

Sindromul Costello: fenotip clinic, genotip și ghiduri de management

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

¹ Divizia de Genetică Medicală, Departamentul de Pediatrie, Spitalul AI duPont pentru Copii, Wilmington, Delaware

² Iron Institute, Binghamton, New York, New York

³ Secția de psihologie, Departamentul de Pediatrie, Colegiul de Medicină Baylor, Houston, Texas

⁴ Secția de Cardiologie, Departamentul de Pediatrie, Universitatea din Colorado, Școala de Medicină, Aurora, Colorado

⁵ Divizia de Pneumologie, Departamentul de Pediatrie, Spitalul AI duPont pentru Copii, Wilmington, Delaware

⁶ Divizia de Genetică Medicală, Spitalul de Copii din Seattle, Seattle, Washington

⁷ Divizia de Endocrinologie, Spitalul AI duPont pentru Copii, Wilmington, Delaware

⁸ Centrul Manchester pentru Medicină Genomică, Universitatea din Manchester, Manchester, Marea Britanie

⁹ Unitatea de Genetică Medicală, Departamentul de Pediatrie, MassGeneral Hospital for Children, Boston, Massachusetts

¹⁰ Divizia de Pediatrie, Spitalul de Copii Erasmus MC-Sophia, Rotterdam, Țările de Jos ¹¹ Departamentul de

Dermatologie, Colegiul Medical din Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin ¹² Divizia de Medicină Genomică,

Departamentul de Pediatrie, Universitatea din California Davis, Sacramento, California ¹³ Divizia de Genetică Medicală, de Pediatrie,

Universitatea Stanford, Palo Alto, California ¹⁴ Departamentul de Chirurgie Ortopedică, Spitalul Nemoirs-Alfred I. duPont

pentru Copii, Wilmington, Delaware ¹⁵ Divizia de Genetică Umană, Universitatea din Cincinnati Colegiul de Medicină, Centrul Medical

al Spitalului de Copii din Cincinnati, Cincinnati, Ohio ¹⁶ Victorian Servicii de Genetică Clinică, Spitalul Regal de Copii, Victoria, Australia

Correspondență

Karen W. Gripp, MD, FAAP, FACMG, Spitalul AI duPont pentru copii, 1600 Rockland Rd, Wilmington, DE 19803.

E-mail: kgripp@nemours.org

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

E-mail: rauenk@ucdavis.edu

Informații de finanțare

Childrens Miracle Network; Institutul Național de Artrită și Musculo-scheletice și Piele

Boli, Număr grant/premiu: R01AR062165

Abstract

Sindromul Costello (CS) este o RASopatie cauzată de activarea mutațiilor liniei germinale în HRAS. Datorită expresiei omniprezente a genei HRAS, CS afectează mai multe sisteme de organe. Oamenii și indivizii sunt predispuși la cancer. Persoanele cu CS pot avea dis-trăsături cranio-faciale tinctive, anomalii cardiace, creștere și dezvoltare întârzieră, precum și probleme dermatologice, ortopedice, oculare și neurologice; cu toate acestea, există o suprapunere considerabilă cu alte RASopatii. Evaluare medicală necesită o înțelegere a fenotipului cu mai multe fațete. Subspeciali tii pot avea experiență limitată în îngrijirea acestor persoane din cauza rarității CS. În plus, prezentarea fenotipică poate varia în funcție de subiacent genotip. Aceste linii directoare au fost elaborate de o echipă interdisciplinară de experți pentru a încuraja practicile oportune de îngrijire a sănătății și pentru a oferi servicii medicale ghiduri de management pentru furnizorul de îngrijire primară și de specialitate, precum și pentru familiile și persoanele afectate de-a lungul vieții. Aceste linii directoare sunt

bazate pe opinia experților și nu reprezintă linii directe bazate pe dovezi din cauza lipsei datelor pentru această afecțiune rară.

CUVINTE CHEIE

Sindrom Costello, mutație HRAS, ghiduri de management, RAS/MAPK, RASopatie

1 | INTRODUCERE

Un sindrom de neurodezvoltare aparent nou având caracteristici distinctive trăsături cranio-faciale, greutate mare la naștere cu eșec ulterior la prosperă, iar anomaliile ectodermice, inclusiv papilomul nazal, au fost raportate la doi copii neînrușiți în 1971 și 1977 (Costello, 1971; Costello, 1977). Eponimul, sindromul Costello (CS; MIM 214080), a fost aplicat după ce s-a observat că un al treilea pacient cu caracteristici clinice consistente are un fenotip similar (Der Kaloustian, Moroz, McIntosh, Watters și Blachman, 1991). Prevalența este estimată la ~1/300.000 de născuți vii (Abe și colab., 2012; Goriely & Wilkie, 2012).

CS este una dintre RASopatiile care sunt un grup de genetice medicale sindroame cauzate de mutații genetice ale liniei germinale ale componentelor și regulatorilor căii RAS/Protein Kinaze activate de mitogen (MAPK) mod (Rauen, 2013; Tidyman & Rauen, 2016a). Calea RAS/MAPK este o cale de transducție a semnalului bine studiată cu proteina RAS fiind o mică guanozin trifosfat hidrolază, sau GTPază, acționând ca un hub de semnalizare pornit-oprit în interiorul celulei. Proteinele RAS constau dintr-o mare familie GTPaze dintre care KRAS, NRAS și HRAS sunt cele mai comune. studiate lunar deoarece sunt frecvent mutate în cancer. RAS proteina are numeroși efectori de cale în aval dintre care Calea MAPK este cea mai bine studiată datorită rolului său în tumorigeneză. The Calea RAS/MAPK are funcții celulare esențiale, inclusiv ciclul celular progresie, diferențiere, transcripție, proliferare, apoptoză și motilitatea. Datorită naturii importante a RAS în funcția celulară, perturbarea căii în timpul dezvoltării are consecințe multisistem (Rauen, 2007).

RASopatiile au tulburări derivate din linia germinativă reglarea acestei căi și include neurofibromatoza de tip 1 (NF1), Sindromul Noonan (NS), sindromul Noonan cu mai multe lentigine (NSML, numit anterior sindrom LEOPARD), sindromul Noonan cu păr anagen liber (NS-LAH), sindromul cardio-facio-cutanat (CFC), sindrom de malformație capilară-malformație arteriovenoasă (CM-AVM), sindromul Legius și dizabilitățile intelectuale legate de SYNGAP1 (Tidyman & Rauen, 2016b). Deși individual fiecare sindrom poate fi rare, împreună RASopatiile reprezintă un grup comun de sindroame evolutive care afectează mai mult de 1 din 1.000 de indivizi. CS afectează mai multe sisteme de organe și prezintă o suprapunere fenotipică cu alte RASopatii. Din aceste motive, un panel internațional al CS au fost convocați experți pentru a crea linii directe de management pentru îngrijirea sănătății profesioniști. Scopul general al acestor linii directe este de a ajuta diagnosticul clinic și molecular, precum și managementul medical indivizilor CS de-a lungul vieții, oferind cea mai mare cur-inchiriez informații medicale și științifice pentru familii și medicale furnizorii. Aceste linii directe au fost elaborate de opinia experților și nu

nu reprezintă ghiduri bazate pe dovezi din cauza lipsei de date pentru această stare rară.

2 | GENETICA MOLECULARĂ

Sindromul Costello este cauzat de mutații active heterozigote specifice în HRAS, o genă foarte conservată situată pe 11p15.5 și care codifică omologul oncogenului viral al sarcomului de șobolan Harvey, HRAS (Aoki și colab., 2005). În timp ce mutațiile HRAS dobândite somatic sunt asociate cu tumori sporadice, CS este de obicei rezultatul mutațiilor heterozigote de novo ale liniei germinale în HRAS (Estep, Tidyman, Teitell, Cotter și Rauen, 2006; Gripp și colab., 2006; Kerr și colab., 2006; van Steensel et al., 2006). Mutațiile HRAS asociate cu CS au ca rezultat un câștig de funcție, care determină activarea constitutivă a proteinei RAS (Aoki et al., 2005) sau o dereglare mai complexă (Gripp et al., 2015; Gripp, Kolbe, Brandenstein și Rosenberger, 2017) a căii RAS/MAPK.

Majoritatea mutațiilor HRAS sunt derivate patern și asociate cu vârsta paternă înaintată (Aoki et al., 2005; Estep et al., 2006; Giannoulatos et al., 2013; Sol-Church, Stabley, Nicholson, Gonzalez și Gripp, 2006; Zampino et al., 2007). Identificarea unui cunoscut CS asociat Mutația HRAS în linia germinativă confirmă diagnosticul de CS și poate clarifica diagnosticul la indivizii al căror fenotip se suprapune cu alții RASopatii. Pentru variantele noi, este necesară o revizuire și o validare atentă. sary (Grant et al., 2018). Confirmarea moleculară a diagnosticului clinic ajută la clarificarea riscurilor pe baza corelațiilor genotip-fenotip (Tabelul 1). Aceasta implică faptul că adulții diagnosticați clinic cu SC înainte de identificarea mutațiilor HRAS cauzatoare ar trebui acum testată. Eșec pentru a identifica o mutație HRAS se datorează cel mai frecvent individului fiind afectat de un alt sindrom, de obicei o altă RASopatie (Masa 2). Cu toate acestea, mozaicismul somatic ar trebui luat în considerare în mod individual. pacienți cu caracteristici clinice în concordanță cu CS sau indivizi cu o stare mai ușoară prezentarea caracteristicilor fenotipice care implică doar sisteme de organe limitate (Gripp și colab., 2017; Gripp, Staley, Nicholson, Hoffman și Sol-Church, 2006; Sol-Church et al., 2009). Având în vedere că majoritatea indivizilor cu CS au o mutație de novo, riscul pentru frați este scăzut; cu toate acestea, afectate au fost raportați frați (Gripp și colab., 2011) și mozaicismul gonadal la un părinte a fost confirmat într-o familie (Gripp, Stabley și colab., 2011).

3 | MUTAȚII ȘI GENOTIP-CORELATII DE FENOTIP

Deși datele sunt limitate având în vedere raritatea CS, au fost raportate unele corelații genotip-fenotip (Tabelul 3). Mai mult de 95%

TABELUL 1 Recomandări de management al sindromului Costello

Specialitatea clinică	Recomandări
Genetica moleculară	<p>Cu risc pentru: Toate persoanele suspectate sau despre care se știe că au sindrom Costello ar trebui să facă o evaluare amănunțită cu genetica</p> <p>La diagnostic: •</p> <p>Consultație genetică cu un examen fizic complet și o revizuire a prenatală, postnatală, de dezvoltare și a familiei istorie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testarea genetică coordonată de un specialist în genetică este importantă pentru a confirma diagnosticul <ul style="list-style-type: none"> • Secvențierea HRAS sau panoul de mutații comune urmat de o analiză completă dacă panoul comun este negativ • Panelul RASopatii multigene dacă diagnosticul este neclar sau testul HRAS negativ • Testări suplimentare pot fi luate în considerare de către profesioniștii în genetică medicală, inclusiv micromatrice cromozomială și testarea exomului • Testarea parentală ar trebui luată în considerare atunci când este detectată o variantă de semnificație incertă sau simptomele parentale sunt remarcate • Pentru testarea prenatală din cauza rezultatelor ecografiei, luați în considerare panoul RASopatii ca un test de prim nivel, având în vedere suprapunerea simptomelor și limitările evaluării fenotipice prin ultrasunete <p>• Testarea moleculară ar trebui făcută la adulții cu un diagnostic clinic de sindrom Costello pentru a confirma diagnosticul și a clarifica riscuri de simptome specifice</p> <p>Management continuu: •</p> <p>Urmărire anuală cu genetică medicală pentru evaluarea continuă a sănătății și trimiteri, după cum este necesar, pentru îngrijire de subspecialitate</p>
Cardiologie	<p>Risc de: stenoză de valvă pulmonară, cardiomiopatie hipertrofică (HCM), aritmie, defecte septale, dilatare aortică</p> <p>La diagnostic: •</p> <p>Consultație cu cardiologul pediatru • Ecocardiogramă (eco), electrocardiogramă (ECG), monitor Holter</p> <p>Management continuu: •</p> <p>Boală cardiacă cunoscută:</p> <p>Urmărirea cardiologiei în funcție de tipul și severitatea bolii; îngrijire individualizată pentru managementul medical, intervenție sau corecție/paliativă chirurgicală Pentru MCH aparent rezolvată, mențineți supravegherea pentru recidivă sau remodelare • Pentru alte BCV aparent rezolvate (ex. aritmie, stenoză de valvă pulmonară) mențineți supravegherea pentru adolescenți sau adulți fără boală cardiacă cunoscută</p> <p>• Nicio boală cardiacă cunoscută:</p> <p>Vârsta 0-2: Evaluare frecventă (3-6 luni) de către un cardiolog pediatru cu ECG, eco la fiecare 6 luni Holter pentru tahicardie sau ritm neregulat</p> <p>Vârsta 2-20: Evaluare cardiolog la fiecare 2-3 ani cu eco și ECG, Holter în cazul îngrijirilor pentru tahicardie, screening lipidic inițial între 9-11 ani, evaluarea tensiunii arteriale cu vizite de rutină de întreținere a sănătății</p> <p>Vârsta adultă (>20 ani): Evaluare cardiolog cu eco și ECG la fiecare 1-2 ani, panou lipidic la fiecare 3-5 ani, evaluarea tensiunii arteriale cu vizite de rutină de întreținere a sănătății, luați în considerare angiografia tomografie computerizată coronariană (CTA) pentru detectarea precoce a bolii coronariene, luați în considerare CTA sau angiografia prin rezonanță magnetică dacă ecocardiograma sugerează dilatarea aortei</p>
Neurologie	<p>Risc de: Macrocefalie, hidrocefalie, malformație Chiari I, syrinx, cordon legat, convulsii</p> <p>La diagnostic: •</p> <p>Trimitere la neurologie cu RMN cerebral; repetați în primii 2 ani de viață, ~1 an mai târziu • RMN al coloanei inferioare pentru cordonul legat (cu o imagine a întregii coloane vertebrale pentru numărarea precisă a corpurilor vertebrale), o dată la diagnostic sau până la vârsta de 1 an</p> <p>Management continuu: •</p> <p>Examene clinice în serie, cu accent pe mers, mersul degetelor de la picioare, reflexele tendinoase, incontinența și alte semne ale bolii progresive ale cordonului ombilical cauzate de siringe sau cordon legat.</p> <p>• Repetați studiile imagistice după cum este necesar</p>
Funcția neurocognitivă/ psihologică	<p>Risc pentru: dizabilitate intelectuală, tulburări de vorbire și limbaj, deficiență ortopedică, întârziere/deficiență fine și abilități motorii grosiere, funcționare adaptativă afectată</p> <p>La diagnosticare: •</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trimiterea către serviciile pentru copii timpurii • Evaluarea cuprinzătoare a vorbirii și a limbajului, inclusiv a abilităților oral-motorii; terapie conform indicațiilor • Luați în considerare predarea limbajului semnelor pentru deficiențele de vorbire/limbaj și oral-motorii • Evaluare pentru comunicare augmentativă sau de asistență, cu formarea părinților/îngrijitorilor • Terapia ocupațională și evaluarea terapiei fizice • Screening pentru tulburarea spectrului autist • <p>Pentru preocupări comportamentale: trimitere la un psiholog pentru copii pentru evaluare; terapia de analiză comportamentală aplicată (ABA) ca indicat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluați și abordați posibilul stres parental; screening pentru simptomele depresive ale părinților; adresați-vă la psiholog dacă este necesar

(continuă)

TABEL 1 (Continuare)

Specialitatea clinică	Recomandări
	<ul style="list-style-type: none"> • Încurajează interacțiunile reciproce („serve și întorcere”) părinte-copil. • Consiliere părinților cu privire la resursele federale, statale și/sau locale pentru copiii cu întârzieri de dezvoltare/dizabilități intelectuale Management continuu: • Intervenție continuă și reevaluare periodică prin logopedie/limbaj, terapie ocupațională și terapie fizică profesioniști • Evaluare neuropsihologică la vârsta de 4 ani sau intrarea în școală, cu reevaluare înainte de tranzițiile majore • Elaborarea unui plan educațional individualizat (IEP) la intrarea în școală, pentru programarea școlară adecvată (inclusiv posibile abilități de viață și/sau instruire specială); an școlar prelungit; școlarizare până la vârsta de 21 de ani, după caz • Furnizarea de servicii conexe în școală, inclusiv: terapie logopedică/lingvistică, ot/pt, servicii de orientare și mobilitate, tehnologie de asistență sau augmentativă • Dacă apar probleme de comportament în școală, școala ar trebui să finalizeze o analiză funcțională a comportamentului (FBA) pentru a informa un comportament plan de intervenție (BIP) • Planificarea tranziției după liceu • Pentru preocupări comportamentale: Trimiterea către un psiholog pentru copii pentru evaluare; terapie ABA; Training management parental (PMT) • Pentru preocupări sociale/emoționale: trimitere la un psiholog pentru copii pentru evaluare, cu o atenție deosebită anxietății, în special la intrarea în școală; terapie comportamentală familială/terapie de expunere; PMT
Endocrinologie	<p>Risc de: insuficiență, statură mică, deficit de hormon de creștere, hipoglicemie, pubertate întârziată sau precoce</p> <p>La diagnostic: •</p> <p>Adresați-vă medicului endocrinolog</p> <p>Ca nou-născut dacă hipoglicemia este o problemă</p> <p>Între 2 și 3 ani pentru monitorizarea creșterii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obțineți TSH, T4 liber, IGF-1 și IGF BP3 pentru a detecta deficitul tiroidian și GH. • Evaluare nutrițională, inclusiv măsurarea concentrației de 25-hidroxivitamina D și a creșterii <p>Management continuu: •</p> <p>Monitorizați creșterea și trimiteți la endocrinolog pentru o accelerare sau decelerare semnificativă a vitezei înălțimii • Studii de stimulare a GH care trebuie luate în considerare și dirijate de endocrinolog la toți pacienții • Monitorizați semnele de pubertate precoce sau întârziată • Înlocuirea vitaminei D3 600–1.000 unități pentru pacienții cu deficit de vitamina D (25 OH Vit D <20 pg/mL)</p>
Gastroenterologie	<p>Risc de: Eșecul de a se dezvolta din cauza dificultăților de hrănire și/sau de înghițire, stenoză pilorică, reflux gastroesofagian și metabolism crescut în repaus, constipație</p> <p>La diagnostic: •</p> <p>Măsurători de creștere (folosind diagrame de creștere specifice sindromului și diagrame generale greutate vs lungime pentru a detecta eșecul la prospera)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultați gastroenterologul pentru dificultăți de hrănire, reflux gastroesofagian, insuficiență de a prospera, vărsături și constipație • Evaluarea nutriției de către un dietetician • Pentru dificultăți de hrănire: Consultați pentru terapie de hrănire Consultați specialistul • ORL pentru evaluarea dificultăților de supt și înghițire, luați în considerare studiile de înghițire și TAXELE (endoscopie flexibilă) și evaluează riscul de complicații respiratorii (de exemplu, pneumonie prin aspirație) • Evaluați refluxul gastroesofagian conform recomandărilor gastroenterologului • Dacă este prezent refluxul gastroesofagian: luați în considerare măsuri conservatoare, cum ar fi ajustări ale dietei, luați în considerare tratamentul cu inhibitor al pompei de protoni sau medicament prokinetic. Luați în considerare hrănirea prin sondă nazogastrică sau gastrostomie. vârsta 2-4 luni Management continuu: • Urmărire regulată pentru a evalua creșterea, greutatea și nutriția • Evaluarea și tratamentul de către un dietetician pentru eșecul de a se dezvolta sau dificultăți de hrănire • Terapie de hrănire pentru dificultăți persistente de hrănire pentru a stimula hrănirea orală • Evaluare pentru debut tardiv reflux gastroesofagian • Luați în considerare complicațiile neurologice (de exemplu, malformația Chiari) cu vărsături progresive
Respirator/ Otolaringologie	<p>Risc pentru: anomalii structurale ale căilor aeriene superioare și inferioare, infecții frecvente, apnee centrală și obstructivă, cardiopulmonare boala</p> <p>La diagnostic: •</p> <p>Evaluare pentru problemele comune ale căilor respiratorii.</p> <p>Management continuu: •</p> <p>Evaluare și tratament după cum este necesar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studiul somnului la persoanele în vârstă cu simptome care sugerează apnee obstructivă

(continuă)

TABEL 1 (Continuare)

Specialitatea clinică	Recomandări
Dentare	<p>Risc de: erupție dentară întârziată, malocluzie, mușcătură încrucișată, bruxism și eroziune a smalțului</p> <p>La diagnostic: •</p> <p>O evaluare stomatologică amănunțită cu medicul stomatolog pediatru sau generalist</p> <p>Gestionare continuă: •</p> <p>Igiena dentară regulată adecvată • Luați în considerare fluor suplimentar pentru a reduce cariile</p> <p>• Îngrijire restaurativă</p> <p>• Tratament ortodontic după cum este necesar •</p> <p>Aparatură bucală personalizată poate fi luată în considerare pentru a trata bruxismul</p>
Musculo-scheletice	<p>Risc de: astragal vertical, pectus, displazie/subluxație șold, corzi strânse ale călcâiului, contracturi ale umărului și cotului, deviație cubitală a încheieturilor, scolioză, osteopenie/osteoporoză și slăbiciune</p> <p>La diagnostic: •</p> <p>Trimitere către un ortoped pediatru • Trimitere către un kinetoterapeut</p> <p>Gestionare continuă: •</p> <p>Monitorizați scolioza utilizând testul de îndoire înainte al lui Adam cel puțin anual • Radiografii în funcție de constatările clinice (de exemplu, simptome) referitor la scolioză, talus vertical, displazie de șold) • Tratamente standard de către ortopedie/fizioterapeuți bazate pe constatările clinice (de exemplu, încovârșe, intervenții chirurgicale, orteze) • Încurajează antrenamentul de forță și activitatea fizică • Absorbțimetria cu raze X cu energie duală la persoanele cu antecedente de fractură • Imagistica prin rezonanță magnetică a întregii coloane vertebrale pentru scolioză rapid progresivă, deformare a piciorului cu debut nou sau înainte de</p> <p>procedura chirurgicală a coloanei vertebrale</p>
Genito-urinar	<p>Risc pentru: criptorhidie sau anomalii labiale, malformații renale, reflux vezicoureteral, hernie inghinală, celule de tranziție carcinom al vezicii urinare care începe în adolescență</p> <p>La diagnostic: •</p> <p>Examen fizic detaliat • Ecografia renală</p> <p>Management continuu: •</p> <p>Trimitere către urologie și urmărire cu urologie, după cum este necesar • Vârsta de început de 10 ani, analiză anuală de urină pentru hematurie asociată cu cancerul vezicii urinare</p>
Oftalmologie	<p>Risc pentru: Ambliopie, ptoză, nistagmus, eroare de refracție, strabism, hipoplazie a nervului optic, atrofie optică, tulburări de vedere corticală și maturare vizuală întârziată, keratoconus</p> <p>La diagnostic: •</p> <p>Examen oftalmologic de către medicul oftalmolog pediatru la naștere sau în copilăria timpurie • Intervenție după caz</p> <p>Management continuu: •</p> <p>Examen oftalmologic la 6 luni și urmărire la 6 luni în primii 2 ani; apoi anual ulterior • Terapie de susținere a vederii și evaluare funcțională prin programe de intervenție timpurie și resurse vizuale pentru vederea slabă și percepția anormală a adâncimii • Cu anomalii ale nervului optic, RMN cerebral pentru a detecta malformații</p>
Oncologie	<p>Risc pentru: Tumori benigne, rhabdomyosarcom embrionar, carcinom vezical, neuroblastom</p> <p>La diagnostic: • Dacă este mai mică de 10 ani;</p> <p>ecografie abdominală și pelvină</p> <p>Management continuu: • Repetă ecografie abdominală și pelvină la fiecare 3 luni până la vârsta de 8–10 ani • Analize anuale de urină de la vârsta de 10 ani. Trimiteti pentru evaluare pentru carcinomul vezicii urinare în cazurile de hematurie persistentă • Investigarea simptomelor inexplicabile pentru malignitatea de bază</p>
Dermatologie	<p>Risc pentru: Papiloame, keratodermie palmoplantară, acanthosis nigricans</p> <p>La diagnostic: •</p> <p>Trimiterea la medicul dermatolog pediatru după cum este necesar</p> <p>Management continuu: •</p> <p>Monitorizarea dezvoltării papiloamelor. Poate fi îndepărtat dacă este simptomatic • Monitorizați cheratodermia palmoplantară, poate necesita tratament topic • Recomandați protecție solară și măsuri de precauție pentru a evita supraîncălzirea</p>
Varsta adultă	<p>Management continuu: •</p> <p>Urmărirea cardiologiei, frecvența dependentă de diagnosticul anterior • Evaluarea/managementul simptomelor de reflux • RMN cerebral dacă simptomele Chiari I</p>

(continuă)

TABEL 1 (Continuare)

Specialitatea clinică	Recomandări
	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea densității osoase • Curățări regulate dentare — Luați în considerare la fiecare 3 luni în loc de 6 luni • Tratament ortopedic pentru a maximiza mobilitatea și funcția • Examen regulate ale ochilor/viziunii • Evaluare regulată a sănătății mintale • Planificarea viitoare a îngrijirii

TABELUL 2 Diagnosticul diferențial al sindromului Costello

Sindromul	Caracteristici comune cu CS	Diferențele cu CS
sindromul Noonan	Hipertelorism, fisuri palpebrale descendante, ptoză, statură mică, macrocefalie relativă, PVS, HCM, ASD, hipotonie, unele cu întârziere neurocognitivă.	Caracteristicile faciale mai puțin grosiere, incidența mai mică a problemelor severe de hrănire, mai puține caracteristici cutanate, incidența mai mică a întârzierii neurocognitive.
Sindromul cardio-facio-cutanat	Hipertelorism, declin palpebral fisuri, păr creț, punte nazală largă, pliuri epicantale, PVS, HCM, deformare a pectusului, statură mică, dificultăți de alimentație, hipotonie, întârziere neurocognitivă.	Trăsături faciale mai puțin grosiere, incidență mai mare a întârzierii neurocognitive, convulsii, formare progresivă de alunite, keratoză pilară, uleritem ofryogenes,
Sindromul Noonan cu multiple lentigenes (fostul sindrom LEOPARD)	Statură mică, hipertelorism, PVS, HCM, anomalii de conducere, hipotonie, unele cu întârziere cognitivă.	Pistru cu mai multe piele, frecvente surditate neurosensorială, anomalii de conducere.
Sindromul Noonan cu păr anagen liber	Facies triunghiular, macrocefalie, hipertelorism, frunte înaltă, păr subțire rar, statură mică, eczeme, piele uscată, hiperpigmentare, hipotonie.	După copilărie trăsăturile faciale mai puțin grosiere, displazia valvei mitrale.
Sindromul Beckwith-Wiedemann	Macrosomia la naștere, trăsături faciale grosiere, hipoglicemie neonatală, HCM, visceromegalie, hipotonie, tumori embrionare.	Cute/grosuri ale urechii, macroglosie, omfalocel, anomalii renale, hemihiperplazie.
Sindromul Simpson-Golabi-Behmel	Macrosomia, trăsături grosiere ale feței, visceromegalie, întârziere în dezvoltare.	Macroglosie, anomalii renale, despicătură de buză, polidactilie.
sindromul Williams	Trasaturi faciale grosiere, buze pline cu gura mare, piele moale, laxitate ligamentara, hipotonie, dificultati de alimentatie.	Arteriopatie cu elastina, stenoză pulmonară periferică, stenoză aortică supravalvă, caracteristici unice de personalitate, hipercalcemie.
Tulburări de stocare lizozomală	Trăsături grosiere ale feței, hipotonie.	Nu conține ser și urină biochimic profil.

a mutațiilor genei HRAS care cauzează CS implică aminoacidul glicina la Poziția 12 sau 13 în HRAS (Sol-Church & Gripp, 2009). Glicina 12 și 13 sunt importante pentru legarea GTP, afectând activarea cascada de semnalizare RAS/MAPK (van Steensel et al., 2006). Aproximativ 80% dintre mutații au ca rezultat o schimbare a sensului greșit p.G12S și ca a rezultat, această mutație este asociată cu fenotipul clasic CS (Figura 1). p.G12A este a doua cea mai frecventă mutație missense raportate în CS. Această mutație poate avea o rată mai mare de malignitate iar indivizii pot avea un fenotip mai sever (Figura 2). A fenotipul neonatal sever a fost raportat cu p.G12D, p.G12C, și mutații p.G12E care au ca rezultat cardiomiopatie severă, revărsat pleural și pericardic și anomalii pulmonare (Kerr și colab., 2006; Lo și colab., 2008; Weaver et al., 2014). P.G12V missens mutația este asociată cu cardiomiopatie severă și tahicardie,

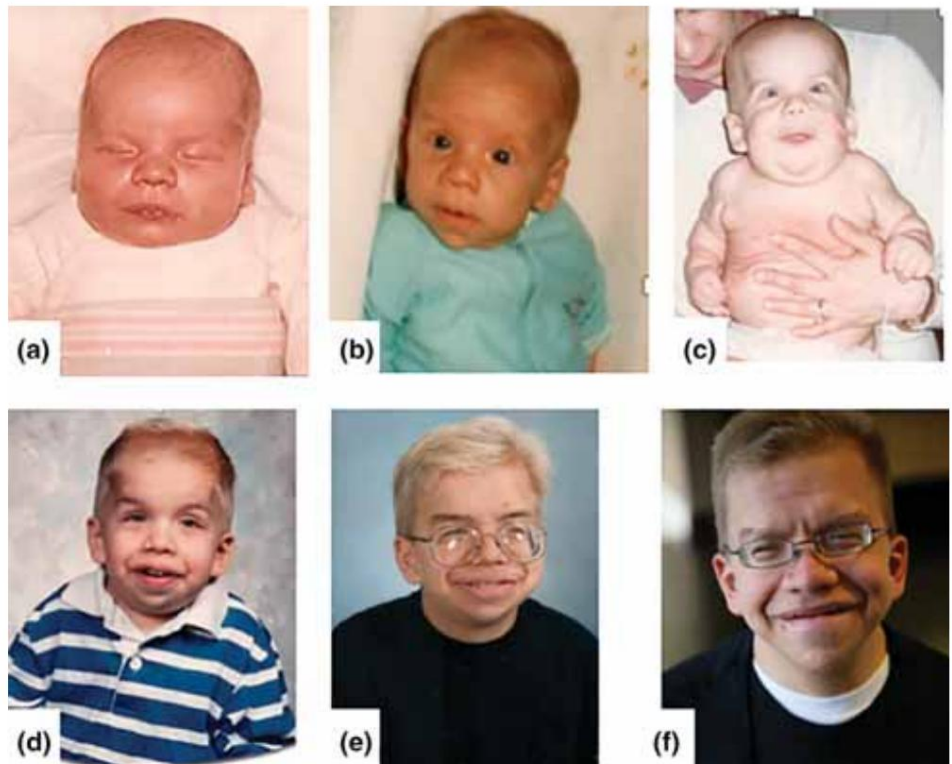
precum și detresă respiratorie care duce la moarte timpurie (Aoki și colab., 2005; Quezada & Gripp, 2007; Sol-Church & Gripp, 2009). Detaliat studii funcționale bazate pe un pacient neobișnuit cu un fenomen neletal notip datorită unei mutații c.35_36GC>TG (p.G12V) a demonstrat efectul splicing-ului alternativ asupra prezentării fenotipice (Hartung et al., 2017). Mutația p.G13C poate fi asociată cu o mai ușoară fenotip caracterizat prin statură mai înaltă, absența deviației ulnare a încheieturii mâinii și un risc mai mic de tumori maligne sau papilomata (Figura 2; Sol-Church & Gripp, 2009; Gripp și colab., 2011).

Printre mutațiile mai puțin frecvente, cauzele HRAS p.E63_D69dup un fenotip atenuat cu dizabilitate intelectuală mai ușoară, mai puține probleme de hrănire și un risc mai mic de tumoră (Lorenz et al., 2013; Xu, Wang, Lin și Yu, 2015). Trăsăturile feței tind să fie mai puțin aspre la persoanele cu mutațiile HRAS missense mai rare p.T58I, p.K117R, p.A146V și

TABELUL 3 Corelații genotip-fenotip în sindromul Costello

Mutația HRAS	Fenotip clinic
p.G12S	Caracteristicile clasice ale CS
p.G12C	Fenotip neonatal sever - cardiomiopatie severă, revărsat pleural și pericardic și anomalii pulmonare
domnule G12D	Fenotip neonatal sever - cardiomiopatie severă, revărsat pleural și pericardic și anomalii pulmonare
p.G12A	Rată mai mare de malignitate
p.G12V	Cardiomiopatie și tahicardie severă, precum și detresă respiratorie; de obicei letal
p.G13C	Simptome mai ușoare cu risc mai mic de tumori maligne sau papilomata, statură mai înaltă și absența deviația clasică CS ulnară a încheieturii mâinii
p.Q22K	Caracteristicile clasice ale CS plus miopatia congenitală
p.T58I	Caracteristicile feței tind să fie mai puțin aspre
p.G60D	Fenotip mai ușor - raportat cu transmitere maternă
p.G60V	Un singur caz raportat - moartea sugarului
p.E63K	Caracteristicile clasice ale CS plus miopatia congenitală
p.E63_D69dup	Simptome mai ușoare - dizabilitate intelectuală mai ușoară, mai puține probleme de hrănire și un risc mai mic de tumori
p.K117R	Caracteristicile feței tind să fie mai puțin aspre
p.A146P	Caracteristicile feței tind să fie mai puțin aspre
p.A146T	Simptome mai ușoare - afectare minoră a pielii și a articulațiilor și restricție mai ușoară a creșterii. Microcefalie și rară, sunt raportate și părul subțire.
p.A146V	Caracteristicile feței tind să fie mai puțin aspre

FIGURA 1 Imaginile unui individ mascul cu cel mai frecvent heterozigot HRAS p.G12S missens mutație. Imaginile demonstrează sindromul Costello clasic fenotip cranio-facial. Aceasta figura descrie evoluția trăsăturilor sale de la naștere (a), până la vârsta de 5 luni (b), vârsta de un an și jumătate (c), patru și vârsta de un an jumătate (d), 15 ani vârsta (e) și 23 de ani (f) [Figura de culoare poate fi vizualizată la wileyonlinelibrary.com]



p.A146P (Chiu et al., 2016; Gripp et al., 2008; Kerr et al., 2006). HRAS p.A146T a fost asociat cu o prezentare mai blândă rezultând în afectare minoră a pielii și articulațiilor și restricție mai ușoară a creșterii. HRAS p.G60D este asociat cu un fenotip general mai blând și parental transmitere (Gripp et al., 2015), în timp ce singurul individ a raportat cu HRAS p.G60V a murit în copilărie (Gripp et al., 2017).

4 | CONSTATĂRI PRENATALE

Un diagnostic prenatal de SC ar trebui luat în considerare la feteșii cu translucitate nucală crescută (inclusiv higrom chistic), polihidramnios, deviație cubitală a încheieturilor, cardiomiopatie hipertrofică sau tahicardie fetală (Lin et al., 2009; Quezada & Gripp, 2007;



FIGURA 2 Imagini ale indivizilor cu mutații HRAS missens mai rare.

(a) Un băiat de 3 ani cu o mutație heterozigotă HRAS p.F156L missense. (b) O fetiță de 3 ani cu o mutație heterozigotă HRAS p.Q22K missense. (c) Un băiat de trei ani și jumătate cu o mutație heterozigotă HRAS p.G12A missense. (d) O fetiță de cinci ani și jumătate cu o mutație heterozigotă HRAS p.G12C missense. (e) O fetiță de 6 ani cu o mutație heterozigotă HRAS p.G13C missense. (f)

Un bărbat de 26 de ani cu o mutație heterozigotă HRAS p.G13D missense [Figura de culoare poate fi vizualizată la wileyonlinelibrary.com]

Smith, Podraza și Proud, 2009; Van den Bosch et al., 2002). poli-hidramnios este prezent în peste 70% și poate fi asociat cu reducerea înghițirea fetală (Lin și colab., 2009; Myers și colab., 2014; Smith și colab., 2009; Van den Bosch et al., 2002). Fetusii cu CS tind să fie mari pentru gestație. vârstei jonale care contrastează eșecul de a se dezvolta și întârzierile de creștere observate postnatal (Lin et al., 2009; Quezada & Gripp, 2007; Smith et al., 2009; Van den Bosch et al., 2002). Tahiaritmia fetală este destul de specifică CS (Myers et al., 2014). Trăvialul prematur este obișnuit, la fel ca și nevoia de timpuriu naștere din cauza complicațiilor de la creșterea excesivă a fătului, polihidramnios sau suferință fetală (Lin și colab., 2009; Piccione și colab., 2009; Smith și colab., 2009). Rezultatele ecografiei pot include macrocefalie, ventriculomegalie, oase lungi și pielectazie. Multe caracteristici fetale și prenatale constatările ecografice se suprapun cu CFC sau NS, subliniind importanța de testare moleculară.

5 | BOALA CARDIOVASCULARĂ

Boala cardiovasculară este prezentă la 85% dintre indivizi, inclusiv hiper-cardiomiopatie trofică (HCM), malformații cardiace congenitale (CHD), disritmii și/sau hipertensiune arterială. Boala cardiovasculară este cea mai importantă contribuie la morbiditatea și mortalitatea în primii ani de viață (Gelb, Roberts, & Tartaglia, 2015; Lin și colab., 2011). HCM apare în ~60%, reprezentând 75% din patologia cardiovasculară (Lin et al., 2011). hipertrofeul poate fi asimetric/septal sau concentric, cu ventricul stâng sau

implicarea biventriculară (Lin et al., 2011). Cursul clinic variază de la o formă letală neonatală severă rară, până la forma tipică ușoară până la moderată de HCM observată în majoritatea (Burkitt-Wright și colab., 2012; Lorenz și colab., 2012). În timp ce datele de istorie naturală pe termen lung rămân de colectat, urmărirea a 146 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 40 de ani (cu numai 13 indivizi >18 ani) indică faptul că mulți au avut cronic sau pro-hipertrofie progresivă (37%), un sfert a avut boala stabilă, iar o fracțiune (14%) a avut îmbunătățire sau chiar rezoluție (Lin et al., 2011).

O CHD este identificată la 45% dintre indivizi (Lin et al., 2011). Stenoza valvei pulmonare (PVS) este cea mai frecventă CHD (15-20%) și poate fi însoțită de subvalvar și supravalvar pulmonar stenoză și ventricul drept cu două camere. La majoritatea pacienților cu PVS, obstrucția ușoară-moderată nu necesită intervenție. Defectele septale atriale (ASD) sunt mai puțin frecvente (5-7%). Altele rare defecte includ defectul septului ventricular, anomalii ale valvei mitrale, îngroșare sau stenoză aortică, valvă aortică bicuspidiană, coarctarea a aorta, canalul arterial permeabil și dilatarea rădăcinii aortice. Coro-anomalii ale arterei nare au fost raportate la speciemenle de autopsie, caracterizată ca boală coronariană prematură și displazie fibromusculară coronariană (Kerr și colab., 2006; Lin și colab., 2011).

Aritmiile atriale sunt foarte frecvente în CS, observate la peste 50% și sunt de obicei caracterizate ca tahicardii atriale nonreentrante (NRAT), tahicardie atrială ectopică, tahicardie atrială multifocală sau haotică (Levin et al., 2018; Lin și colab., 2011). Tahicardiile atriale nereintrante sunt adesea diagnosticate în primul an de viață și sunt stabile sau se rezolvă în 70%.

Aritmiile atriale cu debut mai târziu, și anume fibrilația atrială și flutterul, au fost raportate, în timp ce aritmiile ventriculare par a fi rare.

Din cauza prevalenței mari a bolilor cardiovasculare, urgent consult de cardiologie pediatrică este indicat la diagnosticul de CS. Evaluarea include ecocardiografie (ECHO), electrocardiografică (ECG) și telemetrie continuă sau monitorizare Holter. HCM iar NRAT-urile sunt cel mai probabil să apară în copilărie, așa că este adecvată supravegherea frecventă în primii 2 ani de viață. Reevaluare devreme copilăria este dictată de anomalii, cu intervale determinate de vârstă în absența bolilor cardiovasculare (Tabelul 1). Tratamentele HCM include terapii medicale pentru reducerea frecvenței cardiace și obstrucția fluxului de ieșire conform ghidurilor publicate (Gersh și colab., 2011). Obstrucția severă a fluxului de ieșire a fost tratată cu sept miectomie. Tratatamentul antiaritmie convențional al NRAT de către un electrofiziolog pediatru este eficient la majoritatea pacienților (Bradley, Fischbach, Law, Serwer și Dick 2nd., 2001; Salerno, Kertesz, Friedman și Fenrich, 2004). Corectarea chirurgicală a CHD este rareori necesare. Se știe puțin despre dacă HCM și altele boala miocardică se poate dezvolta la vârste mai înaintate. Toți indivizii cu CS, chiar și cei care au avut anterior ECHO normal sau au suferit repararea chirurgicală a CHD la copii mici, ar trebui să fie reevaluată periodic de către un cardiolog. Hipertensiunea arterială (Estep și colab., 2006; Lin și colab., 2011) și moartea subită (presupus cardiac) nu sunt neobișnuite (Lin et al., 2011). Având în vedere riscul de dobândire și pro-anomalii cardiovasculare progresive, screening pentru HCM cu ECHO și ECG, boală coronariană precoce, lipidopatie și hipertensiune arterială sion este garantată pe tot parcursul vieții (Gersh și colab., 2011). Scurt și rezultatele pe termen lung ale intervenției chirurgicale în SC nu sunt descrise, dar trebuie luată în considerare mortalitatea chirurgicală mai mare legată de comorbidități.

6 | CONSTATĂRI NEUROLOGICE

Constatări neurologice sunt frecvente și includ structurale și funcționale anomalii. Constatări structurale ale sistemului nervos central includ absolute sau macrocefalie relativă, dilatare ventriculară, aglomerare în fosa posterioară care poate fi suficient de severă pentru a îndeplini criteriile pentru malformația Chiari 1 și mai rar malformație Dandy-Walker (Delrue, Chateil, Arveiler și Lacombe, 2003; Gripp, Hopkins, Doyle și Dobyns, 2010; Gripp & Lin, 2006; Gripp & Lin, 2012). În timp ce aceste constatări pot fi prezente la începutul copilăriei, pot progresa. Îngheșuirea în fosa posterioară este cel puțin parțial în mod implicit atribuită hipoplaziei fosei osoase posterioare, în ciuda normalului volumul creierului (Calandrelli et al., 2015). O combinație de tipic infantile creșterea creierului și, posibil, creșterea excesivă determinată de mutația HRAS cu dimensiunea scăzută a fosei cerebeloase și forma modificată a craniei predispune la hernia amigdaliană cerebeloasă care, atunci când este gravă, se prezintă ca malformație Chiari 1 (Calandrelli și colab., 2015; Paquin, Hordo, Kaplan și Miller, 2009). Îngheșuirea în fosa posterioară și hernia amigdaliană cerebeloasă-trecerea prin foramen magnum poate împiedica lichidul rahidian cerebelos flux, contribuind la ventriculii măriti și formarea siringomieli. Siringomielia poate duce la simptome ale sistemului nervos periferic, cum ar fi slăbiciune, durere sau senzație anormală. Cablul legat este mai comun decât reflectat în literatura de specialitate și ar trebui bănuț în toate

indivizi (Gripp et al., 2010). În prezent, nu este clar dacă este progresiv Malformația Chiari I, siringomieli sau cordonul legat și neuro-consecințele logice contribuie la dezvoltarea scoliozei, dezvoltarea displazie opțională de sold, tendoane calcaneale strânse și mână sau picior anomalii de poziție. Convulsiile apar cu o incidență crescută (Kerr et al., 2006) și sunt tratate ca în populația generală. Nu predomină un anumit tip sau vârstă de debut al convulsiilor. Datorită riscului de hipoglicemie hiperinsulinemică la sugarii mici (Gripp et al., 2015) sau hipoglicemie legată de deficitul de hormon de creștere la persoanele în vârstă (Gripp, Scott Jr., Nicholson și Figueroa, 2000), crize convulsive noi ar trebui să determine o evaluare pentru hipoglicemie.

Managementul neurologic în CS este pe tot parcursul vieții și se trimite la Neurologie este important la diagnostic (Tabelul 1). Examele clinice în serie trebuie să se concentreze asupra anomaliilor de mers, inclusiv mersul degetelor de la picioare, reflexele tendoase și alte semne ale bolii cordonului ombilical cu progresie lent. Când Chiari I malformație sau siringomielia este simptomatică sau prezintă o progresie semnificativă pe imagini. În studii, este indicat consultația neurochirurgicală. Acest lucru duce adesea la decomprimarea fosei posterioare și uneori repetarea decompresiei (Gripp și colab., 2010). Pentru probleme legate de cordonul legat, imagistica coloanei vertebrale inferioare la diagnostic sau la vârsta de 1 an este indicată. Deoarece cordonul legat poate fi dificil de identificat cu certitudine în studiile imagistice, ar trebui să rămână un indice ridicat de suspiciune, iar persoanele simptomatice ar trebui să fie re-imaginat. Datele preliminare sugerează că multe persoane cu CS pot avea șase vertebre lombare și, prin urmare, este important să se numere nivelul vertebral de la coloana cervicală în jos pentru a stabili în mod corespunzător nivelul conului.

7 | FUNCȚIA NEUROCOGNITIVĂ

Dizabilitate intelectuală apare la ~80% dintre persoanele cu SC (Axelrad et al., 2009; Axelrad, Schwartz, Katzenstein, Hopkins și Gripp, 2011; Cesarini et al., 2009). Majoritatea se încadrează în intervalul ușor până la moderată, cu aproximativ unul din cinci prezentând o afectare mai severă, iar unul în 10 care arată performanțe scăzute de la medie la medie. Fluid nonverbal raționamentul este o putere relativă, cu aproximativ 20% dintre indivizi care se încadrează în intervalul mediu scăzut, în timp ce raționamentul verbal și vizual-spațial aptitudinile sunt zone de relativă slăbiciune. Dovezile preliminare sugerează că indivizii cu mutația p.G13C missense au o funcționare nitivă și adaptativă (Axelrad și colab., 2009, 2011; Gripp, Staley, et al., 2011).

Majoritatea persoanelor cu CS prezintă întârziere de vorbire/limbă, cu primele cuvinte apar în general între primul și al doilea an de viață (Gripp, Staley, et al., 2011). Debutul vorbirii coincide adesea cu rezolvarea problemelor de hrănire timpurie și cu tolerarea hranei orale (Gripp & Lin, 2012). Deficiența de vorbire/motorie persistă (White și colab., 2005), deși majoritatea indivizilor sunt capabili să vorbească în propoziții complete până la vârsta adultă (Hopkins et al., 2010) și unii indivizi învață cu succes limbajul semnelor (White și colab., 2005). Evaluările standardizate relevă abilități lingvistice generale în intervalul ușor până la moderat de dizabilități (Axelrad și colab., 2009; Schwartz și colab., 2013), deși înțelegerea funcțională a limbajului poate fi mai bine în medii familiare. Limbajul expresiv este

de obicei, mai rău decât înțelegerea limbii, probabil din cauza vorbirii și/sau dificultăți de articulare. Dezvoltarea vocabularului poate accelera se dezvoltă ușor în adolescență sau la vârsta adultă timpurie.

Evaluarea neuropsihologică a atenției este o provocare, deoarece participanții au avut dificultăți în înțelegerea direcțiilor sarcinilor. Mamă raportul indică probleme de atenție în aproximativ o treime din indivizi. persoanele cu SC (Alfieri et al., 2014), deși atenția este probabil comună. măsurată cu dezvoltarea generală. Memoria de reamintire verbală este în general, în intervalul ușor până la moderată de dizabilitate (Axelrad et al., 2009; Dileone și colab., 2010; Schwartz și colab., 2013). În schimb, verbal memoria de recunoaștere pare în mare măsură cruțată, scăzând în medie scăzută la intervalul mediu (Schwartz et al., 2013). Memorie pentru informații narative este mai bine dezvoltată decât memoria pentru informații mai puțin structurate. Memorie, cum ar fi liste de cuvinte. Memoria vizual-spațială variază de la ușoară la handicap sever (Axelrad et al., 2009; Axelrad, Nicholson, Stabley, Sol-Church, & Gripp, 2007; Dileone și colab., 2010). Abilități vizual-motorii par a fi o slăbiciune relativă. Deficitele motorii fine caracterizează majoritatea indivizilor și sunt agravate de anomalii de poziție ale mâinilor și limitări de mișcare.

Abilitățile academice sunt în general la un nivel de școală primară. Pe baza testelor standardizate, majoritatea indivizilor obțin cuvântul de bază abilități de citire și ortografie între o grădiniță și clasa a doua nivel, în timp ce câțiva progresează la un nivel de clasa a 4-a-6-a. Calcul matematic abilitățile se încadrează în general la nivelul grădiniței până la clasa a treia. Comenzi de lectură-abilitățile de prehensiune și de rezolvare a problemelor de matematică aplicată tind să fie mai puțin dezvoltate (Schwartz et al., 2013).

Comportamentul adaptativ este în general proporțional cu cel intelectual funcționare. Abilitățile sociale tind să fie mai bine dezvoltate, în timp ce practic abilitățile de viață zilnică tind să fie mai slabe, în parte din cauza bolilor ortopedice. abilitate. Femeile tind să aibă abilități sociale și de comunicare mai bune, și abilități moderat mai bune de viață de zi cu zi. Majoritatea persoanelor cu CS atinge un grad limitat de independență ca adulți, fiind capabil să se hrănească, curăță și se îmbracă cu ajutorul minim (White și colab., 2005), și mai mult de jumătate pot căuta pe internet pe cont propriu; în orice caz, majoritatea nu pot îndeplini sarcini mai complexe, cum ar fi gestionarea banilor (Hopkins et al., 2010).

Majoritatea persoanelor cu CS necesită programare specializată în școală, de obicei într-un stadiu de abilități de viață (Tabelul 1). Copii din SUA ar trebui să li se ofere un plan educațional individualizat cuprinzător. Învățarea poate fi facilitată prin încorporarea conținutului în narațiuni. Cunoștințele pot fi cel mai bine evaluate folosind formulare cu alegere multiplă covorășe, care sunt preferate întrebărilor mai deschise. Copii ar trebui trimis pentru evaluarea vorbirii/limbii pentru a face recomandări recomandări pentru logopedie și pentru evaluarea tehnologiei de asistență pentru a determina dacă un dispozitiv de asistare de comunicare ar putea dovedi de ajutor. Utilizarea unui dispozitiv de asistență de comunicare sau a unei imagini Sistemul de Comunicare Schimb ajută copiii cu dezvoltare dizabilitățile de comunicare (Ganz, Davis, Lund, Goodwyn și Simpson, 2012). Copiii cu probleme mai severe de vorbire pot fi învățați să semneze limba. Pentru deficiențe motorii, indivizii trebuie îndrumați pentru ocupare. terapie fizică și kinetoterapie și, în școală, o orientare și mobil-evaluarea fizică ar trebui, de asemenea, finalizată.

8 | SOCIALE, EMOȚIONALE ȘI FUNCȚIA COMPORTAMENTALĂ

Sugarii și copiii mici cu CS au fost descriși ca fiind caracteristic retras, iritabil și hipersensibil la atingere, care poate fi asociat asociat cu alimentația de bază și complicații medicale (Galéra et al., 2006; Gripp și colab., 2010; Kawame și colab., 2003). Dificultățile de hrănire timpurie și iritabilitatea scad în timp (White și colab., 2005). Mulți copii sub vârsta de 4 ani prezintă, de asemenea, simptome crescute ale tulburării din spectrul autismului (Adviento et al., 2014), deși este nu este clar dacă copiii mai mari pot ieși dintr-o prezentare asemănătoare autismului (Schwartz et al., 2017; Young, Perati, Weiss, & Rauen, 2018). În mai târziu în copilărie și adolescență, abilitățile sociale apar ca o rudă putere, în special în rândul femeilor. Indivizii au un profil distinct de personalitate pe măsură ce îmbătrânesc, incluzând amabilitatea și simțul umorului (Bizaoui, Gage, Brar, Rauen și Weiss, 2018) și sunt adesea descrise la fel de sociabil și prietenos (Gripp & Lin, 2012).

Persoanele cu CS experimentează rate ridicate de internalizare probleme, inclusiv anxietatea de separare și anxietatea școlară (Axelrad et al., 2011; Galéra și colab., 2006; Kawame și colab., 2003). Aceste simptome tind să fie cel mai răspândit la bărbați și la persoanele cu cogniție inferioară. abilitate nitivă, sugerând că ei consideră școala stresantă. Anxietate ar trebui evaluat la copiii de vârstă școlară. Copiii pot răspunde bine la intervenția pe bază de familie pentru anxietate, cu accent pe terapia de expunere. Părinții pot beneficia, de asemenea, de sprijin ca având a copilul complex din punct de vedere medical poate fi stresant.

Aproximativ jumătate dintre indivizi prezintă probleme ușoare de comportament, cum ar fi crize de furie și nesupunere (Axelrad et al., 2009), deși comparativ cu mostrele normative, relativ puține probleme de comportament sunt raportate (Alfieri et al., 2014; Axelrad, Glidden, Nicholson, & Gripp, 2004). La adulții CS, părinții au raportat că calitatea vieții este invers legată la probleme medicale (Hopkins et al., 2010).

9 | CONSTATĂRI ENDOCRINOLOGICE

Endocrinopatiile frecvente în CS includ hiperinsulinismul neonatal, hipoglicemie, deficit de hormon de creștere (GH) și probleme cu pubertate. Nou-născuții și sugarii prezintă un risc ridicat de hipoglicemie și trebuie testat imediat după naștere și în timpul tratamentului în curs de desfășurare. îngrijire cal în primul an. Nivelurile de zahăr din sânge mai mici de 70 mg/dL ar trebui să fie abordată în conformitate cu recomandările Societății de Endocrin Pediatric (Thornton et al., 2015) și glicemia egală sau mai mică decât 50 mg/dL ar trebui să aibă o probă de diagnostic (glucoză, GH, insulină, cortizol, beta-hidroxiubutirat) obținut la acel moment pentru a defini etiologia scăderii zahărului din sânge pentru a ghida managementul hiper- neonatal insulinism (Alexander et al., 2005; Sheffield et al., 2015), deficit de GH (Gregersen & Viljoen, 2004; Stein, Legault, Daneman, Weksberg, & Hamilton, 2004), și sindromul de dumping tardiv din cauza gastrostomiei și funduplicatura poate cauza sau contribui la hipoglicemie (Calabria, Gallagher, Simmons, Blinman și De León, 2011), fiecare necesitând management medical specific. Sugarii sau persoanele tinere adesea pre-trimis cu glicemie scăzută din cauza deficitului de GH și simptomele pot

includ sincopa sau convulsii. Incidența deficitului de GH așa cum este definită rezultatul unui test de stimulare a hormonului de creștere anormal poate fi la fel de mare ca 30% (Estep et al., 2006; Gripp et al., 2010; date nepublicate).

Pubertatea întârziată sau dereglată se poate datora relației între depozitele de grăsime corporală și inițierea dezvoltării pubertale. Individual-Persoanele cu CS au de obicei o masă grasă corporală scăzută și o pubertate întârziată (White și colab., 2005). Orientările actuale ale societății endocrine pediatrice declară că femeile fără a dezvolta caracteristici sexuale secundare până la vârsta de 14 ani și bărbații fără dezvoltarea caracterelor sexuale secundare caracteristicile până la vârsta de 15 ani ar trebui evaluate pentru cauzele hipogonadismului, cum ar fi deficit de gonadotropină sau insuficiență gonadală. Pubertatea precoce are au fost de asemenea descrise (Kerr et al., 2006). Etiologia sa ar trebui să fie diferită între o creștere precoce a semnalului central pentru pubertate (creștere precoce a gonadotropinei) sau funcția autonomă a unui steroizi sexual care produce gonada sau altă tumoare. Diferite tumori producătoare de hormoni, cum ar fi hiperinsulinism focal (Dickson și colab., 2004; Gripp și colab., 2016) și paratiroida au apărut adenom (Cakir, Arici, Tacoy și Karayalcin, 2004).

Evaluarea deficitului de GH include măsurarea insulinei nivelurile factorului de creștere (IGF) urmate de un test de stimulare cu GH (Tabelul 1). Odată obținut un diagnostic de deficit de GH, dar înainte de tratament cu GH este începută, trebuie efectuată o evaluare cardiacă amănunțită. Pacienții trebuie monitorizați la fiecare 6 luni pentru primul an de GH înlocuitor pentru dezvoltarea cardiomiopatiei hipertrofice. Individual-pacienții tratați cu GH ar trebui să urmeze ghidurile existente pentru supraveghere pentru rhabdomyosarcom (Gripp et al., 2002), deoarece hormonul de creștere este un mitogen care poate afecta rata de creștere a celulelor neoplazice. Obiectivul de substituție a GH este prevenirea episoadelor hipoglicemice și a raportat anecdotic creșterea tonusului și forței musculare, mai degrabă decât creșterea înălțimii crescute. Nu există date privind rezultatele obținute sistematic disponibile pentru a documenta beneficiile înlocuirii GH.

Managementul hiperinsulinismului timpuriu poate include diazoxid cu monitorizare atentă a stării cardiace. Management adecvat pentru puber-problemele tale depind de înălțimea pacientului și vârsta osoasă și de inițiere înlocuirea cu steroizi sexuali poate fi amânată pentru a crește înălțimea finală. Densitatea minerală osoasă trebuie investigată la pacienții cu pubertate întârziată și, dacă este scăzută, poate fi tratată cu calciu, vitamina D, substituție cu steroizi sexuali sau bifosfonați. Hormonul eliberator de gonadotropină în urmă-niștii pot fi utilizați pentru cauzele centrale ale pubertății precoce și tumori poate necesita excizie.

10 | CONSTATĂRI GASTROENTEROLOGICE

Problemele severe de hrănire și eșecul de a se dezvolta sunt aproape universale la copiii mici cu SC. Dificultățile de hrănire includ sugerea și disfuncția de deglutiție, reflux gastroesofagian sever și oral aversiune. Disfuncția slabă de sucție și înghițire provine de la făt perioadă și continuă până în copilărie. Factorii care contribuie sunt macroglossie și hipersensibilitate orală. Boala de reflux gastroesofagian (GERD) cu vărsături extinse, iritabilitate și somn perturbat este o problemă frecventă și invalidantă (Kawame și colab., 2003; Leoni și colab., 2016). Combinația dintre GERD și dificultățile de înghițire contribuie la lipsa creșterii în greutate și complicații respiratorii precum sufocarea și

pneumonie de aspirație. Aversiunea orală poate fi declanșată de negativ stimulu cum ar fi sufocarea, vărsăturile, plasarea sondei nazogastrice și regrete dificultăți de integrare. Stare generală proastă cu cardiac și manifestările pulmonare ale CS precum și hipotonia generalizată pot contribuie la aportul oral slab (Digilio et al., 2008; Lo et al., 2008; Myers et al., 2014). Stenoza pilorică este relativ frecventă (5/58 în Gripp et al., 2008; 1/3 în Digilio et al., 2008) și ar trebui luată în considerare la sugarii de 2-4 luni cu vărsături progresive. Indivizii pot prezenta tulburări de motilitate gastrointestinală cu pseudo-intestine obstrucție și constipație cronică.

În ciuda terapiei extinse și a hrănirii suplimentare, sugarii pot au un aspect caracteristic de malnutriție, care poate masca deghizarea caracteristici dismorfice tinctive, eludând astfel recunoașterea clinică a sindromului (Chiu și colab., 2016; Zampino și colab., 2007). În general, diferențele de hrănire facilitățile se diminuează în timp și majoritatea copiilor iau hrănire orală între vârsta 2-4 ani. În mod remarcabil, primele gusturi acceptabile sunt adesea picante și puternic (Gripp & Lin, 2006). Majoritatea adolescenților și adulților mănâncă independent (Abe et al., 2012; Hopkins et al., 2009; White et al., 2005). În individual-Persoanele cu mutația HRAS p.G13C, pot fi probleme de hrănire mai blândă și de durată limitată (Gripp, Stabley, et al., 2011).

Tratamentul dificultăților de hrănire este complex și necesită o echipă multidisciplinară formată din medic pediatru, gastroenterolog, dietetician și terapeut alimentar (Tabelul 1). Măsurile conservatoare ca poziționare, formulă hipoalergenică sau îngroșată, dietă combinată și hrănilor frecvente sau continue au un succes limitat. Tratament cu inhibitorii pompei de protoni pot fi de valoare. Agenții prokinetici ar trebui să fie luate în considerare dacă se suspectează tulburarea motilității gastrointestinale. În orice caz, aceste medicamente pot avea efecte adverse importante care pot duce la aritmie. Studii de înghițire, inclusiv endoscopie flexibilă și imagistica gastrointestinală este adesea indicată în evaluare și managementul disfagiei, refluxului gastroesofagian și pulmonar aspirației. Majoritatea sugarii au nevoie de sondă nazogastrică sau percutanată gastrostomie (Leoni et al., 2016). Plasarea gastroduodenale sau tubul gastrojejunal, jejunostomia sau fundoplicatura pot fi necesare din cauza refluxului sever sau a motilității gastrice afectate (Lightdale & Gremse, 2013). BRGE cu debut la adulți poate fi legată de malformația Chiari (Hopkins și colab., 2010; White și colab., 2005). Pentru că vărsăturile sunt o recunoaștere simptom de malformație Chiari, BRGE, de asemenea, la persoanele în vârstă merită evaluare neurologică și eventual un RMN cerebral. Persoanele fizice cu CS au o cheltuielă de energie crescută în repaus (Leoni et al., 2016) măsurată prin calorimetrie indirectă, reflectând probabil un metabolism bazal celular crescut și contribuind la eșecul de a se dezvolta în ciuda aportului caloric zilnic normal până la ridicat (Leoni et al., 2016). Normativ diagramele de creștere pentru indivizii CS care primesc îngrijiri medicale au fost publicat (Sammon et al., 2012).

11 | RESPIRATORII I CONSTATĂRI OTOLARINGOLOGICE

Comorbiditățile pulmonare și respiratorii complexe sunt prezente într-o proporție semnificativă de nou-născuți și sugari cu SC (Gomez-Ospina și colab., 2016; Myers și colab., 2014) și sunt mai frecvente și mai severe.

decât în populația generală, chiar și pentru prematuritate.

Anomaliile ale căilor aeriene superioare și inferioare, precum și anomaliile ale apar parenchim pulmonar, cum ar fi boala pulmonară cronică. În copilărie și copilărie timpurie, țesut nazal redundant, macroglosie relativă, laringomalacia, colapsul peretelui hipofaringian sau obstrucția nespecifică a căilor aeriene pot necesita o epiglotoplastie sau plasarea traheostomiei. În mod anecdotic, producția de mucus este crescută și poate agrava problemele datorate hipotoniei și limitarea disfuncției de deglutiție eliminarea mucusului din căile respiratorii. Malformația Chiari I poate avea ca rezultat disfagie și apnee centrală de somn. Traheobroncomalacia, cronică boala pulmonară a sugarului și infecțiile frecvente ale tractului respirator tind pentru a îmbunătăți odată cu creșterea și dezvoltarea în funcție de vârstă. Alte probleme pot apărea, inclusiv hipertrofia adenoidă și amigdaliană. Papilo-mata nazală este frecventă la persoanele în vârstă și poate necesita îndepărtarea.

Apnee obstructivă sau centrală în somn (Della Marca și colab., 2006), în curs de desfășurare leziuni pulmonare parenchimatose sau evoluția bolii cardiopulmonare necesită recunoaștere și tratament precoce (Gomez-Ospina și colab., 2016).

Evaluarea și managementul pulmonar este individualizat, dar testele comune pot include imagistica toracică și a căilor respiratorii, flexibile laringoscopie și bronhoscopie (dinamică) și rigidă (statică) și poli-somnografie (Tabelul 1). Imagistica toracică și a căilor respiratorii poate oferi o evaluare a parenchimului pulmonar și poate evalua îngustarea sau îngustarea căilor respiratorii. traheobroncomalacie. Endoscopia căilor aeriene va confirma prezența sau absența unei leziuni specifice ale căilor respiratorii fixe, cum ar fi stenoza subglotică, sau o problemă dinamică a căilor aeriene superioare sau inferioare, cum ar fi căile respiratorii malacia. Polisomnografia va evalua controlul respirației și controlului fermă prezența sau absența respirației tulburări de somn. Adicional, imagistica poate include scanarea CT pentru a oferi o evaluare mai detaliată a parenchimului pulmonar și cu contrast IV, o evaluare mai detaliată evaluarea fluxului sanguin pulmonar. Asistență cu planul de anestezie - ning este un rol important al consultantului pulmonar. O colaborare, se preferă abordarea multidisciplinară și implică expertiza și abilitățile unui pneumolog și otolaringolog. Evaluarea potențialului interacțiuni cardiopulmonare, în special la pacienții cu boli congenitale boli de inimă și asigurarea unui plan de hrănire și nutriție sigur și eficient poate necesita contribuții din partea cardiologiei, gastroenterologiei, logopedie și specialiști în nutriție.

12 | CONSTATĂRI DENTARICE ȘI ORALE

Problemele dentare și orale în CS sunt poate cele mai grave dintre toate RASopatii. Persoanele cu CS au obiceiuri orale, inclusiv o apăsare secundară a limbii, o postură a gurii deschise și strângere excesivă a dinților/bruxism, ceea ce duce la o mușcătură anterioară deschisă cu o mușcătură încrucișată posterioară (Goodwin și colab., 2014). Indivizii au o incidență semnificativ crescută a malocluziei de clasa III (37%), prin care maxil-primul molar lar este poziționat posterior față de primul molar mandibular (Goodwin, Oberoi, et al., 2014). Majoritatea au un îngust, înalt palatul arcuit cu îngrosarea maxilarului posterior și creșterea alveolare mandibulare anterioare. Malocluzia și problemele palatului pot contribui la apnea obstructivă în somn. Hipertrofia gingivală este comună (Hart et al., 2002). Majoritatea (93%) au întârziat dezvoltarea dentară

cu erupție întârziată. De obicei, nu prezintă o creștere dentară aglomerare, hipodontie, dinți supranumerari sau dinte anormal morfologie. Microdontia a fost rar raportată (Takahashi și Ohashi, 2013). Aproape toate persoanele cu CS au un defect de smalț caracterizat prin leziuni focale și striate albe demineralizate toate din cauza uzurii patologice din cauza susceptibilității crescute la abraziune și carii (Goodwin et al., 2014; Goodwin, Oberoi, et al., 2014).

Managementul medical include examene dentare regulate cu un stomatolog generalist sau pediatru (Tabelul 1). Nu este neobișnuit ca indivizii CS să facă necesită anestezie pentru vizitele la stomatologie. O atenție deosebită acordată igienei bucale este important deoarece hiperplazia gingivală îngreunează curățarea și hipoplazia smalțului crește susceptibilitatea la carii. Fluor crescut tratamentul poate reduce cariile. Pentru bruxism, poate fi luată în considerare un dispozitiv de protecție pentru gură personalizat. Ghidurile anticipative ar trebui să includă posibilitatea întârzierii dezvoltării și erupției dentare. Trimitere timpurie la un se recomanda medicul ortodont, în special pentru malocluzia de clasa III.

13 | CONSTATĂRI MUSCULOSCHELETICE

Constatăriile musculo-scheletice sunt frecvente și includ scolioză, anomaliile pectus, osteopenie/osteoporoză, displazie/subluxație șoldului, talus vertical, tendoane strânse ale lui Ahile, contracturi articulare mari și mici, deviația cubitală a încheieturilor, hipotonie, laxitate articulară și slăbiciune musculară (Detweiler, Thacker, Hopkins, Conway și Gripp, 2013; Reinker, Stevenson și Tsung, 2011; Stevenson & Yang, 2011; Yassir, Grottkau și Goldberg, 2003). Scăderea densității minerale osoase are a fost raportată în RASopatii multiple și este frecventă în CS (Detweiler et al., 2013; Leoni et al., 2014; Stevenson et al., 2011; White și colab., 2005). Osteopenia poate fi prezentă și indivizii pot fi simptomatici (White și colab., 2005). Cu toate acestea, impactul rezultat a fracturilor datorate osteoporozei în CS nu a fost bine elucidată. Deficitul de vitamina D a fost documentat în grupuri europene (Leoni et al., 2014).

Scolioza, precum și cifoza, au fost raportate la 17-63% din indivizi cu SC (Detweiler et al., 2013; Reinker et al., 2011; Stevenson & Yang, 2011; Yassir și colab., 2003). Scolioza poate fi severă și progresivă. Anomaliile pectusului sunt frecvente (6-30%), dar rareori necesită intervenție (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003). rever-sal profilului sagital normal al coloanei vertebrale cu lordoza toracica iar cifoza lombară poate fi observată (Detweiler et al., 2013).

Displazia de șold afectează 17-45% și poate fi observată la începutul sugarului sau în timpul copilăriei și adolescenței (Detweiler și colab., 2013; Yassir și colab., 2013). Se presupune că la început, displazia de șold este de obicei bilaterală și probabil ca rezultat al hipotoniei și al laxității ligamentare. Displazie de șold pot fi identificate la screening-ul de rutină și ar trebui să solicite o trimitere la ortopedie. Displazia tardivă a șoldului în timpul copilăriei/adolescenței este aproape întotdeauna unilaterală și este un fenomen prost înțeles în CS (Detweiler și colab., 2013). Acești indivizi pot prezenta o agravare de mers, durere de șold sau o discrepanță în lungimea membrilor. Reconstrucția chirurgicală este adesea necesară și poate fi o provocare. Contracturile de flexie a șoldului pot fi observate fără displazie concomitentă de șold (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003).

Membrele sunt adesea descrise ca subțiri și lipsite de musculatură. Anomaliile biopsiilor musculare sugerează o miopatie subiacentă (Tidyman, Lee, & Rauen, 2011; van der Burgt et al., 2007) cu biochimic in vitro studii care demonstrează că mutațiile CS dereglează scheletul miogeneza, oferind dovezi suplimentare că indivizii cu CS au o miopatie intrinsecă (Tidyman et al., 2011). Aproape trei sferturi au contracturi ale tendonului lui Ahile care se manifestă de obicei prin mersul degetelor de la picioare (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003). Talus vertical congenital (17–28% dintre indivizi) este observată la naștere sau imediat după naștere. Alt picior apar deformări precum talipes equinovarus (2%) sau pes planus (53%). Anomaliile progresive unilaterale ale piciorului, în special în copilărie, pot indica un cablu legat și trebuie investigat în mod corespunzător. Contracturile umărului și cotului apar la 65% și 55% dintre indivizi, respectiv (Detweiler et al., 2013). Pe lângă contracturile de flexie a cotului, poate fi prezentă deviația cubitală la încheietura mâinii (63%). Radial poate apărea subluxația capului sau luxația la nivelul cotului. Mâna-încheietură deformările sunt caracteristice și includ hiperextensibile scurte, late cifre precum și deviația ulnară. Slăbiciunea mânerului este comună și poate, în parte, să se datoreze poziționării mâinii și încheieturii mâinii, deși slăbiciune musculară intrinsecă a fost raportată în alte RASopatii (Stevenson și colab., 2012).

Trimiterea către ortopedie și kinetoterapie pentru, cel puțin, evaluarea inițială este indicată pentru toate persoanele cu SC (Tabelul 1). Radio-graficele sunt diagnostice pentru displazia de șold și în astfel de cazuri se referă la ortopedia este indicată deoarece există o mare probabilitate de a necesita intervenție chirurgicală intervenție. La fiecare vizită la medic, indivizii trebuie evaluați pentru scolioza cu testul de îndoire înainte al lui Adam (Adams, 1865). Referire la ortopedie la nevoie pentru managementul adecvat al scoliozei. În general, progresia rapidă a scoliozei poate fi observată la persoanele cu implicarea sistemului nervos central. Având în vedere că sistemul nervos central descoperiri precum malformația Chiari I, siringomieli și cordonul legat sunt frecvente, RMN-ul întregii coloane vertebrale ar trebui luat în considerare individual persoanele cu scolioză, în special cu progresie rapidă.

Dacă apar fracturi, absorbția cu raze X cu energie duală ar trebui să fie controlată. Desiderat, dar statura mică a indivizilor CS trebuie luată în considerare la interpretarea rezultatelor. Suplimentarea cu vitamina D poate fi necesare pentru menținerea unei concentrații serice suficiente de 25-hidroxitamina D. Medicul ortoped va fi de ajutor pentru evaluarea articulației frecvente anomalii. Tratamentul pentru constrângerea tendonului lui Ahile este adesea o combinație națiunea terapiei fizice și a atelei, deși injectarea cu toxină botulică au fost încercate anecdotic. Operația poate fi necesară dacă este refractare la aceste terapii. Recurența încordării tendonului lui Ahile poate fi văzut și poate necesita intervenții chirurgicale repetate. Pentru contracturi articulare, încurajarea posturii și întinderea adecvate, precum și activitățile deasupra capului legăturile pot fi benefice. Terapia ocupațională și kinetoterapie poate fi necesare pentru întindere și întărire la o vârstă fragedă.

14 | CONSTATĂRI GENITOURINARE

Prenatal, anomaliile renale sunt prezente la până la 83% dintre feteșii cu SC și includ rinichi ecogeni, precum și pelvisul renal dilatat și pielectazia (Lorenz et al., 2012; Myers et al., 2014). Rinal postnatal documentat

anomaliile includ rinichi ecogeni, rinichi ectopic(i), rinichi măriti, pelvis renal dilatat/pielectazie/hidronefroza și anomalii ale sistemului de colectare renală (Dickson și colab., 2004; Digilio și colab., 2008; Gripp și colab., 2012; Lin și colab., 2009; Lo și colab., 2008; Lorenz et al., 2012). Pietrele la rinichi pot apar la copii și adulți (Assadi și colab., 1999; Gripp, Staley și colab., 2006; Sol-Church et al., 2009) și o piatră vezică a fost documentată (Assadi et al., 1999). Anomaliile genito-urinale suplimentare includ criptorhidia, ca observat în alte RASopatii, hidrocel, hernie inghinală, hipoplazice labiale sau labiile minore proeminente (Cakir et al., 2004; Digilio et al., 2008; Gripp, Staley, et al., 2011; Hennekam, 2003; Smith și colab., 2009), și anec-raportări dotale ale diverticuliilor vezicii urinare. Papilomata vezicii urinare și tranziționale carcinomul celular al vezicii urinare poate apărea din copilărie târziu până la vârsta adultă, pentru recomandări de screening vezi secțiunea Hematologie/Oncologie. Renal ecografia trebuie luată în considerare la diagnosticare cu urmărirea adecvată cu urologie la nevoie (Tabelul 1).

15 | CONSTATĂRI OFTALMOLOGICE

Majoritatea persoanelor cu CS au rezultate la ochi și probleme de vedere cu strabism, nistagmus și erori de refracție, cum ar fi miopie, hiperopia și astigmatismul (Estep și colab., 2006; Gripp, Lin și colab., 2006). Într-o studiu transversal, majoritatea aveau nevoie de lentile corective pentru refracție erori, miopia fiind cea mai frecventă (Shankar & Rauen, 2009). Mai mult decât 50% au avut strabism, lipsă de percepție a profunzimii și acuitate vizuală redusă. Fotofobia cu evitarea luminii strălucitoare a soarelui a fost raportată într-un număr a indivizilor. Ptoza este comună, mulți având cap compensator postură. Numeroase persoane sunt supuse unei intervenții chirurgicale de corectare a strabismului în copilărie timpurie sau copilărie timpurie, exotropia fiind mai frecventă. Nistagmusul a fost prezent la indivizii fără nerv optic sau retinian probleme și se pot diminua odată cu vârsta. Ambliopia este o constatare comună (Shankar și Rauen, 2009). Doi indivizi au avut keratoconus (Costello, 1996; Gripp & Demmer 2013). Constatările segmentului posterior includ optica modificări ale nervilor variind de la discuri optice hipoplazice la mici, dar normale apar discuri optice, margini înclinate și neregulate ale discului optic și peripigmentare și atrofie papilară. Distrofia retiniană a apărut în doi indivizi (Pierpont, Richards, Engel, Mendelsohn și Summers, 2017). Gestionarea problemelor oculare în CS durează toată viața și ar trebui să înceapă devreme pentru a preveni pierderea vederii și ambliopia (Tabelul 1). erori de refracție și unele strabismul sunt tratate cu lentile corective, iar ptoza și strabismul poate avea nevoie de o intervenție chirurgicală. Când sunt observate probleme ale nervului optic, RMN-ul creierului este scăderea vederii recomandată și inexplicabilă poate necesita electroretinograma pentru evaluarea distrofiei retiniene. Oftalmologic pediatric evaluările ar trebui să înceapă de la naștere sau în momentul diagnosticării și continuă la fiecare 6 luni în primii 2 ani de viață decât anual sau ca recomandat de un oftalmolog.

16 | HEMATOLOGICE I ONCOLOGICE CONSTATĂRI

Copiii și adulții cu SC prezintă un risc crescut de malignitate, predominant pentru rhabdomyosarcomul embrionar în copilăria timpurie, cancerul vezicii urinare la adolescență și viața adultă timpurie și neuroblastom

(Flores-Nava, Canun-Serrano, Moysen-Ramirez, Parraguire-Martinez și Escobedo-Chavez, 2000; Franceschini i colab., 1999; Gripp i colab., 2002; Kerr i colab., 1998; Moroni i colab., 2000; Sigaudy i colab., 2000; Urakami et al., 2002). Dintr-o analiză a 268 de cazuri publicate, riscul cumulat pentru cancer până la vârsta de 20 de ani a fost de 15% (Kratz, Rapisuwon, Reed, Hasle și Rosesnberg, 2011). Rbdomiosarcom a fost raportat la 19 pacienți (7%), carcinomul vezicii urinare la 4 (1%) și neuroblastom la 5 (1%). Riscul maxim pentru rbdmiosarcom embrionar apare până la vârsta de 6 ani (Gripp et al., 2002) și majoritatea tumorilor apar

în abdomen sau pelvis (Robbins et al., 2016). Copilăria înaltă riscul de malignitate a fost confirmat într-un studiu populațional în copiii cu vârsta de până la 14 ani din Germania, care au demonstrat un raport de incidență standardizat de 42,4 (5,1–153,2; Kratz și colab., 2011).

Nu a fost stabilit cu fermitate în acest moment dacă malignitatea riscul variază în funcție de mutația de bază. Având în vedere că 80% dintre indivizi cu CS au HRAS p.G12S, predomină această mutație missens de asemenea la bolnavii cu malignitate. Pe lângă bolile maligne, un număr au fost raportate leziuni benigne, inclusiv ganglioneuroblastom, un epitelom calcificat al gâtului și chisturi paratubale epiteliale, neurom acustic și polip gastric (Di Rocco & Doderio, 2003; Martin & Jones, 1991; Suri & Garrett, 1998; Zampino i colab., 1993). În adulți, au fost raportate fibroadenomatoză mamară, papilom intraductal, un papilom paratiroidian și papilom plex coroidian (White et al., 2005).

Așa cum era de așteptat pentru o astfel de tulburare rară, nu există dovezi pe care să se bazeze un protocol de screening, în ceea ce privește efectul asupra mortalității și morbiditate. Pe baza recomandărilor din literatură, examenul fizic nation plus ecografiile abdominale și pelvine sunt sugerate la fiecare 3 luni până la vârsta de 8-10 ani și analize anuale de urină de la vârsta de 10 ani (Tabelul 1; Gripp și colab., 2002; Villani și colab., 2017). Screening pentru neuroblastomul a fost complicat prin demonstrarea anormalelor catecolamine urinare în absența neuroblastomului la pacienții cu CS; ca urmare, acest lucru nu mai este recomandat (Bowron, Scott, Brewer și Weir, 2005). Deși afecțiunile maligne cu un risc relativ ridicat în CS au fost bine definite așa cum sa subliniat mai sus, rămâne nu este clar dacă există un risc crescut de alte afecțiuni maligne, dar cu un risc relativ mai mic, așa cum se observă în NF1 (Narrod, Stiller și Lenoir, 1991).

17 | CONSTATĂRI DERMATOLOGICE

Caracteristicile dermatologice ale CS sunt distinctive și mai multe sunt unice către CS. Marea majoritate a persoanelor cu CS au păr creț (95,7%) cu alopecie frontotemporală (30,4%; Siegel, Mann, Krol și Rauen, 2012). Părul tinde să fie rar, fragil și cu creștere lentă. În contrast, unghiile mainilor și picioarelor cresc rapid. Unghiile tind să fie casant și subțire. Sprâncenele pline și groase sunt o caracteristică comună (47,8%) distingând CS de persoanele cu CFC care au subțire, sprâncene rare. Sindromul de păr anagen slăbit a fost raportat la un subgrup de indivizi cu HRAS p.G13C (Gripp, Stabley, et al., 2011) și unii aveau gene foarte lungi, care necesitau tuns regulat.

Papiloamele încep adesea să se dezvolte pe ala nazală și anterioară narile, care apar din copilărie până la vârsta adultă timpurie, care apar în

71,7% dintre indivizi. Alte locații includ față, lobulii urechii și regiunea perineală. Papiloamele tind să fie moi, de culoarea cărnii și mici, adesea de numai 3–4 mm (Siegel et al., 2012). Hipercheratoza se dezvoltă în zonele de presiune pe palme și tălpi. Acest palmoplantar keratodermia devine semnificativă și simptomatică în anii adolescenței la aproximativ trei sferturi dintre pacienți. Palmele și tălpile sunt remarcabile pentru cute adânci cu piele lăsată, încrețită sau redundanță.

Este obișnuit ca pacienții să aibă o culoare a pielii mai închisă în comparație cu membrii familiei. Majoritatea suferă de intoleranță la căldură, excesivă transpirație și miros corporal neobișnuit (Morice-Picard și colab., 2013; Siegel et al., 2012). Există câteva cazuri raportate de generalizare severă cutis laxa în perioada infantilă, care s-a îmbunătățit cu timpul (Girisha, Lewis, Phadke și Kutsche, 2010). Acanthosis nigricans, piele groasă, hiperpigmentată, catifelată la nivelul gâtului dorsal, axilei și mai rar mâinile dorsale au fost raportate la aproximativ o treime. Vârsta la prezentarea acanthosis nigricans poate varia de la prima copilărie prin adolescență.

Evaluarea regulată de către un dermatolog pediatru este importantă monitorizată constatările dermatologice, în primul rând papiloamele și palmoplantare keratodermie, care poate necesita tratament (Tabelul 1). papila facială-Loamele și keratodermia palmoplantară pot avea un impact negativ asupra calității vieții din cauza stigmatizării, durerii și deteriorării funcționale. Nu există tratamente aprobate de FDA pentru papiloame sau pal-keratodermia vegetală. Tratamente care au fost folosite pentru papiloame includ excizia tăietorului, crioterapia, cauterizarea și cremă imiquimod; Cum-oricând, acestea oferă, în general, numai beneficii temporare, iar leziunile fre-se repetă frecvent. Keratodermia palmoplantară se tratează cu tazaroten topic, cremă cu uree și păr fizic. Un raport de caz a descris îmbunătățirea acanthosis nigricans după tratamentul cu izotretinoină pentru acnee nodulochistică (Sriboonnark, Aurora, Falto-Aizpurua, Choudhary și Connelly, 2015).

Persoanele cu CS au o rată ridicată de piele sensibilă și eczeme toate dermatita. Acest lucru poate provoca mâncărime și disconfort. Eczema ar trebui fi gestionat cu îngrijirea pielii sensibile. Utilizarea de produse fără parfum ucts (inclusiv săpun, cremă hidratantă și detergent de rufe) este benefic pentru prevenirea iritației pielii. Cremele și unguentele hidratante groase sunt mai eficiente ca emolienți decât loțiunile. În unele cazuri, prescrie-este nevoie de steroizi topici. Protecția solară, inclusiv utilizarea pălării, îmbrăcăminte de protecție solară, ochelari de soare și protecție solară sunt importante. Ecranul solar ar trebui reaplicat la fiecare 2 ore în timp ce sunt afară, mai ales dacă înot sau transpirație.

18 | PROBLEME ÎN ADULTE

Există foarte puțină literatură care descrie problemele de sănătate specifice adulți cu CS. Două studii descriu probleme de sănătate la 22 de adulți (16 ani și peste) cu CS (Abe și colab., 2012; White și colab., 2005). De aceștia, 15 (68%) au avut patologii cardiovasculare, opt indivizi au avut cardiomiopatie izolată, cinci indivizi au avut cardiomiopatie și aritmie, un individ a avut prolaps și regurgitare valvei mitrale, iar un individ a avut regurgitare pulmonară și tricuspă.

Când se compară acest grup de 22 de indivizi cu o secțiune transversală

cohorta de indivizi cu SC de toate vârstele (61 de persoane, vârsta medie 12 ani, 13 peste 18 ani), incidența cardiomiopatiei este constantă (~65%), în timp ce aritmia pare să fie obișnuită în cohorta mai tânără (Abe și colab., 2012; Levin și colab., 2018; Lin și colab., 2011; White et al., 2005). Vârsta de debut a problemelor cardiace și urmărirea longitudinală de cardiomiopatie este în mare parte sub-raportată. Doar patru dintre 22 de adulți referiți anterior au avut vârsta de debut a cardiomiopatiei furnizat cu doi diagnosticați ca adulți, în vârstă de 16 ani și 26 de ani, respectiv (Abe et al., 2012; White et al., 2005). BRGE cu debut la adulți a fost raportată la patru din 17 adulți (White și colab., 2005) și trei dintre ei au fost ulterior diagnosticați cu malformație Chiari I. În timp ce BRGE este o problemă comună în populația generală, potențial asocierea cu malformația Chiari I la un adult cu SC este importantă. Dintre 14 adulți cu imagistică cerebrală, patru au fost diagnosticați cu Chiari I malformație (Abe și colab., 2012; White și colab., 2005). Preocupări de vedere continua până la vârsta adultă. Problemele specifice raportate la adulți includ keratoconus la doi indivizi și distrofie retiniană la doi indivizi. pe lângă preocupările mai frecvente, cum ar fi miopia, astigmatismul, ambliopia, nistagmusul și hipermetropia (Gripp & Demmer, 2013; White și colab., 2005). Tumorile și afecțiunile maligne par a fi rare la adulți. Până în prezent, singura malignitate raportată la adulți cu CS a fost carcinom cu celule tranzitoriale al vezicii urinare (Beukers, Hercegovac, & Zwarthoff, 2014; White și colab., 2005). Densitatea osoasă scăzută poate fi o problemă pentru adulții cu SC (Leoni et al., 2014; White et al., 2005). În timp ce indivizii pot avea o densitate osoasă scăzută simptomatică pot fi prezente și alte comorbidități pentru densitatea osoasă scăzută și, prin urmare, relația cauzală cu CS este neclară. Un studiu recent a raportat densitatea osoasă la un grup de indivizi cu CS, inclusiv patru indivizii peste 18 ani. În timp ce densitatea osoasă a fost scăzută la trei dintre patru indivizi (coloana lombară și întregul corp scoruri $z < -2$), niciunul dintre indivizii din studiu au avut o fractură (Leoni et al., 2014). orto-operațiile pediatrice efectuate la persoanele în vârstă includ zece calcaneale. don alungire și fuziune spinală. Un individ avea șold total înlocuire la 19 ani.

Caracteristicile fizice ale indivizilor cu SC se modifică odată cu vârsta, cu îngroșarea trăsăturilor faciale și căderea și rădărea părului. Calitatea viața este, în general, raportată a fi bună la adulții cu SC (Hopkins și colab., 2010). O preocupare majoră care merită investigații suplimentare sunt simptomele de anxietate (Weaver, observație nepublicată). Funcția cognitivă pare stabil în timp, dar a fost slab studiat la adulți. Printre un grup de 16 adulți chestionați recent cu vârsta medie de 24,75 ani (mediana 22,5 ani, intervalul 16–38 ani, SD 6,5), 13 trăiesc cu par-doi locuiesc într-o casă de grup, iar unul locuiește semi-independent într-un apartament lângă părinții ei. Trei persoane merg la o facultate program. Toți participă la activități zilnice, cum ar fi munca de voluntariat sau timp de angajare. Având în vedere probabilitatea ridicată ca un adult cu CS va necesita asistență pe tot parcursul vieții cu activitățile vieții de zi cu zi, este important ca părinții sau îngrijitorii să înceapă planificarea din timp pentru continuarea au folosit sprijin pentru fiul sau fiica lor adultă cu CS. Așteptările de viață tancy are nevoie de studii suplimentare, dar așa cum demonstrează studiile rezumat mai sus, mulți indivizi supraviețuiesc până la vârsta adultă. Printre 23 de persoane decedate rezumate în 2011, doar două au decedat ca adulți (Lin et al., 2011). Ambii erau bărbați care au murit subit, la vârsta

27, respectiv 47 de ani. Tânărul de 27 de ani cunoștea grav cardiomiopatie hipertrofică, aritmie și dilatarea aortei ascendente ție. Bărbatul de 47 de ani era cea mai în vârstă persoană în viață raportată cu CS la momentul morții sale și a avut anterior o ecocardiografie normală. gram. În cazul unui deces neașteptat, poate fi util să aveți pre-luate în considerare în mod clar dacă autopsia sau conservarea țesuturilor/ADN-ului este dorit și să aibă un plan adecvat. Pe lângă rutină screening pentru preocupările specifice CS (Tabelul 1), este important să pune accent pe recomandările de rutină de întreținere a sănătății adulților, cum ar fi ca tensiune arterială anuală și screening lipidic la toți indivizii și mamografia la femei.

19 | REZUMAT

Sindromul Costello (CS) este o RASopatie cauzată de activarea liniei germinale mutații ale genei HRAS. Datorită naturii omniprezente în care HRAS este exprimat, CS este un sindrom complex care afectează multiple sistemele de organe și indivizii sunt predispuși la cancer. Ca altul RASopatiile, indivizii CS au trăsături cranio-faciale distinctive, car-anomalii diac, întârzieri de creștere și dezvoltare, precum și dermato-probleme logice, ortopedice, oculare și neurologice. Este esențial ca pacienții să fie evaluați de specialiști și să aibă urmărirea continuă în a abordare regulată, multidisciplinară. Aceste recomandări au fost dezvoltat de o echipă interdisciplinară de experți cu scopul general pentru a oferi furnizorilor de servicii medicale cele mai oportune îngrijiri medicale practice și ghiduri de management medical pentru persoanele cu CS de-a lungul duratei lor de viață. Cu toate acestea, deoarece întreaga istorie naturală a CS sunt date neclare și obținute sistematic cu privire la beneficiile aceste recomandări de management lipsesc în prezent, aceste îngrijiri liniile directoare vor fi perfec ionate în viitor.

MULȚUMIRI

Autorii ar dori să mulțumească familiilor și trecutului sprijinit de NIH RASopathy întâlniri științifice care au condus la interacțiunea dintre clinici cetă eni, familii i cercetători. În plus, autorii îi sunt recunoscători Costello Syndrome Family Network pentru sprijinul lor entuziast, asistență tanță și comentarii atente în dezvoltarea acestor orientări. Această lucrare a fost susținută parțial de Institutul Național de Artrită și boli musculo-scheletale și de piele R01AR062165 (KAR) și Rețeaua miracolului copiilor (SPS).

CONFLICT DE INTERESE

Nici unul.

ORCID

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

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

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

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

REFERINȚE

- Abe, Y., Aoki, Y., Kuriyama, S., Kawame, H., Okamoto, N., Kurosawa, K., ... Matsubara, Y. (2012). Prevalența și caracteristicile clinice ale sindromului Costello și sindromului cardio-facio-cutanat în Japonia: Constatări dintr-un studiu epidemiologic la nivel național. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 158A(5), 1083–1094. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35292>
- Adams, W. (1865). Prelegeri despre patologia și tratamentul formelor laterale și a altor forme de curbură a coloanei vertebrale. Londra: Churchill.
- Adviento, B., Corbin, IL, Widjaja, F., Desachy, G., Enrique, N., Rosser, T., ... Weiss, LA (2014). Trăsături de autism în 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. și Hussain, K. (2005). Sindrom Costello și hipoglicemie hiperinsulinemică. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea 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 comportamental în RASopatii. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea 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). Mutațiile liniei germinale în proto-oncogenei HRAS cauzează sindromul Costello. *Nature Genetics*, 37(10), 1038–1040. <https://doi.org/10.1038/ng1641>
- Assadi, F. K., Scott, C. I., Jr., McKay, C. P., Nicholson, L., Cafone, M., Hopp, L., & Fattori, D. A. (1999). Hipercalcemie și urolitiază într-un caz de sindrom Costello. *Nefrologie pediatrică*, 13(1), 57–59.
- Axelrad, ME, Glidden, R., Nicholson, L., & Gripp, KW (2004). Abilități de adaptare, caracteristici cognitive și comportamentale ale sindromului Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală* Partea A, 128A(4), 396–400. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30140>
- Axelrad, ME, Nicholson, L., Staley, DL, Sol-Church, K. și Gripp, KW (2007). Evaluarea longitudinală a caracteristicilor cognitive în sindromul Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 143A(24), 3185–3193. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31968>
- Axelrad, ME, Schwartz, DD, Fehlis, J., Stabley, D., Sol-Church, K., & Gripp, KW (2009). Cursul longitudinal al caracteristicilor cognitive, adaptative și comportamentale în sindromul Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 149A(12), 2666–2672. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33126>
- Axelrad, ME, Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Hopkins, E. și Gripp, KW (2011). Funcționarea neurocognitivă, adaptativă și comportamentală a persoanelor cu sindrom Costello: o revizuire. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea C, Seminarii în genetică medicală, 157C (2), 115–122. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30299>
- Beukers, W., Hercegovic, A., & Zwarthoff, EC (2014). Mutații HRAS în cancerul vezicii urinare la o vârstă fragedă și posibila asociere cu sindromul Costello. *Jurnalul European de Genetică Umană*, 22, 837–839.
- Bizaoui, V., Gage, J., Brar, R., Rauen, KA și Weiss, LA (2018). RASopatiile sunt asociate cu un profil distinct de personalitate. *Jurnalul american de genetică medicală*. Partea B, *Genetica neuropsihiatrică*, 177 (4), 434–446. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32632>
- Bowron, A., Scott, JG, Brewer, C. și Weir, P. (2005). Creșterea HVA detectată la analiza acidului organic la un pacient cu sindrom Costello. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 28(6), 1155–1156. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0124-8>
- Bradley, DJ, Fischbach, PS, Law, IH, Serwer, GA și Dick, M., al 2-lea. (2001). Evoluția clinică a tahicardiei atriale multifocale la sugari și copii. *Jurnalul Colegiului American de Cardiologie*, 38(2), 401–408.
- Burkitt-Wright, EM, Bradley, L., Shorto, J., McConnell, VP, Gannon, C., Firth, HV, ... Kerr, B. (2012). Sindromul Costello letal neonatal și mutațiile neobișnuite de ștergere/insertie de dinucleotide în HRAS care prezic p.Gly12Val. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 158A(5), 1102–1110. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35296>
- Cakir, M., Arici, C., Tacoy, S., & Karayalcin, U. (2004). Un caz de Costello cu adenom paratiroidian și hiperprolactinemie. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea 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). Supravegherea postoperatorie și depistarea hipoglicemiei postprandiale după fundoplastie la copii. *Jurnalul de Pediatrie*, 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). Sindromul Costello: Analiza fosei craniene posterioare la copiii cu aglomerare a fosei posterioare. *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). Profilul cognitiv al tulburărilor asociate cu reglarea neregulată a cascadei de semnalizare RAS/MAPK. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 149A(2), 140–146. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32488>
- Chiu, AT, Zhu, L., Mok, GT, Leung, GK, Chow, CB și Chung, BH (2016). Înainte și după—Transformarea nutrițională a dismorfismului într-un caz de sindrom Costello. *Jurnalul European de Genetică Medicală*, 59(11), 573–576. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.10.001>
- Costello, JM (1971). Un nou sindrom. *Jurnalul medical din Noua Zeelandă*, 74, 397.
- Costello, JM (1977). Un nou sindrom: subnormalitate mentală și papilomata nazală. *Australian Pediatric Journal*, 13(2), 114–118.
- Costello, JM (1996). Sindrom Costello: Actualizare cu privire la cazurile originale și comentarii. *Jurnalul American de Genetică Medicală*, 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). Apneea obstructivă în somn în sindromul Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 140(3), 257–262. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31076>
- Delrue, MA, Chateil, JF, Arveiler, B., & Lacombe, D. (2003). Sindromul Costello și anomalii neurologice. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 123A(3), 301–305. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20330>
- Der Kaloustian, VM, Moroz, B., McIntosh, N., Watters, AK, & Blaichman, S. (1991). Sindromul Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală*, 41(1), 69–73.
- Detweiler, S., Thacker, MM, Hopkins, E., Conway, L. și Gripp, KW (2013). Manifestări și implicații ortopedice pentru persoanele cu sindrom Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 161A(8), 1940–1949. <https://doi.org/10.1002/ajmg.d.20330>
- Di Rocco, M., & Dodero, P. (2003). Referitor la „cinci pacienți suplimentari cu sindrom Costello cu rhabdomyosarcom: propunere pentru un protocol de screening tumoral”. *Jurnalul American de Genetică Medicală*, 118A(2), 199.
- Dickson, PI, Briones, NY, Baylen, BG, Jonas, AJ, French, SW și Lin, HJ (2004). Sindrom Costello cu hiperplazie a celulelor insulare pancreatice. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea 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). Sindrom Costello: diagnostic clinic în primul an de viață. *Jurnalul European de Pediatrie*, 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., ... Di Lazzaro, V. (2010). Plasticitate asociativă îmbunătățită a creierului uman în sindromul Costello. *The Journal of Physiology*, 588 (Pt 18), 3445–3456. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.191072>
- Estep, AL, Tidyman, WE, Teitell, MA, Cotter, PD și Rauen, KA (2006). Mutații HRAS în sindromul Costello: detectarea mutațiilor de activare constituțională în codonul 12 și 13 și pierderea alelei de tip sălbatic în malignitate. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea 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., & Escobedo-Chavez, E. (2000). Sindromul Costello asociat cu un neuroblastom. Prezentarea unui caz. *Monitorul Medical al Mexic*, 136(6), 605–609.

- Franceschini, P., Licata, D., Di Cara, G., Guala, A., Bianchi, M., Ingrosso, G., & Franceschini, D. (1999). Carcinomul vezicii urinare în sindromul Costello: Raport asupra unui pacient născut din părinți consanguini și revizuire. *Jurnalul American de Genetică Medicală*, 86(2), 174-179.
- Galéra, C., Delrue, MA, Goizet, C., Etchegoyhen, K., Taupiac, E., Sigaudy, S., ... Lacombe, D. (2006). Caracteristicile comportamentale și temperamentale ale copiilor cu sindrom Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 140(9), 968-974.
- Ganz, JB, Davis, JL, Lund, EM, Goodwyn, FD și Simpson, RL (2012). Meta-analiză a PECS cu persoane cu ASD: Investigarea rezultatelor vizate versus neținute, caracteristicile participanților și faza de implementare. *Research in Developmental Disabilities*, 33 (2), 406-418. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.09.023> Gelb, BD, Roberts, AE, & Tartaglia, M. (2015). Cardiomiopatii în sindromul Noonan și celelalte
- RAsoptii. *Progress in Pediatric Cardiology*, 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, ... Fundația American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American Society de Ecocardiografie, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea de Insuficiență Cardiacă din America, Societatea de Ritm Inimă, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea Chirurgilor Toracici. (2011). Ghidul ACCF/AHA din 2011 pentru diagnosticul și tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice: Rezumat: Un raport al Fundației Americane de Cardiologie/Asociației Americane de Inimă cu privire la ghidurile de practică. *Jurnalul de Chirurgie Toracică și Cardiovasculară*, 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). Contribuții ale ratei de mutație intrinsecă și ale selecției egoiste la nivelurile de mutații HRAS de novo în linia germinativă paternă. *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 și Kutsche, K. (2010). Sindromul Costello cu cutis laxa severă și mutația mozaic HRAS G12S. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea 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). Implicarea aparatului respirator în sindromul Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea 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). Dezvoltarea cranio-facială și dentară în sindromul Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea 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). Semnalizarea anormală Ras reglează negativ formarea smalțului. *Human Molecular Genetics*, 23(3), 682-692.
- Goriely, A. și Wilkie, AOM (2012). Mutațiile efectului vârstei paterne și selecția egoistă a spermatozonilor: cauze și consecințe pentru boala umană. *Jurnalul American de Genetică Umană*, 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). Evaluarea asocierii genă-boală a 19 gene cu RASopatiile folosind cadrul de curare a genei ClinGen. *Mutația umană*, 39, 1485-1493.
- Gregersen, N., & Viljoen, D. (2004). Sindromul Costello cu hormon de creștere deficitară monetară și hipoglicemie: un nou raport și o revizuire a asociațiilor endocrine. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea 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., ... Rosenberber, G. (2012). O nouă substituție HRAS (c.266C>G; p.S89C) care are ca rezultat scăderea semnalizării în aval sugerează o nouă dimensiune a dereglării căii RAS în dezvoltarea umană. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 158A(9), 2106-2118. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35449>
- Gripp, KW și Demmer, LA (2013). Keratoconus în sindromul Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 161A(5), 1132-1136. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35816>
- Gripp, KW, Hopkins, E., Doyle, D. și Dobyns, WB (2010). Incidentă mare a mării cerebeloasei postnatale progresive în sindromul Costello: creșterea excesivă a creierului asociată cu mutațiile HRAS ca cauză probabilă a anomaliilor structurale ale creierului și măduvei spinării. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea 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 fenotipică a indivizilor cu sindrom Costello din cauza HRAS p.G13C. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea 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). Sindromul Costello asociat cu noi mutații HRAS ale liniei germinale: un fenotip atenuat? *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 146A(6), 683-690. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32227>
- Gripp, KW, Kolbe, V., Brandenstein, LI și Rosenberber, G. (2017). Fenotip atenuat al sindromului Costello și moarte precoce la un pacient cu o mutație HRAS (c.179G>T; p.Gly60Val) care afectează dinamica semnalizării. *Genetica clinică*, 92(3), 332-337. <https://doi.org/10.1111/cg.12980>
- Gripp, KW și Lin, A. (2012). Sindromul Costello: un sindrom al căii proteine kinazei activate Ras/mitogen (rasopatie) rezultat din mutațiile liniei germinale HRAS. *Genetica în medicină*, 14(3), 285-292. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822dd91f>
- Gripp, KW și Lin, AE (2006, 1993-2018). Sindromul Costello. În MP Adam, HH Ardinger, RA Pagon, SE Wallace, B. L.J.H, K. Stephens și A. Amemiya (eds.), *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): Universitatea din Washington, Seattle Preluat de la <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1507/>.
- Gripp, KW, Lin, AE, Staley, DL, Nicholson, L., Scott, CI, Jr., Doyle, D., ... Sol-Church, K. (2006). Analiza mutației HRAS în sindromul Costello: corelația genotipului și fenotipului. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea 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). Disomia uniparentală paternă 11p15.5 în nodul pancreatic al unui sugar cu sindrom Costello: Mecanism comun pentru hipoglicemia hiperinsulinemică la nou-născuții cu sindrom Costello și Beckwith-Wiedemann și pierderea somatică a heterozigoității în sindromul Costello care determină expansiunea clonală. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea 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). Cinci pacienți suplimentari cu sindrom Costello cu raddomiosarcom: propunere pentru un protocol de screening tumoral. *Jurnalul American de Genetică Medicală*, 108(1), 80-87.
- Gripp, KW, Scott, CI, Jr., Nicholson, L., & Figueroa, TE (2000). Un al doilea caz de carcinom al vezicii urinare la un pacient cu sindrom Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală*, 90, 256-259.
- Gripp, KW, Sol-Church, K., Smpokou, P., Graham, GE, Stevenson, DA, Hanson, H., ... Rosenberber, G. (2015). Un fenotip atenuat al sindromului Costello la trei indivizi neînruțiți cu o mutație HRAS c.179G>a (p.Gly60Asp) se corelează cu consecințe funcționale neobișnuite. *Jurnalul American de Genetică Medicală* Partea A, 9, 2085-2097. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37128> Gripp, KW, Stabley, DL, Geller, PL, Hopkins, E., Stevenson, DA, Carey, JC și Sol-Church, K. (2011). Confirmarea moleculară a HRAS p.G12S la frații cu sindrom Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 155A(9), 2263-2268. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34150>
- Gripp, KW, Staley, DL, Nicholson, L., Hoffman, JD și Sol-Church, K. (2006). Mozaicismul somatic pentru o mutație HRAS cauzează Costello

- sindrom. Jurnalul American de Genetică Medicală. Partea 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). O mutație a genei SOS1 provoacă fibromatoză gingivală ereditară de tip 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). Eficiența splicing-ului activării mutațiilor HRAS poate determina fenotipul și frecvența sindromului Costello în cancer. *PLoS Genetics*, 12(5), e1006039. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006039>
- Hennekam, RC (2003). Sindromul Costello: o privire de ansamblu. *Jurnalul american de genetică medicală Partea C: Seminarii în genetică medicală*, 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). Viața cu sindromul Costello: probleme de calitate a vieții la persoanele în vârstă. *Jurnalul American de Genetică Medicală. Partea 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). Delinizarea suplimentară a caracteristicilor comportamentale și neurologice în sindromul Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală. Partea 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., ...
- Black, G. (2006). Corelația genotip-fenotip în sindromul Costello: analiza mutației HRAS în 43 de cazuri. *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). Sindrom Costello: Două cazuri cu rabdomiosarcom embrionar. *Journal of Medical Genetics*, 35 (12), 1036–1039.
- Kratz, CP, Rapisuwon, S., Reed, H., Hasle, H., & Rosenberg, PS (2011). Cancer în sindroamele Noonan, Costello, cardiofaciocutanat și LEOPARD. *Jurnalul American de Genetică Medicală. Partea C, Seminarii în genetică medicală*, 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). Înțelegerea eșecului de creștere în sindromul Costello: creșterea cheltuielilor de energie în repaus. *Jurnalul de Pediatrie*, 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). Scăderea densității minerale osoase în sindromul Costello. *Genetica moleculară și metabolismul*, 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). Tahicardia atrială nereintrată apare independent de cardiomiopatia hipertofică la pacienții cu RASopatie. *Jurnalul American de Genetică Medicală Partea A*, 176(8), 1711–1722. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38854>
- Lightdale, JR și Gremse, DA. (2013). Reflux gastroesofagian: Ghid de management pentru pediatru. *Pediatrie*, 131(5), e1684–e1695. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0421>. Secțiunea Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție
- Lin, AE, Alexander, ME, Colan, SD, Kerr, B., Rauen, KA, Noonan, J., ... Gripp, KW (2011). Analize clinice, patologice și moleculare ale anomaliilor cardiovasculare în sindromul Costello: un sindrom de cale Ras/MAPK. *Jurnalul American de Genetică Medicală. Partea 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). Caracteristicile prenatale ale sindromului Costello: constatări ecografice și tahicardie atrială. *Diagnostic prenatal*, 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). Manifestări neonatale severe ale sindromului Costello. *Jurnal de Genetică Medicală*, 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. și Rosenberger, G. (2013). Analiza funcțională a unei duplicări (p.E63_D69dup) în regiunea switch II a HRAS: noi aspecte ale patogenezei moleculare care stau la baza sindromului Costello. *Genetica moleculară umană*, 22(8), 1643–1653. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt014> Lorenz, S., Petersen, C., Kordaß, U., Seidel, H., Zenker, M. și Kutsche, K. (2010).
- (2012). Două cazuri cu evoluție letală severă a sindromului Costello asociat cu HRAS p.G12C și p.G12D. *Jurnalul European de Genetică Medicală*, 55(11), 615–619. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.07.007>
- Martin, RA și Jones, KL (1991). Delimitarea sindromului Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală*, 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). Manifestări cutanate la Costello și sindromul cardiofaciocutanat: Raport a 18 cazuri și revizuire a literaturii. *Pediatric Dermatology*, 30(6), 665–673. <https://doi.org/10.1111/pde.12171>
- Moroni, I., Bedeschi, F., Luksch, R., Casanova, M., D'Incerti, L., Uziel, G., & Selicorni, A. (2000). Sindromul Costello: un sindrom predispozitiv la cancer? *Clinical Dysmorphology*, 9(4), 265–268.
- Myers, A., Bernstein, JA, Brennan, ML, Curry, C., Esplin, ED, Fisher, J., ... Hudgins, L. (2014). Caracteristicile perinatale ale RASopatiilor: sindromul Noonan, sindromul cardiofaciocutanat și sindromul Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală. Partea A*, 164A(11), 2814–2821. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36737>
- Narrod, SA, Stiller, C. și Lenoir, GM (1991). O estimare a moștenirii fracțiunea blândă a cancerului infantil. *British Journal of Cancer*, 63, 993–999.
- Paquin, A., Hordo, C., Kaplan, DR și Miller, FD (2009). Alelele H-Ras ale sindromului Costello reglează dezvoltarea corticală. *Developmental Biology*, 330(2), 440–451. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2009.04.010> Piccione, M., Piro, E., Pomponi, MG, Matina, F., Pietrobono, R., Candela, E., ... Corsello, G (2009). Un copil prematur cu sindrom Costello din cauza unei mutații rare G13C HRAS. *Jurnalul American de Genetică Medicală. Partea A*, 149A(3), 487–489. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32674>
- Pierpont, ME, Richards, M., Engel, WK, Mendelsohn, NJ și Summers, CG (2017). Distrofie retiniană la doi băieți cu sindrom Costello din cauza mutației HRAS p.Gly13Cys. *Jurnalul American de Genetică Medicală. Partea A*, 173(5), 1342–1347. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38110> Quezada, E., & Gripp, KW (2007). Sindromul Costello și tulburările asociate. *Opinia curentă în pediatrie*, 19(6), 636–644. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f161dc>
- Rauen, KA (2007). HRAS și sindromul Costello. *Clinical Genetics*, 71 (2), 101–108. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00743.x> Rauen, KA (2013). RASopatiile. *Revizuirea anuală a genomicii și a geneticii umane*, 14, 355–369. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153523>
- Reinker, KA, Stevenson, DA și Tsung, A. (2011). Condiții ortopedice în tulburările legate de Ras/MAPK. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 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 uniparentală paternă cu pierderea segmentară a heterozigozității cromozomului 11 sunt caracteristici distinctive ale rabdo-miosarcomului embrionar sindromic și sporadic. *Jurnalul American de Genetică Medicală Partea A*, 170, 3197–3206.
- Salerno, JC, Kertesz, NJ, Friedman, RA și Fenrich, AL (2004). Evoluția clinică a tahicardiei ectopice atriale este dependentă de vârstă: Rezultate și tratament la copii <3 sau =3 ani. *Jurnalul*

- Colegiul American de Cardiologie, 43(3), 438-444. <https://doi.org/10.1016/j.jack.2003.09.031>
- Sammon, MR, Doyle, D., Hopkins, E., Sol-Church, K., Stabley, DL, McGready, J., ... Gripp, KW (2012). Diagrame de creștere normative pentru persoanele cu sindrom Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 158A(11), 2692-2699. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35534> Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Highley, EJ, Stabley, DL, Sol-Church, K., Gripp, KW și Axelrad, ME (2017). Diferențele legate de vârstă în prevalența autismului Simptomele tulburării spectrului la copii și adolescenți cu sindrom Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea 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 și Axelrad, ME (2013). Funcționarea memoriei verbale la adolescenții și adulții tineri cu sindrom Costello: dovezi pentru conservarea relativă în memoria de recunoaștere. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 161A(9), 2258-2265. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36078> Shankar SP, Rauen KA. (2009). O mutație recurentă G12S în HRAS cauzează fenotip ocular variabil în sindromul Costello; (252/ F PB#40) prezentat la Societatea Americană de Genetică Umană, Honolulu, HI, 23 octombrie 2009.
- Sheffield, BS, Yip, S., Ruchelli, ED, Dunham, CP, Sherwin, E., Brooks, PA, ... Lee, A. (2015). Cardiomiopatie hipertrofică congenitală fatală și un nodul pancreatic morfologic identic cu leziunea focală a hiperinsulinismului congenital la un sugar cu sindrom Costello. Raport de caz și revizuire a literaturii. *Pediatric and Developmental Pathology*, 18(3), 237-244. <https://doi.org/10.2350/14-07-1525-CR.1>
- Siegel, DH, Mann, JA, Krol, AL și Rauen, KA (2012). Fenotipul dermatologic în sindromul Costello: consecințele dereglării Ras în dezvoltare. *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). Sindrom Costello: Raport de șase pacienți, inclusiv unul cu rabdomyosarcom embrionar. *Jurnalul European de Pediatrie*, 159(3), 139-142.
- Smith, LP, Podraza, J, și Proud, VK (2009). Polihidramnios, supra- fetal Creștere și macrocefalie: Constatări ecografice prenatale ale sindromului Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 149A(4), 779-784. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32778>
- Sol-Church, K. și Gripp, KW (2009). În M. Zenker (Ed.), *Sindromul Noonan și tulburările asociate - o chestiune de semnalizare Ras dereglată*. Basel, Elveția: Karger.
- Sol-Church, K., Staley, DL, Demmer, LA, Agbulos, A., Lin, AE, Smoot, L., ... Gripp, KW (2009). Transmiterea de la bărbat la bărbat a sindromului Cos-tello: mutația germinativă G12S HRAS moștenită de la un tată cu mozaic somatic. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 149A(3), 315-321. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32639> Sol-Church, K., Staley, DL, Nicholson, L., Gonzalez, IL, & Gripp, KW (2006). Prejudecățile paterne în originea parentală a mutațiilor HRAS în sindromul Costello. *Mutația umană*, 27(8), 736-741. <https://doi.org/10.1002/humu.20381>
- Sriboonnark, L., Aurora, H., Falto-Aizpurua, L., Choudhary, S. și Connelly, EA (2015). Sindromul Costello cu acnee nodulochistică severă: îmbunătățire semnificativă neașteptată a acanthosis nigricans după tratamentul oral cu izotretinoin. *Rapoarte de caz în pediatrie*, 2015, 934864-934865. <https://doi.org/10.1155/2015/934865> Stein, RI, Legault, L., Daneman, D., Weksberg, R., & Hamilton, J. (2004). Deficitul de hormon de creștere în sindromul Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 129A(2), 166-170. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30187>
- Stevenson, DA, Allen, S., Tidyman, WE, Carey, JC, Viskochil, DH, Stevens, A., ... Rauen, KA (2012). Slăbiciune musculară periferică în RASopatii. *Muscle & Nerve*, 46(3), 394-399. <https://doi.org/10.1002/mus.23324>
- Stevenson, DA, Schwarz, EL, Carey, JC, Viskochil, DH, Hanson, H., Bauer, S., ... Pasquali, M. (2011). Resorbția osoasă în sindroamele căii Ras/MAPK. *Genetica clinică*, 80(6), 566-573. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01619.x>
- Stevenson, DA și Yang, FC (2011). Fenotipul musculo-scheletic al RASopatiilor. *Jurnalul American de Genetică Medicală* Partea C, 157C(2), 90-103. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30296>
- Suri, M., & Garrett, C. (1998). Sindrom Costello cu neurom acustic și cataractă. Este locusul Costello legat de neurofibromatoza de tip 2 pe 22q? *Clinical Dysmorphology*, 7(2), 149-151.
- Takahashi, M. și Ohashi, H. (2013). Malformații cranio-faciale și dentare în sindromul Costello: o evaluare detaliată prin utilizarea tomografiei computerizate cu mai multe detectoare. *Anomalii congenitale (Kyoto)*, 53(2), 67-72. <https://doi.org/10.1111/cga.12004>
- Thornton, PS, Stanley, CA, De Leon, DD, Harris, D., Haymond, MW, Hussain, K., ... Pediatric Endocrine Society. (2015). Recomandări de la Pediatric Endocrine Society pentru evaluarea și managementul hipoglicemiei persistente la nou-născuți, sugari și copii. *Jurnalul de Pediatrie*, 167(2), 238-245. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>
- Tidyman, WE, Lee, HS și Rauen, KA (2011). Patologia mușchilor scheletici în Costello și sindromul cardio-facio-cutanat: consecințele de dezvoltare ale activării liniei germinale Ras/MAPK asupra miogenezei. *Jurnalul american de genetică medicală*. Partea C, *Seminarii în genetică medicală*, 157C(2), 104-114. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30298> Tidyman, WE și Rauen, KA (2016a). Extinderea RASopatiilor. *Rapoarte curente de medicină genetică*, 4(3), 57-64.
- Tidyman, WE și Rauen, KA (2016b). Patogenetica RASopatiilor. *Genetica moleculară umană*, 25, R123-R132.
- Urakami, S., Igawa, M., Shiina, H., Shigeno, K., Kikuno, N. și Yoshino, T. (2002). Carcinom cu celule tranzitionale recurent la un copil cu sindrom Costello. *Jurnalul de Urologie*, 168(3), 1133-1134.
- Van den Bosch, T., Van Schoubroeck, D., Fryns, JP, Naulaers, G., Inion, AM și Devriendt, K. (2002). Constatări prenatale într-o sarcină gemelară monozigotă cu sindrom Costello. *Diagnostic prenatal*, 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). Miopatie cauzată de mutațiile liniei germinale HRAS: Implicații pentru diferențierea miogenică perturbată în prezența activării constitutive a HRAS. *Journal of Medical Genetics*, 44(7), 459-462. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.049270>
- van Steensel, M.A., Vreeburg, M., Peels, C., van Ravenswaaij-Arts, C.M., Bijlsma, E., Schrander-Stumpel, C.T., & van Geel, M. (2006). Mutația recurentă HRAS G12S la pacienții olandezi cu sindrom Costello. *Experimental Dermatology*, 15(9), 731-734. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2006.0047.x>
- Villani, A., Greer, MC, Kaslish, JM, Nakagawara, A., Nathanson, KL, Pajtler, KW, ... Kratz, CP (2017). Recomandări pentru supravegherea cancerului la persoanele cu RASopatii și alte afecțiuni genetice rare cu risc crescut de cancer. *Clinical Cancer Research*, 23(12), e83-e90. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0631>
- Weaver, KN, Wang, D., Cnota, J., Gardner, N., Stabley, D., Sol-Church, K., ... Hopkin, RJ (2014). Sindromul Costello letal precoce din cauza substituției rare a bazei tandem HRAS (c.35_36GC>AA; p.G12E) - boală vasculară pulmonară asociată. *Pediatric and Developmental Pathology*, 17(6), 421-430. <https://doi.org/10.2350/14-05-1488-OA.1>
- White, SM, Graham, JM, Jr., Kerr, B., Gripp, K., Weksberg, R., Cytrynbaum, C., ... Bankier, A. (2005). Fenotipul adultului în sindromul Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală*. Partea A, 136(2), 128-135. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30747>
- Xu, F., Wang, HJ, Lin, ZM și Yu, B. (2015). Mutație de duplicare recurentă în HRAS care determină sindrom Costello ușor la un pacient chinez.

- Dermatologie clinică și experimentală, 40(4), 404–407. <https://doi.org/10.1111/ced.12571> Yassir, W.,
- Grottkau, BE și Goldberg, MJ (2003). Sindromul Costello: Manifestări ortopedice și sănătate funcțională. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 23(1), 94–98.
- Young, O., Perati, S., Weiss, LA și Rauen, KA (2018). Vârsta și simptomele TSA în sindromul Costello. *Jurnalul American de Genetică Medicală. Partea 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). Sindromul Costello: delimitare clinică suplimentară, definiție genetică a istoriei naturale și nosologie. *Jurnalul American de Genetică Medicală*, 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). Diversitatea, originea liniei germinale parentale și spectrul fenotipic al modificărilor de novo HRAS missense în sindromul Costello. *Mutația umană*, 28(3), 265–272. <https://doi.org/10.1002/humu.20431>

Cum să citez acest articol: Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, et al. Sindromul Costello: fenotip clinic, genotip și ghiduri de management. *Am J Med Genet Part A*. 2019;1–20. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61270>