturacyjnym, chorobami krążeniowo-oddechowymi</p> <p>choroba</p> <p>W momencie</p> <p>rozpoznania: • Ocena typowych problemów z drogami oddechowymi.</p> <p>Bieżące zarządzanie: • Ocena i leczenie w razie potrzeby</p> <p>• Badanie snu u osób starszych z objawami sugerującymi obturacyjny bezdech</p>

TABELA 1 (ciąg dalszy)

Specjalność kliniczna	Zalecenia
Dentystyczny	<p>Ryzyko: Opóźnionego wyrzynania się zębów, wad zgryzu, zgryzu krzyżowego, bruksizmu i erozji szkliwa</p> <p>W momencie</p> <p>diagnozy: • Dokładna ocena stomatologiczna u dentysty dziecięcego lub ogólnego</p> <p>Bieżące postępowanie: •</p> <p>Prawidłowa, regularna higiena jamy ustnej. • Rozważ dodatkową dawkę fluoru, aby zmniejszyć próchnicę</p> <p>• Pielęgnacja regenerująca</p> <p>• Leczenie ortodontyczne w razie potrzeby</p> <p>• W leczeniu bruksizmu można rozważyć zastosowanie niestandardowego ochraniacza na zęby</p>
Układ mięśniowo-szkieletowy	<p>Zagrożone: Pionową kością skokową, klatką piersiową, dysplazją/podwichnięciem stawu biodrowego, napiętymi więzadłami piętowymi, przykurczami barków i łokci, skrzywieniem łokcia nadgarstków, skolioza, osteopenia/osteoporoza i osłabienie W chwili rozpoznania: •</p> <p>Skierowanie do ortopedy dziecięcego • Skierowanie do fizjoterapeuty Bieżące leczenie: • Monitoruj skoliozę za pomocą testu zgięcia do przodu Adama przynajmniej raz w roku • Zdjęcia rentgenowskie w zależności od wyników klinicznych (np. objawów) dotyczące skoliozy, pionowej kości skokowej, dysplazji stawu biodrowego) • Standardowe leczenie stosowane przez ortopedów/fizjoterapeutów w oparciu o wyniki kliniczne (np. orteza, operacja, ortotyka) • Zachęcanie do treningu siłowego i aktywności fizycznej • Absorpcjometria rentgenowska o podwójnej energii u osób z historią chorób złamanie • Rezonans magnetyczny całego kręgosłupa w celu wykrycia szybko postępującej skoliozy, nowo powstałej deformacji stopy lub przed zabieg chirurgiczny kręgosłupa</p>
Układ moczowo-płciowy	<p>Zagrożone: Wnętrostwem lub anomaliami warg, wadą rozwojową nerek, odpływem pęcherzowo-moczowodowym, przepukliną pachwinową, komórką przejściową rak pęcherza moczowego rozpoczynający się w okresie dojrzewania</p> <p>W momencie rozpoznania: • Szczegółowe badanie przedmiotowe • USG nerek</p> <p>Bieżące leczenie: • Skierowanie do urologii i w razie potrzeby kontrola urologiczna • Od 10. roku życia, coroczne badanie moczu w kierunku krwiomoczu związanego z rakiem pęcherza moczowego</p>
Okulistyka	<p>Zagrożone: Niedowidzenie, opadanie powiek, oczopląs, wada refrakcji, zez, hipoplazja nerwu wzrokowego, zanik nerwu wzrokowego, korowe zaburzenia widzenia i opóźnione dojrzewanie wzroku, stożek rogówki</p> <p>W momencie rozpoznania: • Badanie wzroku przez okulistę dziecięcego po urodzeniu lub we wczesnym niemowlęctwie. • W razie potrzeby interwencja</p> <p>Bieżące leczenie: • Badanie wzroku po 6 miesiącach i kontrola co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata; następnie co roku • Wspomagająca terapia wzroku i ocena funkcjonalna w ramach programów wczesnej interwencji i zasobów dotyczących wzroku dla osób słabo widzących i nieprawidłowa percepcja głębi. • W przypadku nieprawidłowości nerwu wzrokowego należy wykonać rezonans magnetyczny mózgu w celu wykrycia wad rozwojowych</p>
Onkologia	<p>Zagrożone: Nowotworami łagodnymi, mięśniakomięśniakiem prądkowokomórkowym zarodkowym, rakiem pęcherza moczowego, nerwiakiem niedojrzałym. W chwili rozpoznania: • Jeśli ma mniej niż 10 lat; USG jamy brzusznej i miednicy</p> <p>Bieżące postępowanie: • Powtarzaj USG jamy brzusznej i miednicy co 3 miesiące do 8.–10. roku życia. • Coroczne badanie moczu od 10. roku życia. W przypadku utrzymującego się krwiomoczu skierować na diagnostykę pod kątem raka pęcherza moczowego • Badanie w kierunku niewyjaśnionych objawów w kierunku nowotworu złośliwego</p>
Dermatologia	<p>Ryzyko wystąpienia: Brodawczaków, rogowacenia dłoniowo-podeszwowego, rogowacenia ciemnego. Przy rozpoznaniu: • W razie potrzeby skierowanie do dermatologa dziecięcego. Bieżące leczenie: • Monitorowanie rozwoju brodawczaków. Można go usunąć, jeśli występują objawy • Należy monitorować pod kątem rogowacenia dłoniowo-podeszwowego, może wymagać leczenia miejscowego • Zalecana jest ochrona przeciwsłoneczna i środki ostrożności zapobiegające przegrzaniu</p>
Wiek dojrzwały	<p>Bieżące leczenie: • Kontrola kardiologiczna, częstotliwość zależna od wcześniejszych diagnoz • Ocena/leczenie objawów refluku • MRI mózgu w przypadku objawów Chiari I</p>

TABELA 1 (ciąg dalszy)

Specjalność kliniczna	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorowanie gęstości kości • Regularne czyszczenie zębów – rozważ co 3 miesiące zamiast co 6 miesięcy • Leczenie ortopedyczne w celu maksymalizacji mobilności i funkcji • Regularne badania wzroku/wzroku • Regularna ocena zdrowia psychicznego • Planowanie przyszłej opieki

TABELA 2 Diagnostyka różnicowa zespołu Costello

Zespół	Wspólne cechy CS	Różnice z CS
Zespół Noonana	Hiperteloryzm, opadające szpary powiekowe, opadanie powiek, niski wzrost, względna makrocefalia, PVS, HCM, ASD, hipotonia, niektóre z opóźnieniem neurokognitywnym.	Rysy twarzy są mniej szorstkie, rzadziej występują poważne problemy z karmieniem, mniej rysów skórnych, rzadziej występują opóźnienia neurokognitywne.
Zespół sercowo-twarzowo-skórny	Hiperteloryzm, opadająca powieka szczeliny, kręcone włosy, szeroki nasadę nosa, fałdy nakątne, PVS, HCM, deformacja klatki piersiowej, niski wzrost, trudności w karmieniu, hipotonia, opóźnienie neurokognitywne.	Rysy twarzy są mniej szorstkie, częściej występują opóźnienia neurokognitywne, drgawki, postępujące tworzenie się pieprzyków, rogowacenie mieszkowe, ulethema ophryogenes,
Zespół Noonana z wieloma lentigenami (dawniej zespół LEOPARDA)	Niskorosłość, hiperteloryzm, PVS, HCM, zaburzenia przewodzenia, hipotonia, niektóre z opóźnieniem poznawczym.	Liczne piegi skórne, częste głuchota odbiorcza, zaburzenia przewodzenia.
Zespół Noonana z luźnymi włosami anagenowymi	Trójkątna twarz, makrocefalia, hiperteloryzm, wysokie czoło, rzadkie, cienkie włosy, niski wzrost, egzema, suchość skóry, przebarwienia, hipotonia.	Po okresie niemowlęcym rysy twarzy są mniej szorstkie, dysplazja zastawki mitralnej.
Zespół Beckwitha-Wiedemanna	Makrosomia przy urodzeniu, grube rysy twarzy, hipoglikemia noworodków, HCM, trzewność, hipotonia, guzy zarodkowe.	Zmarszczki/doły w uszach, makroglosja, przepuklina przepuklinowa, nieprawidłowości nerek, przerost połowicy.
Zespół Simpsona – Golabiego – Behmela	Makrosomia, grube rysy twarzy, wisceromegalia, opóźnienie rozwoju.	makroglosja, wady nerek, rozszczep wargi, polidaktylia.
Zespół Williama	Grube rysy twarzy, pełne usta z dużymi ustami, miękka skóra, wiotkość więzadeł, hipotonia, trudności w karmieniu.	Arteriopatia elastynowa, obwodowe zwężenie płuc, nazastawkowe zwężenie aorty, unikalne cechy osobowości, hiperkalcemia.
Zaburzenia spichrzania lizosomalnego	Grube rysy twarzy, hipotonia.	Nie ma biochemicznej surowicy i moczu profil.

mutacji genu HRAS powodujących CS obejmuje aminokwas glicynę w Pozycja 12 lub 13 w HRAS (Sol-Church i Gripp, 2009). Glicyna 12 i 13 są ważne dla wiązania GTP, wpływając na aktywację kaskada sygnalizacyjna RAS/MAPK (van Steensel i in., 2006). Przybliżony zasadniczo 80% mutacji powoduje zmianę sensu p.G12S i jako: w rezultacie mutacja ta jest powiązana z klasycznym fenotypem CS (Rysunek 1). p.G12A jest drugą najczęstszą mutacją zmiany sensu zgłoszone w CS. Mutacja ta może charakteryzować się większym stopniem złośliwości, a poszczególne osoby mogą mieć cięższy fenotyp (ryc. 2). A zgłaszano ciężki fenotyp noworodków w przypadku p.G12D, p.G12C, i mutacje zmiany sensu p.G12E skutkujące ciężką kardiomiopatią, wysiękiem w opłucnej i osierdziu oraz nieprawidłowościami w płucach (Kerr i in., 2006; Lo i in., 2008; Weaver i in., 2014). Błąd p.G12V mutacja wiąże się z ciężką kardiomiopatią i tachykardią,

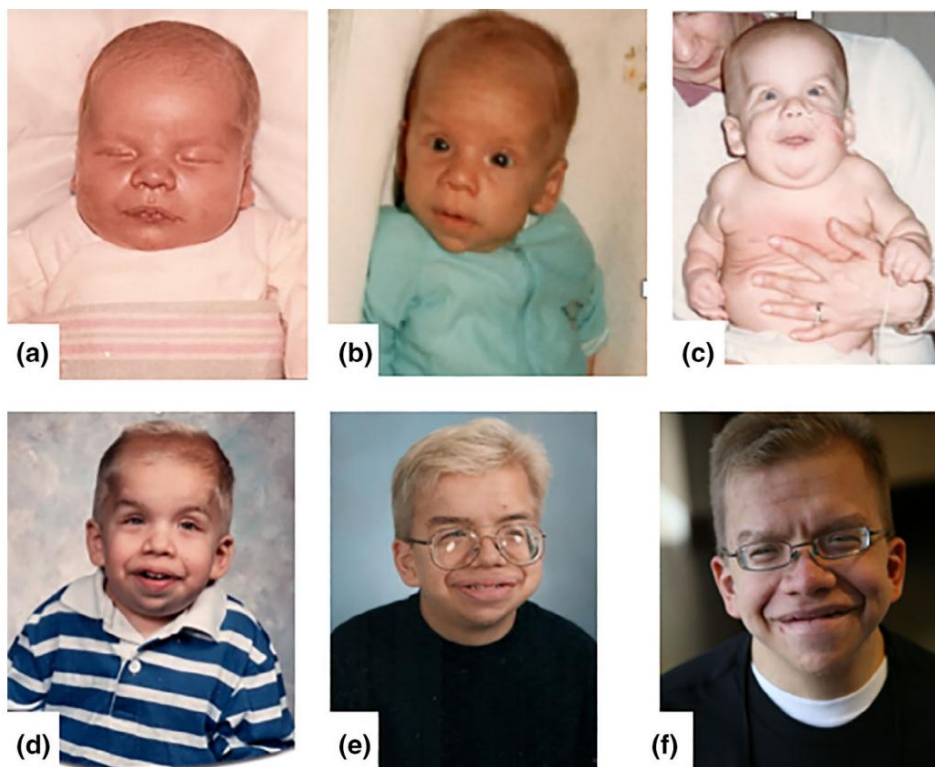
jak również niewydolność oddechową prowadzącą do przedwczesnej śmierci (Aoki i in., 2005; Quezada i Gripp, 2007; Sol-Church i Gripp, 2009). Szczegółowe badania funkcjonalne przeprowadzone na nietypowym pacjencie z chorobą nieśmiertelnością notypte z powodu mutacji c.35_36GC>TG (p.G12V) wykazało wpływ alternatywnego splicingu na prezentację fenotypową (Hartung i in., 2017). Mutacja p.G13C może być powiązana z łagodniejszą postacią fenotyp charakteryzujący się wyższym wzrostem, brakiem wady nadgarstka łokciowego i mniejsze ryzyko nowotworów złośliwych lub brodawczaków (ryc. 2; Sol-Church i Gripp, 2009; Gripp i in., 2011).

Wśród rzadszych mutacji powoduje HRAS p.E63_D69dup osłabiony fenotyp z łagodniejszą niepełnosprawnością intelektualną, mniej problemy z karmieniem i mniejsze ryzyko nowotworu (Lorenz i in., 2013; Xu, Wang, Lin i Yu, 2015). Rysy twarzy są zwykle mniej szorstkie u osób z rzadsze mutacje zmiany sensu HRAS p.T58I, p.K117R, p.A146V i

TABELA 3 Korelacje genotyp-fenotyp w zespole Costello

Mutacja HRAS	Fenotyp kliniczny
str.G12S	Klasyczne cechy CS
str.G12C	Ciężki fenotyp noworodkowy – ciężka kardiomiopatia, wysięk w opłucnej i osierdziu oraz nieprawidłowości w płucach
Panie G12D	Ciężki fenotyp noworodkowy – ciężka kardiomiopatia, wysięk w opłucnej i osierdziu oraz nieprawidłowości w płucach
str.G12A	Wyższy odsetek nowotworów złośliwych
str.G12V	Ciężka kardiomiopatia i tachykardia oraz niewydolność oddechowaw; typowo śmiertelność
str.G13C	Łagodniejsze objawy, mniejsze ryzyko nowotworów złośliwych lub brodawczaków, wyższy wzrost i brak guzów klasyczne odchylenie łokciowe nadgarstka CS
p.Q22K	Klasyczne cechy CS i wrodzona miopatia
p.T58I	Rysy twarzy są zwykle mniej szorstkie
str.G60D	Łagodniejszy fenotyp – zgłaszany w przypadku przeniesienia choroby na matkę
str.G60V	Zgłoszono tylko jeden przypadek – śmierć niemowlęcia
str.E63K	Klasyczne cechy CS i wrodzona miopatia
p.E63_D69dup	Łagodniejsze objawy – łagodniejsza niepełnosprawność intelektualna, mniej problemów z karmieniem i mniejsze ryzyko nowotworów
p.K117R	Rysy twarzy są zwykle mniej szorstkie
p.A146P	Rysy twarzy są zwykle mniej szorstkie
p.A146T	Łagodniejsze objawy – niewielkie zmiany skórne i stawowe oraz łagodniejsze ograniczenie wzrostu. Małogłowie i rzadkie, zgłaszane są również cienkie włosy.
p.A146V	Rysy twarzy są zwykle mniej szorstkie

RYSUNEK 1 Obrazy pojedynczej osoby najczęściej spotykany mężczyzna heterozygotyczny błąd HRAS p.G12S mutacja. Obrazy przedstawiają klasyczny zespół Costello fenotyp czaszkowo-twarzowy. Ta postać przedstawia ewolucję jego cech od urodzenia (a), do 5 miesiąca życia (b), półtora roku życia (c), cztery i pół roku życia (d), 15 lat (e) i 23 lata (f) [Kolorową figurę można obejrzeć pod adresem wileyonlinelibrary.com]



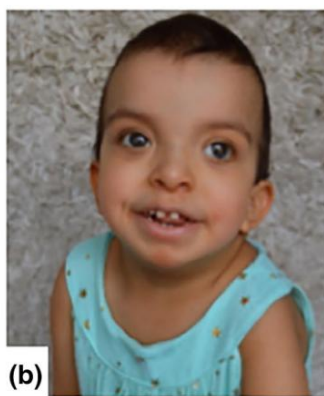
p.A146P (Chiu i in., 2016; Gripp i in., 2008; Kerr i in., 2006). HRAS p.A146T wiąże się z łagodniejszą prezentacją, w wyniku której niewielkie zajęcie skóry i stawów oraz łagodniejsze ograniczenie wzrostu. HRAS p.G60D jest powiązany z ogólnie łagodniejszym fenotypem i rodzicielstwem transmisji (Gripp i in., 2015), podczas gdy jedyna osoba zgłosiła tę chorobę z HRAS p.G60V zmarł w niemowlęctwie (Gripp i in., 2017).

4 | WYKONANIA PRENATALNE

U płodów z rozpoznaniem prenatalnym CS należy rozważyć rozpoznanie prenatalne zwiększona przezierność karku (w tym higromat torbielowaty), poli-wodniak, skrzywienie łokciowe nadgarstków, kardiomiopatia przerostowa ty lub tachykardia płodu (Lin i in., 2009; Quezada i Gripp, 2007;



(a)



(b)



(c)



(d)



(e)



(f)

RYCINA 2 Obrazy osób z rzadszymi mutacjami zmiany sensu HRAS.

(a) 3-letni chłopiec z heterozygotyczną mutacją zmiany sensu HRAS p.F156L. (b) 3-letnia dziewczynka z heterozygotyczną mutacją zmiany sensu HRAS p.Q22K. (c) Trzypięcioletni chłopiec z heterozygotyczną mutacją zmiany sensu HRAS p.G12A. (d) Pięcioletnia dziewczynka z heterozygotyczną mutacją zmiany sensu HRAS p.G12C. (e) 6-letnia dziewczynka z heterozygotyczną mutacją zmiany sensu HRAS p.G13C. (f)

26-letni mężczyzna z heterozygotyczną mutacją zmiany sensu HRAS p.G13D [Kolorową figurę można zobaczyć na stronie wileyonlinelibrary.com]

Smith, Podraza i Proud, 2009; Van den Bosch i in., 2002). Poliodniak występuje w ponad 70% i może być związany ze zmniejszeniem połykaniu płodu (Lin i in., 2009; Myers i in., 2014; Smith i in., 2009; Van den Bosch i in., 2002). Płody z CS są zwykle duże dla ciąży

wieku, co kontrastuje z obserwowanym brakiem rozwoju i opóźnieniami wzrostu po urodzeniu (Lin i in., 2009; Quezada i Gripp, 2007; Smith i in., 2009;

Van den Bosch i in., 2002). Tachyarytmia płodu jest dość specyficzna dla CS (Myers i in., 2014). Poród przedwczesny jest powszechny, podobnie jak potrzeba wczesnego porodu poród z powodu powikłań związanych z przerostem płodu, wielowodzie lub zagrożenie dla płodu (Lin i in., 2009; Piccione i in., 2009; Smith i in., 2009).

Wyniki badania ultrasonograficznego mogą obejmować makrocefalię, komorowomegalie, krótkotrwałe kości długie i pielektazę. Wiele cech płodu i prenatalnych wyniki badania ultrasonograficznego pokrywają się z CFC lub NS, co podkreśla znaczenie badań molekularnych.

5 | CHOROBA SERCA

Choroby układu krążenia występują u 85% osób i obejmują kardiomiopatię przerostową (HCM), wrodzone wady serca (CHD), zaburzenia rytmu i/lub nadciśnienie. Choroby układu krążenia są główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności w pierwszych latach życia (Gelb, Roberts i Tartaglia, 2015; Lin i in., 2011). HCM występuje w ~60% przypadków, co stanowi 75% patologii układu sercowo-naczyniowego (Lin i in., 2011). Przerost może być asymetryczny/przegrodowy lub koncentryczny, z lewą komorą lub

zajęcie obu komór (Lin i in., 2011). Przebieg kliniczny różni się od rzadka, ciężka postać śmiertelna u noworodków, do typowej postaci łagodnej do umiarkowanej HCM obserwowany u większości (Burkitt-Wright i in., 2012; Lorenz i in., 2012). Chociaż nie zebrano jeszcze długoterminowych danych dotyczących historii naturalnej, obserwacja 146 pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 40 lat (tylko 13 osób w wieku > 18 lat) wskazuje, że u wielu z nich występowała przewlekła lub pro- znaczny przerost (37%), u jednej czwartej choroba była stabilna, a u części (14%) odnotowało poprawę lub nawet ustąpienie (Lin i in., 2011).

CHD stwierdza się u 45% osób (Lin i in., 2011). Pul- zwienie zastawki jednowarstwowej (PVS) jest najczęstszą CHD (15–20%) i może mu towarzyszyć podzastawkowa i nadzastawkowa choroba płuc zwięźlenie i dwukomorowa prawa komora. U większości pacjentów w przypadku PVS łagodna lub umiarkowana niedrożność nie wymaga interwencji. Ubytki przegrody międzyprzedsionkowej (ASD) są rzadkie (5–7%). Inne rzadkie wady obejmują ubytek przegrody międzykomorowej, nieprawidłowości zastawki mitralnej, pogrubienie lub zwięźlenie aorty, dwupłatkowa zastawka aortalna, koarktacja aorty, przetrwałego przewodu tętniczego i poszerzenia korzenia aorty. Coro- W próbkach z sekcji zwłok zgłaszano anomalie w tętnicach objawia się jako przedwczesna choroba wieńcowa i choroba włóknisto-mięśniowa wieńcowa dysplazja (Kerr i in., 2006; Lin i in., 2011).

Arytmie przedsionkowe są bardzo częste w CS, obserwowane u ponad 50% i zazwyczaj charakteryzują się częstoskurczami przedsionkowymi nienawracającymi (NRAT), ektopowy częstoskurcz przedsionkowy, wieloogniskowy lub chaotyczny częstoskurcz przedsionkowy (Levin i in., 2018; Lin i in., 2011). Często występują częstoskurcze przedsionkowe bez wchodzenia zdiagnozowano w pierwszym roku życia i u 70% pacjentów są one stabilne lub ustępują.

Zgłaszano występowanie późnych zaburzeń rytmu przedsionków, mianowicie migotania i trzepotania przedsionków, natomiast komorowe zaburzenia rytmu wydają się rzadkie.

Ze względu na dużą częstość występowania chorób układu krążenia, w przypadku rozpoznania CS wskazana jest pilna konsultacja kardiologiczna dziecięca. Ocena obejmuje echokardiografię (ECHO), elektrokardiografię (EKG) oraz ciągłą telemetrię lub monitorowanie metodą Holtera. HCM

i NRAT najczęściej ujawniają się w niemowlęctwie, dlatego częste badania kontrolne wskazane jest wykonanie lancy w pierwszych 2 latach życia. Ponowna ocena na początku dzieciństwo jest podyktowane nieprawidłowościami, z określonymi odstępami czasu według wieku, przy braku chorób układu krążenia (Tabela 1). Traktować-

Leczenie HCM obejmuje terapie medyczne mające na celu zmniejszenie częstości akcji serca i niedrożności odpływu krwi, zgodnie z opublikowanymi wytycznymi (Gersh i in., 2011).

Poważną niedrożność odpływu leczono przegradą miętkotnia. Konwencjonalne leczenie antyarytmiczne NRAT przez elektrofizjologa dziecięcego jest skuteczna u większości pacjentów

(Bradley, Fischbach, Law, Serwer i Dick 2nd., 2001; Salerno, Kertes, Friedman i Fenrich, 2004). Chirurgiczna korekcja CHD jest rzadko konieczne. Niewiele wiadomo na temat tego, czy HCM i inne

choroba mięśnia sercowego może rozwinąć się w starszym wieku. Wszystkie osoby z CS, nawet ci, którzy mieli wcześniej normalne ECHO lub przeszli

chirurgiczne leczenie choroby wieńcowej u małych dzieci powinno być poddawane okresowym badaniom ponowna ocena diakułki przez kardiologa. Nadciśnienie (Estep i wsp.,

2006; Lin i in., 2011) i nagła śmierć (prawdopodobnie sercowa) nie niezbyt często (Lin i in., 2011). Biorąc pod uwagę ryzyko nabytych i postępujących zaburzeń sercowo-naczyniowych, badania przesiewowe w kierunku HCM

ECHO i EKG, wczesna choroba wieńcowa, lipidopatia i nadciśnienie są uzasadnione przez całe życie (Gersh i in., 2011). Krótki i

długoterminowe wyniki operacji w CS nie są opisane, ale są wyższe

Należy wziąć pod uwagę śmiertelność chirurgiczną związaną z chorobami współistniejącymi.

6 | WYNIKI NEUROLOGICZNE

Objawy neurologiczne są częste i obejmują zmiany strukturalne i funkcjonalne nieprawidłowości. Wyniki strukturalnego ośrodkowego układu nerwowego obejmują wyniki bezwzględne lub względną makrocefalia, poszerzenie komór, stłoczenie w tylnej części komory

dół, który może być na tyle poważny, aby spełniać kryteria malformacji Chiari 1-

i rzadko malformacja Dandy'ego-Walkera (Delrue, Chateil, Arveiler i

Lacombe'a, 2003; Gripp, Hopkins, Doyle i Dobyns, 2010; Gripp i Lin,

2006; Gripp i Lin, 2012). Chociaż te ustalenia mogą być obecne na początku

niemowlęctwa, mogą się rozwijać. Stłoczenie w dole tylnym jest co najmniej widoczne

można przypisać hipoplazji tylnego dołu kostnego, pomimo prawidłowego tylnego

objętość mózgu (Calandrelli i in., 2015). Połączenie typowo infantylne

wzrost mózgu i prawdopodobnie przerost wywołany mutacją HRAS

predysponuje do zmniejszonej wielkości dołu mózdzku i zmienionego kształtu czaszki

przepuklina migdałków mózdzku, która w ciężkim przebiegu objawia się malformacją Chiari

1 (Calandrelli i in., 2015; Paquin, Hordo, Kaplan i Miller, 2009). Stłoczenie w dole tylnym i

przepuklina migdałkowa mózdzku-

przepływ przez otwór wielki może utrudniać przepływ płynu mózdkowo-rdzeniowego

przepływu, przyczyniając się do powiększenia komór i powstawania jamistości rdzenia.

Syringomyelia może powodować objawy obwodowego układu nerwowego, takie jak

jako osłabienie, ból lub nieprawidłowe czucie. Przewód uwiązany jest wygodniejszy

mon niż znajduje to odzwierciedlenie w literaturze i należy je podejrzewać we wszystkich

osób (Gripp i in., 2010). Obecnie nie jest jasne, czy postępująca malformacja Chiari I,

jamistość rdzenia lub spętany pępowina i ich neuro-

konsekwencje logiczne przyczyniają się do rozwoju skoliozy, rozwoju

dysplazja stawu biodrowego, napięte ścięgna kości piętowej oraz dłoń lub stopa

nieprawidłowości w położeniu. Napady drgawkowe występują ze zwiększoną częstością (Kerr

i in., 2006) i są traktowani jak w populacji ogólnej. Żadnego konkretnego

przeważa rodzaj lub wiek wystąpienia napadów. Ze względu na ryzyko wystąpienia hipoglikemii

hipoglikemia erynulinemiczna u małych niemowląt (Gripp i in., 2015) lub hipoglikemia

związana z niedoborem hormonu wzrostu u osób starszych (Gripp, Scott Jr., Nicholson i

Figuroa, 2000), nowe napady padaczkowe

powinno skłonić do oceny pod kątem hipoglikemii.

Leczenie neurologiczne w CS trwa przez całe życie, a skierowanie na neurologię jest

ważne w momencie rozpoznania (Tabela 1). Szereg badań klinicznych wymaga skupienia

na zaburzenia chodu, w tym chodzenie na palcach, odruchy ścięgna i inne

objawy powoli postępującej choroby rdzenia kręgowego. Kiedy Chiari I deformacja lub

jamistość rdzenia jest objawowa lub wykazuje znaczną progresję w badaniach obrazowych,

wskazana jest konsultacja neurochirurgiczna. Często prowadzi to do

dekompresja tylnego dołu, a czasami dekompresja powtórna (Gripp i in., 2010). W przypadku

obaw związanych z pępowiną należy wykonać obrazowanie dolnej części kręgosłupa

w chwili rozpoznania lub w wieku 1 roku. Ponieważ przewód uwiązany może

być trudne do zidentyfikowania z całą pewnością w badaniach obrazowych, wysoki wskaźnik

podejrzenia powinny pozostać, podobnie jak osoby z objawami

ponownie wyobrażony. Wstępne dane sugerują, że wiele osób z CS może mieć sześć kręgów

lędźwiowych i dlatego ważne jest, aby policzyć

poziomu kręgów od odcinka szyjnego w dół, aby odpowiednio to ustalić

poziom stożka.

7 | FUNKCJA NEUROKOGNITYCZNA

Niepełnosprawność intelektualna występuje u ~80% osób z CS (Axelrad

i in., 2009; Axelrad, Schwartz, Katzenstein, Hopkins i Gripp, 2011; Cesarini i in., 2009).

Większość mieści się w zakresie łagodnym do umiarkowanego,

przy czym mniej więcej co piąty wykazuje poważniejsze upośledzenie, a co piąty

10 pokazujące niską średnią do średniej wydajność. Płyn niewerbalny

rozumowanie jest siłą względną, przy czym około 20% osób upada

w niskim przedziale średnim, natomiast rozumowanie werbalne i wizualno-przestrzenne

umiejętności są obszarami względnej słabości. Wstępne dowody sugerują, że osoby z mutacją

zmiany sensu p.G13C mają lepsze funkcjonowanie poznawcze i adaptacyjne (Axelrad i in.,

2009, 2011; Gripp, Stabley i in., 2011).

Większość osób z CS wykazuje opóźnienie mowy/języka, z

pierwsze słowa zwykle pojawiają się między pierwszym a drugim rokiem

życia (Gripp, Stabley i in., 2011). Początek mowy często pokrywa się

z rozwiązaniem wczesnych problemów z karmieniem i tolerancją pokarmu doustnego

pasze (Gripp i Lin, 2012). Upośledzenie mowy/ruchu utrzymuje się (White i in., 2005), chociaż

większość osób jest w stanie mówić pełnymi zdaniami w wieku dorosłym (Hopkins i in., 2010),

a niektórym osobom udaje się nauczyć języka migowego (White i in., 2005).). Standaryzowane

oceny ujawniają ogólne umiejętności językowe

w stopniu lekkim do umiarkowanego niepełnosprawności (Axelrad i in., 2009;

Schwartz i in., 2013), choć funkcjonalne rozumienie języka

może być lepiej w znanym środowisku. Język ekspresyjny jest

zazwyczaj gorsze niż rozumienie języka, prawdopodobnie z powodu mowy i/lub trudności z artykulacją. Rozwój słownictwa może przyspieszyć zmniejsza się nieznacznie w okresie dojrzewania lub wczesnej dorosłości.

Neuropsychologiczna ocena uwagi jest trudna, ponieważ uczestnicy mieli trudności ze zrozumieniem wskazówek dotyczących zadań. Rodzic raport wskazuje na problemy z uwagą u około jednej trzeciej osób z CS (Alfieri i in., 2014), choć prawdopodobnie uwaga jest zaburzona mierzyć się z ogólnym rozwojem. Pamięć werbalna jest na ogół w stopniu łagodnym do umiarkowanego (Axelrad i in., 2009; Dileone i in., 2010; Schwartz i in., 2013). Dla odmiany werbalne pamięć rozpoznawania wydaje się być w dużej mierze oszczędzona i plasuje się na niskim poziomie średnim do średniego zakresu (Schwartz i in., 2013). Pamięć informacji narracyjnych pamięć jest lepiej rozwinięta niż pamięć o mniej ustrukturyzowanych informacjach takie jak listy słów. Pamięć wzrokowo-przestrzenna waha się od łagodnej do ciężka niepełnosprawność (Axelrad i in., 2009; Axelrad, Nicholson, Stabley, Sol-Kościół i Gripp, 2007; Dileone i in., 2010). Zdolności wzrokowo-motoryczne wydają się być względną słabością. Charakteryzują się deficytami motoryki małej u większości osób i są spotęgowane przez anomalie ułożenia dłoni i ograniczenia ruchu.

Zdolności akademickie są na ogół na poziomie wczesnoszkolnym. Na podstawie standardowych testów większość osób osiąga podstawowe słowo umiejętności czytania i ortografii od przedszkola do drugiej klasy poziomie, a niektórzy przechodzą do poziomu klas 4–6. Obliczenia matematyczne umiejętności zazwyczaj spadają na poziomie od przedszkola do klasy trzeciej. Czytanie kom-zrozumienie i stosowane umiejętności rozwiązywania problemów matematycznych są zwykle słabsze dobrze rozwinięte (Schwartz i in., 2013).

Zachowanie adaptacyjne jest na ogół współmierne do zachowania intelektualnego funkcjonowanie. Umiejętności społeczne są zwykle lepiej rozwinięte, natomiast praktyka umiejętności codziennego życia są zwykle słabsze, częściowo z powodu schorzeń ortopedycznych umiejętność. Kobiety mają zazwyczaj lepsze umiejętności społeczne i komunikacyjne, i umiarkowanie lepsze umiejętności życia codziennego. Większość osób z CS osiągnąć ograniczony stopień niezależności w wieku dorosłym, móc karmić, sprzątać i ubierać się przy minimalnej pomocy (White i in., 2005), a ponad połowa potrafi samodzielnie przeszukiwać Internet; Jednakże, większość nie jest w stanie wykonywać bardziej złożonych zadań, takich jak zarządzanie pieniądze (Hopkins i in., 2010).

Większość osób z CS wymaga specjalistycznego programowania w szkole, zazwyczaj w ramach stażu zajmującego się umiejętnościami życiowymi (Tabela 1). Dzieci w USA powinien otrzymać kompleksowy Indywidualizowany Plan Edukacji. Uczenie się można ułatwić poprzez osadzanie treści w narracji, np. maty, a wiedzę można najlepiej ocenić za pomocą mat wielokrotnego wyboru, które są preferowane w stosunku do pytań bardziej otwartych. Dzieci należy skierować na ocenę mowy/języka w celu zalecenia zaleceń dotyczących terapii logopedycznej i oceny technologii wspomagających w celu ustalenia, czy urządzenie wspomagające komunikację może okazać się pomocne. Korzystanie z pomocniczego urządzenia komunikacyjnego lub obrazu System komunikacji Exchange pomaga dzieciom w rozwoju niepełnosprawni komunikują się (Ganz, Davis, Lund, Goodwyn i Simpson, 2012). Dzieci z poważniejszymi problemami z mową można uczyć znaków język. W przypadku deficytów motorycznych należy skierować osobę do pracy terapię pedagogiczną i fizjoterapeutyczną, a w szkole orientację i mobilizację należy również zakończyć ocenę.

8 | SPOŁECZNE, EMOCJONALNE I FUNKCJA ZACHOWANIA

Niemowlęta i małe dzieci z CS zostały opisane jako charakterystyczne wycofane, drażliwy i nadwrażliwy na dotyk, co może być związane związane z podstawowymi powikłaniami żywieniowymi i medycznymi (Galéra i in., 2006; Gripp i in., 2010; Kawame i in., 2003). Wczesne różnice w karmieniu Zarówno nerwowość, jak i drażliwość zmniejszają się z czasem (White i in., 2005). Wiele dzieci w wieku poniżej 4 lat również wykazuje zwiększone objawy zaburzeń ze spektrum autyzmu (Adviento i in., 2014), chociaż jest to nie jest jasne, czy starsze dzieci mogą wyjść z objawów autystycznych (Schwartz i in., 2017; Young, Perati, Weiss i Rauen, 2018). W w późniejszym dzieciństwie i okresie dojrzewania umiejętności społeczne wyłaniają się jako krewne siłę, szczególnie wśród kobiet. Poszczególne osoby mają odrębną osobę – w miarę starzenia się, włączając w to ugodowość i poczucie humoru (Bizaoui, Gage, Brar, Rauen i Weiss, 2018) i są często opisywane jako towarzyski i przyjazny (Gripp i Lin, 2012).

Osoby z CS doświadczają zwiększonego wskaźnika internalizacji problemów, w tym lęku separacyjnego i lęku szkolnego (Axelrad i in., 2011; Galéra i in., 2006; Kawame i in., 2003). Te objawy tomy występują najczęściej u mężczyzn i osób z niższymi zdolnościami poznawczymi zdolności logiczne, co sugeruje, że szkoła jest dla nich stresująca. Lęk należy oceniać u dzieci w wieku szkolnym. Dzieci mogą odpowiedzieć również do interwencji rodzinnej w przypadku lęku, z naciskiem na terapia ekspozycyjna. Rodzice mogą również skorzystać ze wsparcia, ponieważ posiadają: dziecko z kompleksami medycznymi może być stresujące.

Około połowa osób wykazuje łagodne problemy z zachowaniem, takie jak chociaż napady złości i nieposłuszeństwo (Axelrad i in., 2009). w porównaniu z próbami normatywnymi występuje stosunkowo niewiele problemów z zachowaniem raportowano (Alfieri i in., 2014; Axelrad, Glidden, Nicholson i Gripp, 2004). W przypadku dorosłych CS rodzice zgłaszali, że jakość życia jest odwrotnie proporcjonalna z kwestiami medycznymi (Hopkins i in., 2010).

9 | WYNIKI ENDOKRYNOLOGICZNE

Do endokrynopatii częstych w CS zalicza się hiperinsulinizm noworodkowy, hipoglikemia, niedobór hormonu wzrostu (GH) i problemy z dojrzewanie. Noworodki i niemowlęta są obarczone wysokim ryzykiem hipoglikemii należy poddać się badaniem przesiewowym bezpośrednio po urodzeniu i w trakcie trwającego leczenia opieka nad dzieckiem w pierwszym roku. Poziom cukru we krwi powinien być niższy niż 70 mg/dl należy postępować zgodnie z zaleceniami Pediatric Endocrine Society dawek (Thornton i in., 2015) i poziom cukru we krwi równy lub mniejszy niż 50 mg/dL powinna mieć próbkę diagnostyczną (glukoza, GH, insulina, kortyzol, beta-hydroksymaślan) uzyskany wówczas w celu określenia etiologia niskiego poziomu cukru we krwi, aby pomóc w leczeniu. Hiperinsulinizm noworodkowy (Alexander i in., 2005; Sheffield i in., 2015), niedobór GH (Gregersen i Viljoen, 2004; Stein, Legault, Daneman, Weksberg i Hamilton, 2004) oraz zespół późnego porzucania wywołany gastrostomią fundoplikacja może powodować lub przyczyniać się do hipoglikemii (Kalabria, Gallagher, Simmons, Blinman i De León, 2011) z każdym wymaganiem specyficzne postępowanie medyczne. Niemowlęta i młode osoby często wysłane z niskim poziomem glukozy w surowicy z powodu niedoboru GH i objawów

obejmują omdlenia lub drgawki. Częstość występowania niedoboru GH, definiowanego na podstawie nieprawidłowego wyniku testu stymulacji hormonem wzrostu, może sięgać nawet 30% (Estep et in., 2006; Gripp et in., 2010; dane niepublikowane).

Opóźnione lub rozregulowane dojrzewanie może być spowodowane związkiem pomiędzy zapasami tkanki tłuszczowej a początkiem dojrzewania płciowego. Indywidualnie Pacjenci z CS zazwyczaj mają niską masę tkanki tłuszczowej i opóźnione dojrzewanie (White et in., 2005). Aktualne wytyczne pediatrycznego towarzystwa endokrynologicznego Twierdzą, że u kobiet nie rozwijają się drugorzędne cechy płciowe do 14. roku życia i u mężczyzn, u których nie rozwinęły się drugorzędne cechy płciowe do 15. roku życia, należy zbadać pod kątem przyczyn hipogonadyzmu, takich jak jak niedobór gonadotropin lub niewydolność gonad. Opisano także przedwczesne dojrzewanie (Kerr et in., 2006). Jego etiologia powinna być zróżnicowana pomiędzy wczesnym wzrostem centralnego sygnału dojrzewania (wczesne gonado-wzrost poziomu tropiny) lub autonomiczna funkcja gonad wytwarzających steroidy płciowe lub inny nowotwór. Występowały różne nowotwory wytwarzające hormony, takie jak ogniskowy hiperinsulinizm (Dickson et in., 2004; Gripp et in., 2016) i gruczolak przytarczyc (Cakir, Arici, Tacoy i Karayalcin, 2004).

Ocena niedoboru GH obejmuje pomiar poziomu insulिनowego czynnika wzrostu (IGF), a następnie test stymulacji GH (Tabela 1).

Po rozpoznaniu niedoboru GH, ale przed leczeniem

z GH, należy przeprowadzić dokładną ocenę kardiologiczną.

Pacjentów należy monitorować co 6 miesięcy przez pierwszy rok stosowania GH zastępuje rozwój kardiomiopatii przerostowej. Indywidualnie-

Pacjenci leczeni GH powinni postępować zgodnie z istniejącymi wytycznymi dotyczącymi nadzoru nad mięśniakomięśakiem prądkowokomórkowym (Gripp et in., 2002), ponieważ hormon wzrostu jest mitogen, który może wpływać na tempo wzrostu komórek nowotworowych. Cel substytucji GH jest zapobieganie epizodom hipoglikemii i anegdotycznie zgłaszano wzrost napięcia i siły mięśni, a nie zwiększony wzrost wysokości. Brak jest systematycznie uzyskiwanych danych dotyczących wyników dostępne w celu udokumentowania korzyści z zastąpienia GH.

Leczenie hiperinsulinizmu we wczesnym okresie życia może obejmować diazoksyd i ścisłe monitorowanie stanu serca. Odpowiednie zarządzanie w okresie dojrzewania Problemy zależą od wzrostu i wieku kostnego pacjenta oraz od inicjacji Zastąpienie sterydów płciowych można odłożyć w celu zwiększenia ostatecznego wzrostu. U pacjentów z chorobą opóźnioną należy zbadać gęstość mineralną kości w okresie dojrzewania i jeśli jest niski, można go leczyć wapniem, witaminą D i sterydami płciowymi substytut lub bisfosfoniany. Hormon uwalniający gonadotropinę ago-Nists mogą być stosowane w przypadku centralnych przyczyn przedwczesnego dojrzewania, a guzy mogą wymagać wycięcia.

10 | WYNIKI GASTROENTEROLOGICZNE

Poważne problemy z karmieniem i brak rozwoju są zjawiskiem niemal powszechnym małe dzieci z CS. Trudności w karmieniu obejmują ssanie i zaburzenia połykania, ciężki refluks żołądkowo-przełykowy i niechęć do jamy ustnej. Słabe zaburzenia ssania i połykania pochodzą od płodu okres i trwać do dzieciństwa. Czynniki sprzyjające to m.in. roglossia i nadwrażliwość jamy ustnej. Choroba refluksowa przełyku (GERD) objawiająca się intensywnymi wymiotami, drażliwością i zaburzeniami snu jest chorobą refluksową przełyku. częsty i upośledzający problem (Kawame et in., 2003; Leoni et in., 2016). Przyczynia się do tego połączenie GERD i trudności w połykaniu brak przyrostu masy ciała i powikłań ze strony układu oddechowego, takich jak zadławienie i

zachłystowe zapalenie płuc. Niechęć do orania może być wywołana negatywnymi bodźcami, takimi jak zakrzuszenie się, wymioty, założenie sondy nosowo-żołądkowej lub uczucie senności. sory trudności z integracją. Zły stan ogólny z sercem i Mogą wystąpić objawy płucne CS, jak również uogólniona hipotonia przyczyniają się do złego spożycia doustnego (Digilio et in., 2008; Lo et in., 2008; Myers et in., 2014). Zwężenie odźwiernika jest stosunkowo częste (5/58 cala). Gripp et in., 2008; 1/3 w Digilio et in., 2008) i należy je wziąć pod uwagę u niemowląt w wieku 2-4 miesięcy z postępującymi wymiotami. U poszczególnych osób mogą wystąpić zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego z pseudo-jelitowymi niedrożnością i przewlekłe zaparcia.

Pomimo intensywnej terapii i dodatkowego karmienia, niemowlęta mogą mają charakterystyczny wygląd niedożywienia, co może maskować objawy charakterystyczne cechy dysmorficzne, przez co wymykają się klinicznemu rozpoznaniu syndrom (Chiu et in., 2016; Zampino et in., 2007). Generalnie różnice w karmieniu Z biegiem czasu objawy te maleją, a większość dzieci w międzyczasie karmi się doustnie wiek 2-4 lata. Co ciekawe, pierwsze akceptowalne smaki są często ostre i mocne (Gripp et Lin, 2006). Większość nastolatków i dorosłych je samodzielnie (Abe et in., 2012; Hopkins et in., 2009; White et in., 2005). w indy-u osobników z mutacją HRAS p.G13C mogą wystąpić problemy z karmieniem łagodniejsze i krótkotrwałe (Gripp, Stabley et in., 2011).

Leczenie trudności w karmieniu jest złożone i wymaga: wielodyscyplinarny zespół składający się z pediatry, gastroenterologa, dietetyk i terapeuta żywienia (tab. 1). Konserwatywne środki, takie jak pozycjonowanie, hipoaergiczna lub zagęszczona formuła, dieta mieszana oraz częste lub ciągłe karmienie, przynoszą ograniczony sukces. Leczenie z inhibitory pompy protonowej mogą być przydatne. Powinny być środki prokinetyczne należy rozważyć w przypadku podejrzenia zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego. Jednakże, leki te mogą mieć poważne działania niepożądane, które mogą prowadzić do niemiarowości. Badania połykania, w tym endoskopia elastyczna i dodatkowe obrazowanie przewodu pokarmowego jest często wskazane w ocenie i leczeniu dysfagii, refluksu żołądkowo-przełykowego i chorób płuc dążenie. Większość niemowląt wymaga założenia zgłębnika nosowo-żołądkowego lub przeszukanej gastrostomii (Leoni et in., 2016). Umieszczenie żołądka lub dwunastnicy może być konieczna rurka żołądkowo-czwca, jejunostomia lub fundoplikacja z powodu ciężkiego refluksu lub upośledzonej motoryki żołądka (Lightdale i Gremse, 2013). Choroba refluksowa o początku w wieku dorosłym może być związana z malformacją Chiariego (Hopkins et in., 2010; White et in., 2005). Ponieważ wymioty są uznanym objawem malformacji Chiariego, GERD występuje również u osób starszych wymaga oceny neurologicznej i ewentualnie rezonansu magnetycznego mózgu. Osoby z CS mają zwiększony spoczynkowy wydatek energetyczny (Leoni et in., 2016) mierzone metodą kalorymetrii pośredniej, prawdopodobnie odzwierciedlające zwiększone podstawowy metabolizm komórkowy i pomimo tego przyczynia się do niepowodzenia w rozwoju normalne lub wysokie dzienne spożycie kalorii (Leoni et in., 2016). Opublikowano normatywne wykresy wzrostu pacjentów z CS objętych opieką medyczną (Sammon et in., 2012).

11 | ODDECHOWE I WYNIKI OTOLARYNGOLOGICZNE

Złożone choroby współistniejące płuc i dróg oddechowych występują w znaczącym stopniu Niewielki odsetek noworodków i niemowląt z CS (Gomez-Ospina et in., 2016; Myers et in., 2014), są częstsze i mają większy przebieg

niż w populacji ogólnej, nawet biorąc pod uwagę wcześniactwo.

Nieprawidłowości górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nieprawidłowości w obrębie układu oddechowego występuje mięsz płuca, taki jak przewlekła choroba płuca. W niemowlęctwie i wczesne dzieciństwo, zbędna tkanka nosa, względna makroglozja, laryngomalacja, zapadnięcie się ściany gardła dolnego lub nieswoiste drogi oddechowe niedrożność może wymagać wszczęcia epiglottoplastyki lub tracheostomii. Anegdotycznie, produkcja śluzu jest zwiększona i może nasilać reakcje problemy żywieniowe spowodowane hipotonią i zaburzeniami połykania, ograniczającymi usuwanie śluzu z dróg oddechowych. Przyczyną może być deformacja Chiari I dysfagia i centralny bezdech senny. Tracheobronchomalacja, przewlekła choroby płuca u niemowląt i częste infekcje dróg oddechowych poprawiać się wraz ze wzrostem i rozwojem związanym z wiekiem. Inne problemy może wystąpić, łącznie z przerostem migdałka gardłowego i migdałków. brodawka nosowa-mata są powszechne u osób starszych i mogą wymagać usunięcia. Obturacyjny lub centralny bezdech senny (Della Marca i in., 2006), trwające uszkodzenie mięszu płuca lub rozwój choroby krążeniowo-oddechowej wymagają wczesnego rozpoznania i leczenia (Gomez-Ospina i in., 2016).

Ocena i leczenie płuca są kwestią indywidualną, ale typowe badania mogą obejmować obrazowanie klatki piersiowej i dróg oddechowych, laryngoskopię i bronchoskopię elastyczną (dynamiczną) i sztywną (statyczną) oraz polisomnografia (tab. 1). Obrazowanie klatki piersiowej i dróg oddechowych może zapewnić ocenę badanie mięszu płuca i ocenę pod kątem zwężenia dróg oddechowych lub tracheobronchomalacja. Endoskopia dróg oddechowych potwierdzi obecność lub brak określonego, utrwalonego uszkodzenia dróg oddechowych, takiego jak zwężenie podgłośniowe, lub dynamiczny problem górnych lub dolnych dróg oddechowych, taki jak drogi oddechowe malacja. Polisomnografia pozwoli ocenić kontrolę oddechu i kon-ustabilizować obecność lub brak zaburzeń oddychania podczas snu. Dodatkowy obrazowanie może obejmować tomografię komputerową, aby zapewnić bardziej szczegółową ocenę bardziej szczegółowy obraz mięszu płuca i kontrastem dożylnym ocena przepływu krwi w płucach. Pomoc w zaplanowaniu znieczulenia-odgrywa ważną rolę konsultanta pulmonologicznego. Preferowane jest podejście oparte na współpracy, multidyscyplinarne i obejmujące wiedzę specjalistyczną oraz umiejętności pulmonologa i otolaryngologa. Ocena potencjału interakcje krążeniowo-oddechowe, zwłaszcza u pacjentów z wadami wrodzonymi choroby serca oraz zapewnienie bezpiecznego i skutecznego żywienia i żywienia plan może wymagać wkładu kardiologii, gastroenterologii, logopeda i specjalista ds. żywienia.

12 | BADANIA STOMATOLOGICZNE I USTNE

Problemy stomatologiczne i ustne w CS są prawdopodobnie najpoważniejsze ze wszystkich RASopatie. Osoby z CS mają nawyki związane z jamą ustną, w tym wysunięcie języka, otwarta postawa ust i nadmierne zęby zgrzytanie/bruksizm, skutkujące zgryzem otwartym przednim i tylnym zgryz krzyżowy (Goodwin i in., 2014). U poszczególnych osób znacznie wzrosła częstość występowania wad zgryzu klasy III (37%), przy czym pierwszy ząb trzonowy żuchwy jest umiejscowiony z tyłu w stosunku do pierwszego zęba trzonowego żuchwy (Goodwin, Oberoi i in., 2014). Większość ma wąskie, wysokie podniebienie łukowate ze zgrubieniem tylnej części szczęki i przedni wyrostek zębodołowy żuchwy. Mogą wystąpić wady zgryzu i problemy z podniebieniem przyczyniają się do obturacyjnego bezdechu sennego. Przerost dziąseł jest częstym zjawiskiem pon. (Hart i in., 2002). Większość (93%) ma opóźniony rozwój zębów

z opóźnionym wybuchem. Zwykle nie wykazują zwiększonego stłoczenia zębów, hipodoncji, zębów nadliczbowych ani nieprawidłowej morfologii zębów. Rzadko zgłaszano mikrodoncję (Takahashi i Ohashi, 2013). Prawie wszystkie osoby z CS mają wadę szkliva

charakteryzuje się demineralizowanymi, białymi zmianami ogniskowymi i prążkowanymi, wskutek patologicznego zużycia na skutek zwiększonej podatności na ścieranie i próchnicy (Goodwin i in., 2014; Goodwin, Oberoi i in., 2014).

Zarządzanie medyczne obejmuje regularne badania stomatologiczne u lekarza ogólnego lub dentysta dziecięcy (tab. 1). Nierzadko zdarza się, że osoby z CS wymagają znieczulenia podczas wizyt dentystycznych. Szczególną uwagę należy zwrócić na higienę jamy ustnej ważne, ponieważ przerost dziąseł utrudnia czyszczenie i hipoplazja szkliva zwiększa podatność na próchnicę. Zwiększony fluor leczenie może zmniejszyć próchnicę. Na bruksizm – niestandardowy ochraniacz na usta może być rozważone. Wytyczne wyprzedzające powinny uwzględnić możliwości opóźniony rozwój i wyrzynanie się zębów. Wczesne skierowanie do zaleca się wizytę u ortodonta, szczególnie w przypadku wad zgryzu klasy III.

13 | WYNIKI UKŁADU MIĘŚNIOWO-SZKIELETOWEGO

Zmiany w układzie mięśniowo-szkieletowym są częste i obejmują skoliozę, kłatkę piersiową anomalie, osteopenia/osteoporoza, dysplazja/podwichnięcie stawu biodrowego, zawroty głowy kości skokowej, napięte ścięgna Achillesa, przykurcze dużych i małych stawów, skrzywienie łokciowe nadgarstków, hipotonia, wiotkość stawów i osłabienie mięśni (Detweiler, Thacker, Hopkins, Conway i Gripp, 2013; Reinker, Stevenson i Tsung, 2011; Stevenson i Yang, 2011; Yassir, Grottkau i Goldberg, 2003). Zmniejszona gęstość mineralna kości opisywano w przypadku wielu RASopatii i jest częste w CS (Detweiler i in., 2013; Leoni i in., 2014; Stevenson i in., 2011; White i in., 2005). Może występować osteopenia i mogą występować pojedyncze osoby być objawowe (White i in., 2005). Jednakże wpływ złamań spowodowanych osteoporozą w CS nie został dobrze wyjaśniony.

Niedobór witaminy D został udokumentowany w grupach europejskich (Leoni i in., 2014).

Skoliozę i kifozę odnotowano u 17–63% dzieci osoby z CS (Detweiler i in., 2013; Reinker i in., 2011; Stevenson i Yang, 2011; Yassir i in., 2003). Skolioza może być ciężka i postępowe. Nieprawidłowości klatki piersiowej są częste (6–30%), ale rzadko wymagają interwencji (Detweiler i in., 2013; Yassir i in., 2003). Można zaobserwować odwrócenie prawidłowego strzałkowego profilu kręgosłupa z lordozą piersiową i kifożą lędźwiową (Detweiler i in., 2013).

Dysplazja stawu biodrowego dotyka 17–45% i można ją zaobserwować we wczesnym niemowlęctwie lub w dzieciństwie i okresie dojrzewania (Detweiler i in., 2013; Yassir i in., 2013). 2003). Przypuszcza się, że na początku dysplazja stawu biodrowego jest zwykle obustronna i prawdopodobnie w wyniku hipotonii i wiotkości więzadeł. Dysplazja stawu biodrowego mogą zostać zidentyfikowane podczas rutynowych badań przesiewowych i powinny skłonić do skierowania do ortopedy. Późna dysplazja stawu biodrowego w dzieciństwie/dorastaniu prawie zawsze jednostronny i jest słabo poznanym zjawiskiem w CS (Detweiler i in., 2013). U tych osób może wystąpić pogorszenie chodu, ból bioder lub różnicę w długości kończyn. Rekonstrukcja chirurgiczna jest często potrzebne i mogą stanowić wyzwanie. Mogą wystąpić przykurcze zgięcia stawu biodrowego obserwowano bez współistniejącej dysplazji stawu biodrowego (Detweiler i in., 2013; Yassir i in., 2003).

Kończyny są często opisywane jako cienkie i pozbawione muskulatury. Nieprawidłowości w biopsjach mięśni sugerują ukrytą miopatię (Tidyman, Lee i Rauen, 2011; van der Burgt i in., 2007) z biochemią in vitro badania całe wykazujące, że mutacje CS rozregulowują układ kostny miogeneza, dostarczając dalszych dowodów na to, że mają je osoby z CS wrodzona miopatia (Tidyman i in., 2011). Prawie trzy czwarte u pacjenta występują przykurcze ścięgna Achillesa, które zwykle objawiają się chodzeniem na palcach, (Detweiler i in., 2013; Yassir i in., 2003). Wrodzona pionowa kość skokowa (17–28% osobników) stwierdza się zaraz po urodzeniu lub wkrótce po nim. Inna stopa występują deformacje typu końsko-kostny (2%) lub pes plaski (53%). Mogą wystąpić postępujące jednostronne nieprawidłowości stóp, szczególnie w dzieciństwie wskazują na uwiązany przewód i należy je odpowiednio zbadać. Przykurcze barku i łokcia występują u 65% i 55% osób, odpowiednio (Detweiler i in., 2013). Oprócz kontroli zgięcia łokcia traktacji, może występować skrzywienie łokciowe w nadgarstku (63%). Promieniowy może wystąpić podwichnięcie głowy lub zwicnięcie w łokciu. Nadgarstek-dłoń deformacje są charakterystyczne i obejmują krótkie, szerokie, nadmiernie rozciągliwe cyfry oraz odchylenie łokciowe. Osłabienie uścisku dłoni jest powszechne i może jednak częściowo wynikać z ułożenia dłoni i nadgarstka W przypadku innych rasopatii zgłaszano wewnętrzne osłabienie mięśni (Stevenson i in., 2012).

Skierowanie do ortopedii i fizjoterapii na minimum podstawowe Ocena linii jest wskazana u wszystkich osób z CS (Tabela 1). Radio- Wykresy mają charakter diagnostyczny w kierunku dysplazji stawu biodrowego i w takich przypadkach odsyłają do lekarza wskazana jest ortopedia, ponieważ istnieje duże prawdopodobieństwo konieczności leczenia chirurgicznego interwencja. Podczas każdej wizyty lekarskiej należy ocenić poszczególnych pacjentów skoliozę za pomocą testu zgięcia do przodu Adama (Adams, 1865). Skierowanie do ortopedia w razie potrzeby w celu odpowiedniego leczenia skoliozy. W Ogólnie rzecz biorąc, u osób z skoliozą można zaobserwować szybki postęp skoliozy zajęcia centralnego układu nerwowego. Biorąc pod uwagę centralny układ nerwowy takie objawy jak malformacja Chiari I, jamistość rdzenia i spętany pępowina są częste, należy rozważyć wykonanie rezonansu magnetycznego całego kręgosłupa w indywidualnych przypadkach u pacjentów ze skoliozą, szczególnie przy szybkim postępie.

W przypadku wystąpienia złamań należy wykonać absorpcjometrię rentgenowską o podwójnej energii. stronne, ale należy wziąć pod uwagę niski wzrost osób z CS przy interpretacji wyników. Może być suplementacja witaminą D potrzebne do utrzymania odpowiedniego stężenia 25-hydroksywitminy D w surowicy cja. Ortopeda będzie pomocny w ocenie częstego stawu nieprawidłowości. Leczenie napięcia ścięgna Achillesa jest często leczeniem skojarzonym naród fizjoterapii i szynowania, chociaż zastrzyki z toksyny zatrutej jadem kiełbasianym Próbowano tego anegdotycznie. Jeśli tak jest, może być konieczna operacja opornych na te terapie. Nawrót napięcia ścięgna Achillesa mogą być widoczne i mogą wymagać powtórnej operacji. W przypadku przykurczów stawów, zachęcanie do prawidłowej postawy i rozciągania, a także ćwiczeń nad głową więzi mogą być korzystne. Może to być terapia zajęciowa i fizjoterapia potrzebne do rozciągania i usztywniania już od najmłodszych lat.

14 | WYNIKI PŁACINO-MOCNICZNE

W okresie prenatalnym wady nerek występują u aż 83% płodów z CS obejmują echogenne nerki, a także poszerzenie miedniczki nerkowej i pielektazę (Lorenz i in., 2012; Myers i in., 2014). Udokumentowana nerka poporodowa

anomalie obejmują nerki echogeniczne, nerki ektopowe, nerki powiększone, poszerzenie miedniczki nerkowej/pyelektaza/wodonercze oraz anomalie układu zbiorczego nerek (Dickson i in., 2004; Digilio i in., 2008; Gripp i in., 2012; Lin i in., 2009; Lo i in., 2008; Lorenz i in., 2012). Kamienie nerkowe mogą występować u dzieci i dorosłych (Assadi i in., 1999; Gripp, Stabley i in., 2006; Sol-Church i in., 2009) oraz udokumentowano obecność kamienia w pęcherzu moczowym (Assadi i in., 1999). Dodatkowe anomalie układu moczowo-płciowego obejmują wnętrostwo, as obserwowane w innych RASopatiach, wodniaku, przepuklinie pachwinowej, hipoplastyce wargi sromowe lub wydatne wargi sromowe mniejsze (Cakir i in., 2004; Digilio i in., 2008; Gripp, Stabley i in., 2011; Hennekama, 2003; Smith i in., 2009) oraz załącznik Dotykowe raporty dotyczące uchyłków pęcherza moczowego. Brodawczaki pęcherza i przejściowe rak komórkowy pęcherza moczowego może rozwijać się od późnego dzieciństwa do dorosłości, zalecenia dotyczące badań przesiewowych znajdują się w części Hematologia/Onkologia. Nerki W momencie rozpoznania należy rozważyć wykonanie badania USG i odpowiednią obserwację w razie potrzeby z urologią (tab. 1).

15 | WYNIKI Okulistyczne

Większość osób z CS ma zmiany w oku i problemy ze wzrokiem zezem, oczopląsem i wadami refrakcji, takimi jak krótkowzroczność, nadwzroczność i astygmatyzm (Estep i in., 2006; Gripp, Lin i in., 2006). W W badaniu przekrojowym większość potrzebowała soczewek korekcyjnych ze względu na refrakcję błędy, najczęściej krótkowzroczność (Shankar i Rauen, 2009). Więcej niż 50% miało zez, brak percepcji głębi i zmniejszoną ostrość wzroku. W wielu przypadkach zgłaszano światłowstręt związany z unikaniem jasnego światła słonecznego jednostek. U wielu osób występuje opadanie powiek, które ma głowę kompensacyjną pozowanie. Wiele osób poddaje się operacji korekcji zezu we wczesnym niemowlęctwie lub wczesnym dzieciństwie, przy czym egzotropia jest częstsza. Oczopląs występował u osób bez nerwu wzrokowego lub siatkówki problemów i może zanikać wraz z wiekiem. Amblyopia jest częstym objawem (Shankar i Rauen, 2009). Dwie osoby miały stożek rogówki (Costello, 1996; Gripp i Demmer 2013). Wyniki odcinka tylnego obejmują wzrok zmiany w nerwach, od hipoplastycznych dysków optycznych po małe, ale normalne pojawiające się dyski optyczne, pochylone i nieregularne krawędzie dysków optycznych oraz ich obwód pigmentacja brodawkowata i atrofia. Dystrofia siatkówki wystąpiła u dwóch osób jednostek (Pierpont, Richards, Engel, Mendelsohn i Summers, 2017). Leczenie problemów ocznych w CS jest procesem trwającym całe życie i należy rozpocząć je wcześniej aby zapobiec utracie wzroku i niedowidzeniu (Tabela 1). Błędy refrakcji i niektóre zez leczy się soczewkami korekcyjnymi, a opadanie powiek i zez może wymagać operacji. W przypadku stwierdzenia problemów z nerwem wzrokowym należy wykonać MRI mózgu zalecane i niewyjaśnione pogorszenie widzenia może wymagać elektro-retinogram w celu oceny dystrofii siatkówki. Okulistyka dziecięca Ocenę należy rozpocząć w momencie urodzenia lub w momencie postawienia diagnozy i kontynuacji leczenia. przez pierwsze 2 lata życia co 6 miesięcy niż co roku lub zgodnie z zaleceniami zalecone przez okulistę.

16 | HEMATOLOGIA I ONKOLOGIA WYNIKI

U dzieci i dorosłych z CS występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, głównie mięśniakomięsaka prądkowankomórkowego we wczesnym dzieciństwie, raka pęcherza moczowego w okresie dojrzewania i wczesnej dorosłości oraz nerwiaka niedojrzałego

(Flores-Nava, Canun-Serrano, Moysen-Ramirez, Parraguirre-Martinez i Escobedo-Chavez, 2000; Franceschini i in., 1999; Gripp i in., 2002; Kerr i in., 1998; Moroni i in., 2000; Sigaudy i in., 2000; Urakami i in., 2002). Z przeglądu 268 opublikowanych przypadków wynika, że ryzyko skumulowane na raka w wieku 20 lat wynosił 15% (Kratz, Rapisuwon, Reed, Hasle i Rosesnberga, 2011). Zgłoszono mięsak prążkowanokomórkowy 19 pacjentów (7%), rak pęcherza moczowego u 4 (1%), a nerwiak niedojrzały u 5 (1%). Maksymalne ryzyko wystąpienia mięsaka prążkowanokomórkowego zarodkowego występuje do 6. roku życia (Gripp i in., 2002), a większość nowotworów rozwija się w jamie brzusznej lub miednicy (Robbins i in., 2016). Wysokie dzieciństwo ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego zostało potwierdzone w badaniu populacyjnym przeprowadzonym w dzieci do 14 roku życia w Niemczech, które wykazały standardowy współczynnik zapadalności wyniósł 42,4 (5,1–153,2; Kratz i in., 2011).

W tej chwili nie zostało jednoznacznie określone, czy jest to nowotwór złośliwy ryzyko różni się w zależności od mutacji podstawowej. Biorąc pod uwagę, że 80% osób z CS ma HRAS p.G12S, ta mutacja zmiany sensu dominuje również u pacjentów z nowotworem złośliwym. Oprócz nowotworów, wiele zgłaszano zmiany łagodne, w tym ganglioneuroblastoma, nabłoniak zwapniony szyi i torbiele nabłonkowe przyjąjowozowe, nerwiak słuchowy i polip żołądka (Di Rocco i Doder, 2003; Martina i Jonesa, 1991; Suri i Garrett, 1998; Zampino i in., 1993). W dorośli, gruczolakowłókniki piersi, brodawczak wewnątrzprzewodowy, przytarczycy Donoszono o brodawczaku i brodawczaku splotu naczyniówkowego (White i in., 2005).

Jak można było się spodziewać w przypadku tak rzadkiej choroby, nie ma na nią dowodów na których można oprzeć protokół badań przesiewowych pod kątem wpływu na śmiertelność i zachorowalność. Na podstawie zaleceń literaturowych, badania fizykalnego Naród plus USG jamy brzusznej i miednicy są sugerowane co 3 miesiące do wieku 8–10 lat i coroczne badanie moczu od wieku 10 (Tabela 1; Gripp i in., 2002; Villani i in., 2017). Badania przesiewowe w kierunku nerwiaka zarodkowego były skomplikowane ze względu na wykazanie nieprawidłowości katecholaminy w moczu przy braku nerwiaka niedojrzałego u pacjentów z CS; w rezultacie nie jest to już zalecane (Bowron, Scott, Brewer i Weir, 2005). Chociaż nowotwory złośliwe mają bardzo wysoki poziom ryzyko względne w CS zostało dobrze zdefiniowane, jak opisano powyżej, pozostaje takie samo nie jest jasne, czy istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia innych nowotworów złośliwych, ale w przypadku: niższe ryzyko względne, jak widać w przypadku NF1 (Narrod, Stiller i Lenoir, 1991).

17 | WYNIKI DERMATOLOGICZNE

Cechy dermatologiczne w CS są charakterystyczne, a kilka z nich jest unikalnych do CS'a. Zdecydowana większość osób z CS ma kręcone włosy (95,7%) z łysieniem czołowo-skroniowym (30,4%; Siegel, Mann, Krol i Rauen, 2012). Włosy są zazwyczaj rzadkie, łamliwe i wolno rosną. Natomiast paznokcie u rąk i nóg rosną szybko. Paznokcie raczej tak kruche i cienkie. Pełne, grube brwi są częstą cechą (47,8%) odróżniającą CS od osób z CFC, które mają cienkie, rzadkie brwi. Zespół luźnych włosów anagenowych zgłaszano u: podzbiór osób z HRAS p.G13C (Gripp, Stably i in., 2011) a niektóre miały bardzo długie rzęsy, które wymagały regularnego przycinania.

Brodawki często zaczynają rozwijać się na blaszce nosowej i przedniej nozdrza, pojawiające się od niemowlęctwa do wczesnej dorosłości, występujące w

71,7% osób. Inne lokalizacje obejmują twarz, zraziki uszne i okolica krocza. Brodawczaki są zwykle miękkie, cieliste i małe, często osiągają jedynie 3–4 mm wielkości (Siegel i in., 2012). Hiperkeratoza rozwija się w obszarach nacisku na dłońiach i podeszwach. Ta dłoniowo-podeszwowa U nastolatków rogowacenie skóry staje się znaczące i objawowe lat u około trzech czwartych pacjentów. Dłonie i podeszwy charakteryzują się głębokimi zmarszczkami i luźną, pomarszczoną lub zbędną skórą. Często zdarza się, że pacjenci mają ciemniejszy kolor skóry w porównaniu do członków rodziny. Większość doświadcza nietolerancji ciepła, nadmiernego pocenia się i nietypowego zapachu ciała (Morice-Picard i in., 2013; Siegel i in., 2012). Odnotowano kilka przypadków ciężkiej postaci uogólnionej cutis laxa w okresie niemowlęcym, który z czasem ulegał poprawie (Girisha, Lewis, Phadke i Kutsche, 2010). Acanthosis nigricans, gruba, hiperpigmentowana, aksamitna skóra na grzbiecie szyi, pod pachami i rzadziej ręce grzbietowe odnotowano u około jednej trzeciej. Wiek, w którym ujawnia się rogowacenie ciemne, może wahać się od wczesnego dzieciństwa przez okres dojrzewania.

Ważne jest regularne badanie przez dermatologa dziecięcego monitoruj zmiany dermatologiczne, głównie brodawczaki i dłonie i stopy rogowacenie skóry, które może wymagać leczenia (tab. 1). Brodawka twarzowa-łomy i rogowacenie dłoniowo-podeszwowe mogą mieć negatywny wpływ jakości życia z powodu stygmatyzacji, bólu i upośledzenia funkcjonalnego. Nie ma zatwierdzonych przez FDA metod leczenia brodawczaków i rogowacenia dłoniowo-podeszwowego. Zabiegi stosowane w przypadku brodawczaków obejmują wycięcie cięcia, krioterapię, kauteryzację i krem z imikwimodem; Jak- zazwyczaj przynoszą one jedynie tymczasowe korzyści, a zmiany chorobowe występują częściej często się powtarzają. Rogowacenie dłoniowo-podeszwowe leczy się miejscowo tazaroten, krem mocznikowy i peeling fizyczny. Opisano jeden opis przypadku poprawa rogowacenia ciemnego po leczeniu izotretynoiną trądzik guzowaty (Sriboonnark, Aurora, Falto-Aizpurua, Choudhary i Connelly, 2015).

Osoby z CS mają wysoki wskaźnik wrażliwej skóry i egzemy toczne zapalenie skóry. Może to powodować swędzenie i dyskomfort. Egzema powinna należyć leczyć, stosując pielęgnację skóry wrażliwej. Stosowanie produktów bezzapachowych (w tym mydło, krem nawilżający i detergent do prania) jest korzystne aby zapobiec podrażnieniu skóry. Gęste kremy i maści nawilżające są bardziej skuteczne jako emolienty niż płyny. W niektórych przypadkach przepisane konieczne jest miejscowe stosowanie sterydów. Ważna jest ochrona przed słońcem, w tym noszenie nakrycia głowy, odzieży chroniącej przed słońcem, okularów przeciwsłonecznych i kremów z filtrem przeciwsłonecznym. Na zewnątrz należy nakładać krem przeciwsłoneczny co 2 godziny, szczególnie jeśli pływanie lub pocenie się.

18 | PROBLEMY DOROSŁOŚCI

Istnieje bardzo niewiele literatury opisującej specyficzne problemy zdrowotne dorośli z CS. W dwóch badaniach opisano problemy zdrowotne u 22 osób dorosłych (16 lat i więcej) z CS (Abe i in., 2012; White i in., 2005). Spośród nich 15 (68%) miało patologię układu sercowo-naczyniowego, a osiem osób miało izolowaną kardiomiopatia, pięć osób miało kardiomiopatię i arytmia, u jednego pacjenta wystąpiło wypadanie i niedomykalność zastawki mitralnej, u jednego pacjenta wystąpiła niedomykalność zastawki płucnej i trójdzielnej. Porównując tę grupę 22 osób do przekroju poprzecznego

kohorta osób z CS w każdym wieku (61 osób, średni wiek 12 lat, 13 powyżej 18 roku życia) częstość występowania kardiomiopatii wynosi stała (~65%), podczas gdy arytmia wydaje się być powszechna u młodych kohorta ger (Abe i in., 2012; Levin i in., 2018; Lin i in., 2011; White i in., 2005). Wiek, w którym wystąpiły problemy kardiologiczne i długoterminowa obserwacja kardiomiopatii, są w dużej mierze zaniżone. Tylko cztery z 22 osoby dorosłe, o których mowa wcześniej, były w wieku, w którym wystąpiła kardiomiopatia dostarczono dwóch osób, według doniesień zdiagnozowanych jako osoby dorosłe, w wieku 16 lat i Odpowiednio 26 lat (Abe i in., 2012; White i in., 2005). Dorosły-początek GERD odnotowano u czterech z 17 dorosłych (White i in., 2005). u trzech z nich zdiagnozowano później wadę Chiari I. Chwila GERD jest częstym problemem w populacji ogólnej, potencjalnym istotnym jest związek z wadą rozwojową Chiari I u osoby dorosłej z CS. Spośród 14 dorosłych, którym wykonano obrazowanie mózgu, u czterech zdiagnozowano Chiari I wada rozwojowa (Abe i in., 2012; White i in., 2005). Obawy dotyczące wizji kontynuować w dorosłość. Specyficzne problemy zgłaszane u dorosłych obejmują stożek rogówki u dwóch osób i dystrofia siatkówki u dwóch osób poza bardziej powszechnymi problemami, takimi jak krótkowzroczność, astygmatyzm, niedowidzenie, oczopląs i nadwzroczność (Grippi i Demmer, 2013; White i in., 2005). Guzy i nowotwory złośliwe wydają się rzadkie u dorosłych. Jak dotąd jedyny nowotwór złośliwy zgłoszony u dorosłych chorych na CS był rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego (Beukers, Hercegovac i Zwarthoff, 2014; White i in., 2005). Niska gęstość kości może stanowić problem u dorosłych chorych na CS (Leoni i in., 2014; White i in., 2005). Chociaż u niektórych osób może wystąpić objawowa niska gęstość kości, mogą występować inne choroby współistniejące związane z niską gęstością kości oraz, dlatego związek przyczynowy z CS jest niejasny. Ostatnie badania zgłosili gęstość kości w grupie osób z CS, w tym czterech osoby powyżej 18. roku życia. W trzech z nich gęstość kości była niska cztery osoby (kręgosłup lędźwiowy i punkcja Z całego ciała <-2), żadna z nich osoby biorące udział w badaniu miały złamanie (Leoni i in., 2014). Ortooperacje pediatryczne wykonywane u osób starszych obejmują wydłużenie ścięgna kości piętowej i zespolenie kręgosłupa. Jedna osoba miała całkowite biodro wymiana w wieku 19 lat.

Cechy fizyczne osób z CS zmieniają się wraz z wiekiem, np zgrubienie rysów twarzy oraz utrata i przerzedzenie włosów. Jakość ogólnie życie dorosłych chorych na CS jest dobre (Hopkins i in., 2010). Jednym z głównych problemów, który zasługuje na dalsze badania, są objawy lękowe (Weaver, niepublikowane obserwacje). Funkcja poznawcza wydaje się stabilny w czasie, ale został słabo zbadany u dorosłych. Wśród niedawno przebadana grupa 16 osób dorosłych, których średni wiek wynosił 24,75 lat (mediana 22,5 lat, zakres 16–38 lat, SD 6,5), 13 mieszka z rodzicami, dwóch w domu grupowym, a jeden mieszka częściowo niezależnie w domu opieki mieszkanie niedaleko jej rodziców. Trzy osoby uczestniczą w programie uniwersyteckim. Wszyscy uczestniczą w codziennych zajęciach, takich jak wolontariat lub praca w niepełnym wymiarze godzin. W świetle dużego prawdopodobieństwa, że osoba dorosła z CS będzie wymagać pomocy przez całe życie w czynnościach życia codziennego ważne dla rodziców lub opiekunów, aby wcześniej rozpoczęli planowanie ciągłego wsparcia dla dorosłego syna lub córki chorej na CS. Oczekiwana długość życia wymaga dalszych badań, ale jak wykazały badania podsumowano powyżej, wiele osób dożywa dorosłości. Wśród W 2011 r. ogółem zmarły 23 osoby, z czego tylko dwie zmarły w wieku dorosłym (Lin i in., 2011). Obaj byli mężczyznami, którzy zmarli nagle w starszym wieku

Odpowiednio 27 i 47 lat. 27-latek miał poważne obrażenia kardiomiopatia przerostowa, arytmia i poszerzenie aorty wstępującej. 47-latek był najstarszą żyjącą osobą z CS chwili śmierci i wcześniej miał prawidłowe badanie echokardiograficzne gram. W przypadku niespodziewanej śmierci pomocne może być wcześniejsze należy poważnie rozważyć, czy jest to sekcja zwłok, czy konserwacja tkanki/DNA pożądaną i posiadać odpowiedni plan. Oprócz rutyny ważne jest, aby przeprowadzić badanie przesiewowe pod kątem problemów specyficznych dla CS (Tabela 1). kładź nacisk na rutynowe zalecenia dotyczące utrzymania zdrowia dorosłych, np jako coroczne badanie przesiewowe ciśnienia krwi i panelu lipidowego u wszystkich osób i mammografia u kobiet.

19 | STRESZCZENIE

Zespół Costello (CS) to RASopatia spowodowana aktywacją linii zarodkowej mutacje w genie HRAS. Ze względu na wszechobecny charakter, w jakim HRAS jest wyrażany, CS jest złożonym zespołem wpływającym na wiele układy narządów i poszczególne osoby są podatne na raka. Jak inni Osoby z RASopatią i CS mają charakterystyczne cechy twarzoczaszki, anomalie diakowe, opóźnienia wzrostu i rozwoju, a także zmiany skórne problemy logiczne, ortopedyczne, oczne i neurologiczne. Jest to istotne pacjenci zostaną poddani ocenie specjalistów i będą kontynuować obserwację w a regularne, multidyscyplinarne podejście. Zalecenia te były opracowany przez interdyscyplinarny zespół ekspertów z ogólnym celem zapewnienie podmiotom świadczącym opiekę zdrowotną możliwie najszybszej opieki zdrowotnej praktyki i wytyczne postępowania medycznego dla osób z CS przez cały okres ich życia. Ponieważ jednak pełna historia naturalna CS nie są jasne i systematycznie pozyskiwane dane dotyczące korzyści płynących ze stosowania leku obecnie brakuje tych zaleceń dotyczących zarządzania, tej opieki wytyczne zostaną udoskonalone w przyszłości.

PODZIĘKOWANIE

Autorzy chcieliby podziękować rodzinom i dotychczasowemu wsparciu NIH Spotkania naukowe RASopathy, które doprowadziły do interakcji pomiędzy lekarzami, rodzinami i badaczami. Ponadto autorzy dziękują Costello Syndrome Family Network za entuzjastyczne wsparcie, pomoc i przemyślane uwagi podczas opracowywania niniejszych wytycznych. Praca ta była częściowo wspierana przez Narodowy Instytut Zapalenia Stawów oraz Choroby układu mięśniowo-szkieletowego i skóry R01AR062165 (KAR) oraz Sieć Cudów Dzieci (SPS).

KONFLIKT INTERESÓW

Nic.

ORCYD

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

Świt 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>

BIBLIOGRAFIA

- Abe, Y., Aoki, Y., Kuriyama, S., Kawame, H., Okamoto, N., Kurosawa, K., ... Matsubara, Y. (2012). Częstość występowania i cechy kliniczne zespołu Costello i zespołu sercowo-twarzowo-skrótnego w Japonii: wnioski z ogólnokrajowego badania epidemiologicznego. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 158A(5), 1083–1094. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35292> Adams, W. (1865). Wykłady z patologii i leczenia bocznych i innych postaci skrzywień kręgosłupa. Londyn: Churchill.
- Adviento, B., Corbin, IL, Widjaja, F., Desachy, G., Enrique, N., Rosser, T.,... Weiss, Los Angeles (2014). Cechy autyzmu w RASopatii. *Journal of Medical Genetics*, 51 (1), 10–20. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101951>
- Alexander, S., Ramadan, D., Alkhatay, H., Al-Sharkawi, I., Backer, KC, El-Sabban, F. i Hussain, K. (2005). Zespół Costello i hipoglikemia hiperinsulinemiczna. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 139(3), 227–230. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31011> Alfieri, P., Piccini, G., Caciolo, C., Perrino, F., Gambardella, ML, Mallardi, M., ... Vicari, S. (2014). Profil behawioralny w RASopatiach. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część 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). Mutacje w linii zarodkowej protoonkogenu HRAS powodują zespół Costello. *Nature Genetics*, 37(10), 1038–1040. <https://doi.org/10.1038/ng1641>
- Assadi, F. K., Scott, CI, Jr., McKay, CP, Nicholson, L., Cafone, M., Hopp, L. i Fattori, DA (1999). Hiperkalcemia i kamica moczowa w przypadku zespołu Costello. *Nefrologia dziecięca*, 13(1), 57–59.
- Axelrad, ME, Glidden, R., Nicholson, L. i Gripp, KW (2004). Umiejętności adaptacyjne, cechy poznawcze i behawioralne zespołu Costello. *American Journal of Medical Genetics*, część A, 128A (4), 396–400. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30140>
- Axelrad, ME, Nicholson, L., Stabley, DL, Sol-Church, K. i Gripp, KW (2007). Podłużna ocena cech poznawczych w zespole Costello. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 143A(24), 3185–3193. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31968>
- Axelrad, ME, Schwartz, DD, Fehlis, J., Stabley, D., Sol-Church, K. i Gripp, KW (2009). Podłużny przebieg cech poznawczych, adaptacyjnych i behawioralnych w zespole Costello. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 149A(12), 2666–2672. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33126>
- Axelrad, ME, Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Hopkins, E. i Gripp, KW (2011). Funkcjonowanie neurokognitywne, adaptacyjne i behawioralne osób z zespołem Costello: przegląd. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część C, Seminaria z genetyki medycznej, 157C (2), 115–122. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30299>
- Beukers, W., Hercegovac, A. i Zwarthoff, EC (2014). Mutacje HRAS w raku pęcherza moczowego we wczesnym wieku i możliwy związek z zespołem Costello. *European Journal of Human Genetics*, 22, 837–839.
- Bizaoui, V., Gage, J., Brar, R., Rauen, KA i Weiss, Los Angeles (2018). RASopatie są powiązane z odrębnym profilem osobowości. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część B, *Genetyka neuropsychiatryczna*, 177 (4), 434–446. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32632>
- Bowron, A., Scott, JG, Brewer, C. i Weir, P. (2005). Zwiększona HVA wykrytych na podstawie analizy kwasów organicznych u pacjenta z zespołem Costello. *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 i Dick, M., 2nd. (2001). Przebieg kliniczny wieloogniskowego częstoskurczu przedsionkowego u niemowląt i dzieci. *Journal of American College of Cardiology*, 38 (2), 401–408.
- Burkitt-Wright, EM, Bradley, L., Shorto, J., McConnell, VP, Gannon, C., Firth, HV, ... Kerr, B. (2012). Śmiertelny noworodkowy zespół Costello i niezwykle mutacje delecyjne/insercyjne dinukleotydów w HRAS przewidujące p.Gly12Val. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 158A(5), 1102–1110. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35296>
- Cakir, M., Arici, C., Tacyo, S. i Karayalcin, U. (2004). Przypadek Costello z gruczolakami przytarczyc i hiperprolaktynemią. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część 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). Monitorowanie pooperacyjne i wykrywanie hipoglikemii poposiłkowej po plastyce dna oka u dzieci. *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). Zespół Costello: Analiza tylnego dołu czaszki u dzieci ze stłoczeniem tylnego dołu czaszki. *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). Profil poznawczy zaburzeń związanych z rozregulowaniem kaskady sygnalizacyjnej RAS/MAPK. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 149A(2), 140–146. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32488>
- Chiu, AT, Zhu, L., Mok, GT, Leung, GK, Chow, CB i Chung, BH (2016). Przed i po – Transformacja żywieniowa dysmorfii w przypadku zespołu Costello. *European Journal of Medical Genetics*, 59(11), 573–576. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.10.001>
- Costello, JM (1971). Nowy syndrom. *Nowozelandzki dziennik medyczny*, 74, 397.
- Costello, JM (1977). Nowy syndrom: subnormalność psychiczna i brodawczaki nosa. *Australijski Dziennik Pediatryczny*, 13 (2), 114–118.
- Costello, JM (1996). Zespół Costello: aktualizacja oryginalnych przypadków i komentarza. *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). Obturacyjny bezdech senny w zespole Costello. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 140(3), 257–262. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31076>
- Delrue, MA, Chateil, JF, Arveiler, B. i Lacombe, D. (2003). Zespół Costello i zaburzenia neurologiczne. *American Journal of Medical Genetics*. Część A, 123A(3), 301–305. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20330>
- Der Kaloustian, VM, Moroz, B., McIntosh, N., Watters, AK i Blachman, S. (1991). Zespół Costello. *American Journal of Medical Genetics*, 41 (1), 69–73.
- Detweiler, S., Thacker, MM, Hopkins, E., Conway, L., & Gripp, KW (2013). Objawy ortopedyczne i implikacje dla osób z zespołem Costello. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 161A(8), 1940–1949. <https://doi.org/10.1002/ajmg.d.10002>
- Di Rocco, M. i Dodero, P. (2003). Dotyczące „pięciu dodatkowych pacjentów z zespołem Costello i mięśniakomięśniakiem prążkowanokomórkowym: propozycja protokołu badań przesiewowych w kierunku nowotworu”. *American Journal of Medical Genetics*, 118A(2), 199.
- Dickson, PI, Briones, NY, Baylen, BG, Jonas, AJ, French, SW i Lin, HJ (2004). Zespół Costello z przerostem komórek wysp trzustkowych. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część 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). Zespół Costello: rozpoznanie kliniczne w pierwszym roku życia. *European Journal of Pediatrics*, 167(6), 621–628. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0558-0>
- Dileone, M., Profice, P., Pilato, F., Alfieri, P., Cesarini, L., Mercuri, E., ... Lazzaro, V. (2010). Zwiększona plastyczność asocjacyjna ludzkiego mózgu w zespole Costello. *The Journal of Physiology*, 588 (część 18), 3445–3456. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.191072>
- Estep, AL, Tidyman, WE, Teitell, MA, Cotter, PD i Rauen, Kalifornia (2006). Mutacje HRAS w zespole Costello: Wykrywanie konstytucyjnych mutacji aktywujących w kodonie 12 i 13 oraz utrata allelu typu dzikiego w nowotworze złośliwym. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 140 (1), 8–16. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>
- Flores-Nava, G., Canun-Serrano, S., Moysen-Ramirez, SG, Parraguire-Martinez, S. i Escobedo-Chavez, E. (2000). Zespół Costello związany z nerwiakiem niedojrzałym. Prezentacja sprawy. *Gaceta Médica de México*, 136(6), 605–609.

- Franceschini, P., Licata, D., Di Cara, G., Guala, A., Bianchi, M., Ingresso, G. i Franceschini, D. (1999). Rak pęcherza moczowego w zespole Costello: opis pacjenta urodzonego przez spokrewnionych rodziców i przegląd. *American Journal of Medical Genetics*, 86 (2), 174–179.
- Galéra, C., Delrue, MA, Goizet, C., Etchegoyhen, K., Taupiac, E., Sigaudy, S.,... Lacombe, D. (2006). Cechy behawioralne i temperamentalne dzieci z zespołem Costello. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 140(9), 968–974.
- Ganz, JB, Davis, JL, Lund, EM, Goodwyn, FD i Simpson, RL (2012). Metaanaliza PECS u osób z ASD: badanie wyników docelowych i niezamierzonych, charakterystyki uczestników i fazy wdrażania. *Badania nad niepełnosprawnością rozwojową*, 33 (2), 406–418. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.09.023> Gelb, BD, Roberts, AE i Tartaglia, M. (2015). Kardiomiopatie w zespole Noonana i inne RASopatie. *Postęp w kardiologii dziecięcej*, 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, ... Fundacja American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Amerykańskie Stowarzyszenie Chirurgii Klatki Piersiowej, Amerykańskie Towarzystwo Echokardiografii, Amerykańskie Towarzystwo Kardiologii Nuklearnej, Amerykańskie Towarzystwo Niewydolności Serca, Towarzystwo Rytmu Serca, Towarzystwo Angiografii i Interwencji Sercowo-Naczyniowych, Towarzystwo Chirurgów Klatki Piersiowej. (2011). Wytyczne ACCF/AHA 2011 dotyczące diagnostyki i leczenia kardiomiopatii przerostowej: Streszczenie: Raport grupy zadaniowej American College of Cardiology Foundation/American Heart Association na temat wytycznych praktycznych. *The Journal of Chirurgii Klatki Piersiowej i Sercowo-Naczyniowej*, 142(24), 2761–2796. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230> Giannoulatos, E., McVean, G., Taylor, IB, McGowan, SJ, Maher, GJ, Iqbal, Z., ... Goriely, A. (2013). Wkład wewnętrznego tempa mutacji i samolubnej selekcji na poziomie mutacji HRAS de novo w linii zarodkowej ojca. *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 i Kutsche, K. (2010). Zespół Costello z ciężką mutacją *Cutis Laxa* i mozaiką HRAS G12S. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część 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). Zajęcie układu oddechowego w zespole Costello. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część 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). Rozwój twarzoczaszki i zębów w zespole Costello. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część 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). Nieprawidłowa sygnalizacja Ras negatywnie reguluje tworzenie szklwi. *Genetyka molekularna człowieka*, 23 (3), 682–692.
- Goriely, A. i Wilkie, AOM (2012). Mutacje wpływające na wiek ojca i samolubna selekcja plemników: przyczyny i konsekwencje chorób ludzkich. *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). Ocena powiązania 19 genów z chorobą genową z RASopatiami przy użyciu struktury selekcji genów ClinGen. *Mutacja ludzka*, 39, 1485–1493.
- Gregersen, N. i Viljoen, D. (2004). Zespół Costello z niedoborem hormonu wzrostu i hipoglikemią: nowy raport i przegląd powiązań endokrynologicznych. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część 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., ... Rosenberger, G. (2012). Nowatorska substytucja HRAS (c.266C>G; p.S89C) skutkująca zmniejszoną sygnalizacją w dół sugeruje nowy wymiar rozregulowania szlaku RAS w rozwoju człowieka. *Dziennik amerykański*
- Genetyki Medycznej. Część A, 158A(9), 2106–2118. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35449> Gripp, KW i Demmer, Los Angeles (2013). Stożek rogówki w zespole Costello. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 161A(5), 1132–1136. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35816>
- Gripp, KW, Hopkins, E., Doyle, D. i Dobyns, WB (2010). Wysoka częstość występowania postępującego powiększenia mózdzku po urodzeniu w zespole Costello: przerost mózgu związany z mutacjami HRAS jako prawdopodobna przyczyna nieprawidłowości strukturalnych mózgu i rdzenia kręgowego. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część 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). Analiza fenotypowa osób z zespołem Costello wywołanym HRAS p.G13C. *American Journal of Medical Genetics*. Część 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). Zespół Costello związany z nowymi mutacjami HRAS linii zarodkowej: atenuowany fenotyp? *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 146A(6), 683–690. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32277>
- Gripp, KW, Kolbe, V., Brandenstein, LI i Rosenberger, G. (2017). Osłabiony fenotyp zespołu Costello i wczesna śmierć u pacjenta z mutacją HRAS (c.179G>T; p.Gly60Val) wpływającą na dynamikę sygnalizacji. *Genetyka kliniczna*, 92(3), 332–337. <https://doi.org/10.1111/cge.12980>
- Gripp, KW i Lin, A. (2012). Zespół Costello: zespół szlaku kinazy białkowej aktywowanej Ras/mitogendem (rasopatia) wynikający z mutacji linii zarodkowej HRAS. *Genetyka w medycynie*, 14(3), 285–292. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822dd91f>
- Gripp, KW i Lin, AE (2006, 1993–2018). Zespół Costello. W MP Adam, HH Ardinger, RA Pagon, SE Wallace, B. LJH, K. Stephens i A. Amemiya (red.), *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): Uniwersytet Waszyngtoński, Seattle Źródło: <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). Analiza mutacji HRAS w zespole Costello: korelacja genotypu i fenotypu. *American Journal of Medical Genetics*. Część 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). Ojcowiska disomia jednorodzielska 11p15.5 w guzku trzustki niemowlęcia z zespołem Costello: wspólny mechanizm hipoglikemii hiperinsulinemicznej u noworodków z zespołem Costello i Beckwitha-Wiedemanna oraz somatyczna utrata heterozygotyczności w zespole Costello powodującym ekspansję klonalną. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część 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). Pięciu dodatkowych pacjentów z zespołem Costello z mięśniakomięsiamiakimi prążkowanokomórkowym: propozycja protokołu badań przesiewowych w kierunku nowotworu. *American Journal of Medical Genetics*, 108 (1), 80–87.
- Gripp, KW, Scott, CI, Jr., Nicholson, L. i Figueroa, TE (2000). Sekundarny przypadek raka pęcherza moczowego u pacjenta z zespołem Costello. *American Journal of Medical Genetics*, 90, 256–259.
- Gripp, KW, Sol-Church, K., Smpokou, P., Graham, GE, Stevenson, DA, Hanson, H., ... Rosenberger, G. (2015). Osłabiony fenotyp zespołu Costello u trzech niespokrewnionych osób z mutacją HRAS c.179G>a (p.Gly60Asp) koreluje z rzadkimi konsekwencjami funkcjonalnymi. *American Journal of Medical Genetics*, część A, 9, 2085–2097. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37128> Gripp, KW, Stabley, DL, Geller, PL, Hopkins, E., Stevenson, DA, Carey, JC i Sol-Church, K. (2011). Molekularne potwierdzenie HRAS p.G12S u rodzeństwa z zespołem Costello. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 155A(9), 2263–2268. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34150>
- Gripp, KW, Stabley, DL, Nicholson, L., Hoffman, JD i Sol-Church, K. (2006). Mozaika somatyczna w przypadku mutacji HRAS powoduje Costello

- zespół. Amerykański dziennik genetyki medycznej. Część 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). Mutacja w genie S0S1 powoduje dziedziczną włóknakowatość dżięsł typu 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). Skuteczność splicingu aktywujących mutacji HRAS może określić fenotyp i częstotliwość występowania zespołu Costello w przypadku raka. *PLoS Genetics*, 12(5), e1006039. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006039>
- Hennekam, RC (2003). Zespół Costello: przegląd. *American Journal of Medical Genetics*, część C: Seminaria z genetyki medycznej, 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). Życie z zespołem Costello: problemy z jakością życia osób starszych. Amerykański dziennik genetyki medycznej. Część 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). Dalsze określenie zachowania cechy jamy ustnej i neurologiczne w zespole Costello. Amerykański dziennik genetyki medycznej. Część A, 118A(1), 8–14. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10236>
- Kerr, B., Delrue, MA, Sigaudy, S., Perveen, R., Marche, M., Burgelin, I., ... Czarny, G. (2006). Korelacja genotyp-fenotyp w zespole Costello: analiza mutacji HRAS w 43 przypadkach. *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). Zespół Costello: Dwa przypadki zarodkowego mięsaka prątkowanokomórkowego. *Journal of Medical Genetics*, 35 (12), 1036–1039.
- Kratz, CP, Rapisuwon, S., Reed, H., Hasle, H. i Rosenbergs, PS (2011). Rak w zespołach Noonana, Costello, sercowo-twarzowo-skrórnego i LEOPARDA. Amerykański dziennik genetyki medycznej. Część C, Seminaria z genetyki medycznej, 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). Zrozumienie zaburzeń wzrostu w zespole Costello: Zwiększony spoczynkowy wydatek energetyczny. *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). Zmniejszona gęstość mineralna kości w zespole Costello. *Genetyka molekularna i metabolizm*, 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). Częstoskurcz przedsionkowy nierecentrujący występuje niezależnie od kardiomiopatii przerostowej u pacjentów z RASopatią. *American Journal of Medical Genetics*, część A, 176 (8), 1711–1722. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38854>
- Lightdale, JR i Gremse, Da. (2013). Refluks żołądkowo-przełykowy: wskazówki dotyczące postępowania dla pediatri. *Pediatrics*, 131(5), e1684 – e1695. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0421>. Sekcja dotycząca gastroenterologii, hepatologii i żywienia
- Lin, AE, Alexander, ME, Colan, SD, Kerr, B., Rauen, KA, Noonan, J, ... Gripp, KW (2011). Analizy kliniczne, patologiczne i molekularne nieprawidłowości sercowo-naczyniowych w zespole Costello: zespół ścieżki Ras/MAPK. Amerykański dziennik genetyki medycznej. Część 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). Cechy prenatalne zespołu Costello: wyniki badania ultrasonograficznego i częstoskurcz przedsionkowy. *Diagnostyka prenatalna*, 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). Ciężkie objawy noworodkowe zespołu Costello. *Dziennik Genetyki Medycznej*, 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. i Rosenberger, G. (2013). Analiza funkcjonalna duplikacji (p.E63_D69dup) w regionie przełącznika II HRAS: nowe aspekty patogenezy molekularnej leżącej u podstaw zespołu Costello. *Genetyka molekularna człowieka*, 22 (8), 1643–1653. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt014>
- Lorenz, S., Petersen, C., Kordaß, U., Seidel, H., Zenker, M., & Kutsche, K. (2012). Dwa przypadki zespołu Costello o ciężkim, śmiertelnym przebiegu związanym z HRAS p.G12C i p.G12D. *European Journal of Medical Genetics*, 55(11), 615–619. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.07.007>
- Martin, RA i Jones, KL (1991). Opis zespołu Costello. *American Journal of Medical Genetics*, 41 (3), 346–349. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320410316> Morice-Picard, F., Ezzedine, K., Delrue, MA, Arveiler, B., Fergelot, P., Taieb, A., ... Boralevi, F. (2013). Objawy skórne w zespole Costello i zespole sercowo-twarzowo-skrórnym: opis 18 przypadków i przegląd literatury. *Dermatologia dziecięca*, 30(6), 665–673. <https://doi.org/10.1111/pde.12171>
- Moroni, I., Bedeschi, F., Luksch, R., Casanova, M., D'Incerti, L., Uziel, G. i Selicorni, A. (2000). Zespół Costello: zespół predysponujący do raka? *Dysmorfologia kliniczna*, 9(4), 265–268.
- Myers, A., Bernstein, JA, Brennan, ML, Curry, C., Esplin, ED, Fisher, J, ... Hudgins, L. (2014). Okoloporodowe cechy RASopatii: zespół Noonana, zespół sercowo-twarzowo-skrórnego i zespół Costello. Amerykański dziennik genetyki medycznej. Część A, 164A(11), 2814–2821. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36737>
- Narrod, SA, Stiller, C. i Lenoir, GM (1991). Oszacowanie dziedzicznej frakcji raka u dzieci. *British Journal of Cancer*, 63, 993–999.
- Paquin, A., Hordo, C., Kaplan, DR i Miller, FD (2009). Allele H-Ras zespołu Costello regulują rozwój kory mózgowej. *Biologia rozwojowa*, 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). Wcześniejszy zespół Costello spowodowany rzadką mutacją G13C HRAS. Amerykański dziennik genetyki medycznej. Część A, 149A(3), 487–489. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32674>
- Pierpont, ME, Richards, M., Engel, WK, Mendelsohn, NJ i Summers, CG (2017). Dystrofia siatkówki u dwóch chłopców z zespołem Costello spowodowana mutacją HRAS p.Gly13Cys. Amerykański dziennik genetyki medycznej. Część A, 173(5), 1342–1347. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38110> Quezada, E. i Gripp, KW (2007). Zespół Costello i zaburzenia pokrewne. *Aktualna opinia w pediatrii*, 19(6), 636–644. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f161dc>
- Rauen, Kalifornia (2007). HRAS i zespół Costello. *Genetyka kliniczna*, 71 (2), 101–108. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00743.x> Rauen, Kalifornia (2013). RASopatie. *Roczny przegląd genomiki i genetyki człowieka*, 14, 355–369. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153523>
- Reinker, KA, Stevenson, DA i Tsung, A. (2011). Stany ortopedyczne w schorzeniach związanych z Ras/MAPK. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 31 (5), 599–605. <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e318220396e> Robbins, KM, Stabley, DL, Holbrook, J., Sahraoui, R., Sadreameli, A., Conard, K., ... Sol-Church, K. (2016). Disomia jednorodzielska ze strony ojca z segmentową utratą heterozygotyczności chromosomu 11 jest cechą charakterystyczną syndromicznego i sporadycznego mięśniakomięsaka prątkowanokomórkowego zarodkowego. *American Journal of Medical Genetics*, część A, 170, 3197–3206.
- Salerno, JC, Kertesz, NJ, Friedman, RA i Fenrich, AL (2004). Przebieg kliniczny przedsionkowego częstoskurczu ektopowego zależy od wieku: Wyniki i leczenie u dzieci w wieku <3 lub > lub = 3 lat. *Dziennik*

- American College of Cardiology, 43(3), 438–444. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.031>
- Sammon, MR, Doyle, D., Hopkins, E., Sol-Church, K., Stabley, DL, McGready, J.,... Gripp, KW (2012). Normatywne wykresy wzrostu dla osób z zespołem Costello. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 158A(11), 2692–2699. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35534>
- Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Hopkins, EJ, Highley, EJ, Stabley, DL, Sol-Church, K., Gripp, KW i Axelrad, ME (2017). Różnice w częstości występowania autyzmu w związku z wiekiem Objawy zaburzeń ze spektrum autyzmu u dzieci i młodzieży z zespołem Costello. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część 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 i Axelrad, ME (2013). Funkcjonowanie pamięci werbalnej u młodzieży i młodych dorosłych z zespołem Costello: Dowody na względne zachowanie pamięci rozpoznawczej. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 161A(9), 2258–2265. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36078>
- Shankar SP, Rauen KA. (2009). Powtarzająca się mutacja G12S w HRAS powoduje zmienny fenotyp oka w zespole Costello; (252/F PB#40) zaprezentowany w Amerykańskim Towarzystwie Genetyki Człowieka, Honolulu, Hawaje, 23 października 2009 r.
- Sheffield, BS, Yip, S., Ruchelli, ED, Dunham, CP, Sherwin, E., Brooks, PA,... Lee, A. (2015). Śmiertelna wrodzona kardiomiopatia przerostowa i guzek trzustki morfologicznie identyczny ze zmianą ogniskową wrodzonego hiperinsulinizmu u niemowlęcia z zespołem Costello. Opis przypadku i przegląd literatury. *Patologia dziecięca i rozwojowa*, 18(3), 237–244. <https://doi.org/10.2350/14-07-1525-CR.1>
- Siegel, DH, Mann, JA, Krol, AL i Rauen, Kalifornia (2012). Fenotyp dermatologiczny w zespole Costello: konsekwencje rozregulowania Ras w rozwoju. *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). Zespół Costello: raport dotyczący sześciu pacjentów, w tym jednego z zarodkowym mięśniakiem prądkowokomórkowym. *European Journal of Pediatrics*, 159(3), 139–142.
- Smith, LP, Podraza, J. i Proud, VK (2009). Wielowrodzie, nadmierny wzrost płodu i makrocefalia: prenatalne wyniki badania ultrasonograficznego zespołu Costello. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 149A(4), 779–784. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32778>
- Sol-Church, K. i Gripp, KW (2009). W M. Zenker (red.), Zespół Noonana i zaburzenia pokrewne – kwestia rozregulowanej sygnalizacji Ras. *Bazyła, Szwajcaria: Karger*.
- Sol-Church, K., Stabley, DL, Demmer, LA, Agbulos, A., Lin, AE, Smoot, L.,... Gripp, KW (2009). Przenoszenie zespołu Costello z mężczyzny na mężczyznę: mutacja linii zarodkowej G12S HRAS odziedziczona od ojca z mozaikowością somatyczną. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część 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). Ojcowskie stroniczość w pochodzeniu rodzicielskim mutacji HRAS w zespole Costello. *Mutacja człowieka*, 27(8), 736–741. <https://doi.org/10.1002/humu.20381>
- Sriboonnark, L., Aurora, H., Falto-Aizpurua, L., Choudhary, S. i Connelly, EA (2015). Zespół Costello z ciężkim trądzikiem guzowatym: nieoczekiwana znacząca poprawa w zakresie rogowacenia ciemnego po doustnym leczeniu izotretynoiną. *Opisy przypadków w pediatrii*, 2015, 934864–934865. <https://doi.org/10.1155/2015/934865>
- Stein, RI, Legault, L., Daneman, D., Weksberg, R. i Hamilton, J. (2004). Niedobór hormonu wzrostu w zespole Costello. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 129A(2), 166–170. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30187>
- Stevenson, DA, White, SM, Graham, JM, Jr., Kerr, B., Gripp, K., Weksberg, R., Cytrynbaum, C.,... Bankier, A. (2005). Fenotyp osoby dorosłej w zespole Costello. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część A, 136(2), 128–135. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30747>
- Xu, F., Wang, HJ, Lin, ZM i Yu, B. (2015). Nawracająca mutacja duplikacyjna w HRAS powodująca łagodny zespół Costello u chińskiego pacjenta. *RASopat. Mięśnie i nerwy*, 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). Resorpcja kości w zespołach szlaku Ras/MAPK. *Genetyka kliniczna*, 80(6), 566–573. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01619.x>
- Stevenson, Da i Yang, FC (2011). Fenotyp układu mięśniowo-szkieletowego RASopatii. *American Journal of Medical Genetics*, część C, 157C (2), 90–103. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30296>
- Suri, M. i Garrett, C. (1998). Zespół Costello z nerwiakiem słuchowym i zaćmą. Czy locus Costello jest powiązany z nerwiakowłóknakowatością typu 2 w 22q? *Dysmorfologia kliniczna*, 7(2), 149–151.
- Takahashi, M. i Ohashi, H. (2013). Wady rozwojowe twarzoczaszki i zębów w zespole Costello: szczegółowa ocena za pomocą wielodetektorowej tomografii komputerowej. *Wrodzone anomalie (Kyoto)*, 53(2), 67–72. <https://doi.org/10.1111/cga.12004>
- Thornton, PS, Stanley, Kalifornia, De Leon, DD, Harris, D., Haymond, MW, Hussain, K., ... Pediatric Endocrine Society. (2015). Zalecenia Pediatric Endocrine Society dotyczące oceny i postępowania w przypadku trwałej hipoglikemii u noworodków, niemowląt i dzieci. *The Journal of Pediatrics*, 167 (2), 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>
- Tidyman, WE, Lee, HS i Rauen, Kalifornia (2011). Patologia mięśni szkieletowych w Costello i zespole sercowo-twarzowo-skrótnym: konsekwencje rozwojowe aktywacji Ras/MAPK linii zarodkowej na miogenezę. *Amerykański dziennik genetyki medycznej*. Część C, Seminaria z genetyki medycznej, 157C (2), 104–114. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30298>
- Tidyman, WE i Rauen, Kalifornia (2016a). Ekspansja RASopatii. *Aktualne raporty medycyny genetycznej*, 4 (3), 57–64.
- Tidyman, WE i Rauen, Kalifornia (2016b). Patogenetyka RASopatii. *Genetyka molekularna człowieka*, 25, R123 – R132.
- Urakami, S., Igawa, M., Shiina, H., Shigeno, K., Kikuno, N. i Yoshino, T. (2002). Nawracający rak przejściowokomórkowy u dziecka z zespołem Costello. *The Journal of Urology*, 168 (3), 1133–1134.
- Van den Bosch, T., Van Schoubroeck, D., Fryns, JP, Naulaers, G., Inion, AM i Devriendt, K. (2002). Wyniki badań prenatalnych w ciąży bliźniaczej jednojajowej z zespołem Costello. *Diagnostyka prenatalna*, 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). Miopatia spowodowana mutacjami linii zarodkowej HRAS: implikacje dla zaburzonego różnicowania miogenego w obecności konstytutywnej aktywacji HRas. *Journal of Medical Genetics*, 44 (7), 459–462. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.049270>
- van Steensel, MA, Vreeburg, M., Peels, C., van Ravenswaaij-Arts, CM, Bijlsma, E., Schrandt-Stumpel, CT i van Geel, M. (2006). Nawracająca mutacja G12S w HRAS u holenderskich pacjentów z zespołem Costello. *Dermatologia eksperymentalna*, 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). Zalecenia dotyczące nadzoru nad nowotworem u osób z RASopatią i innymi rzadkimi schorzeniami genetycznymi o podwyższonym ryzyku nowotworu. *Kliniczne badania nad rakiem*, 23(12), e83–e90. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0631>
- Weaver, KN, Wang, D., Cnota, J., Gardner, N., Stabley, D., Sol-Church, K., ... Hopkin, RJ (2014). Wczesnie śmiertelny zespół Costello spowodowany rzadką substytucją HRAS Tandem Base (c.35_36GC>AA; p.G12E) związaną z chorobą naczyń płucnych. *Patologia dziecięca i rozwojowa*, 17 (6), 421–430. <https://doi.org/10.2350/14-05-1488-OA.1>

- Dermatologia kliniczna i eksperymentalna, 40(4), 404–407. <https://doi.org/10.1111/ced.12571> Yassir, W.,
- Grottkau, BE i Goldberg, MJ (2003). Zespół Costello: objawy ortopedyczne i zdrowie funkcjonalne. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 23 (1), 94–98.
- Young, O., Perati, S., Weiss, Los Angeles i Rauen, Kalifornia (2018). Objawy wieku i ASD w zespole Costello. *Amerykański dziennik genetyki medycznej. Część 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). Zespół Costello: dalsze określenie kliniczne, definicja genetyczna historii naturalnej i nozologia. *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). Różnorodność, pochodzenie rodzicielskiej linii zarodkowej i spektrum fenotypowe zmian sensu HRAS de novo w zespole Costello. *Mutacja człowieka*, 28(3), 265–272. <https://doi.org/10.1002/humu.20431>

Jak cytować ten artykuł: Gripp KW, Morse LA, Axelrad M i in. Zespół Costello: fenotyp kliniczny, genotyp i wytyczne dotyczące postępowania. *Am J Med Genet Część A*. 2019;179A: 1725–1744. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61270>