

Sindrom Costello: Fenotip klinikal, genotip, dan garis panduan pengurusan

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 | Subuh Siegel¹¹ | Suma P. Shankar¹² | David A. Stevenson¹³ | Mihir M. Thacker¹⁴ | K. Nicole Weaver¹⁵ | Sue M. White¹⁶ | Katherine A. Rauen¹²

¹Bahagian Genetik Perubatan, Jabatan Pediatrik, Hospital Al duPont untuk Kanak-kanak, Wilmington, Delaware

²Institut Besi, Binghamton, New York, New York

³Bahagian Psikologi, Jabatan Pediatrik, Kolej Perubatan Baylor, Houston, Texas

⁴Bahagian Kardiologi, Jabatan Pediatrik, Sekolah Perubatan Universiti Colorado, Aurora, Colorado

⁵Bahagian Pulmonologi, Jabatan Pediatrik, Hospital Al duPont untuk Kanak-kanak, Wilmington, Delaware

⁶Bahagian Genetik Perubatan, Hospital Kanak-Kanak Seattle, Seattle, Washington

⁷Bahagian Endokrinologi, Hospital Al duPont untuk Kanak-kanak, Wilmington, Delaware

⁸Pusat Perubatan Genomik Manchester, Universiti Manchester, Manchester, UK

⁹Unit Genetik Perubatan, Jabatan Pediatrik, Hospital MassGeneral untuk Kanak-kanak, Boston, Massachusetts

¹⁰Bahagian Pediatrik, Hospital Kanak-kanak Erasmus MC-Sophia, Rotterdam, Belanda

¹¹Jabatan Dermatologi, Kolej Perubatan Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

¹²Bahagian Perubatan Genomik, Jabatan Pediatrik, Universiti California Davis, Sacramento, California

¹³Bahagian Genetik Perubatan, Jabatan Pediatrik, Universiti Stanford, Palo Alto, California

¹⁴Jabatan Pembedahan Ortopedik, Nemoirs-Alfred I. duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware ¹⁵Bahagian

Genetik Manusia, Kolej Perubatan Universiti Cincinnati, Pusat Perubatan Hospital Kanak-kanak Cincinnati, Cincinnati, Ohio ¹⁶Perkhidmatan Genetik

Klinikal Victoria, Hospital Kanak-Kanak Diraja, Victoria, Australia

Surat-menyurat

Karen W. Gripp, MD, FAAP, FACMG,
Hospital Al duPont untuk Kanak-kanak,
1600 Rockland Rd, Wilmington, DE 19803.
E-mel: kgripp@nemours.org

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

Maklumat pembiayaan

Rangkaian Keajaiban Kanak-kanak; Institut Arthritis dan
Muskuloskeletal dan Kulit Kebangsaan
Penyakit, Nombor Geran/Anugerah:
R01AR062165

Abstrak

Sindrom Costello (CS) ialah RASopathy yang disebabkan oleh mengaktifkan mutasi germline dalam HRAS. Disebabkan oleh ekspresi gen HRAS di mana-mana, CS menjejaskan pelbagai sistem organ. Individu yang mempunyai CS mungkin mengalami masalah ciri kraniofasial berwarna, anomali jantung, pertumbuhan dan perkembangan kelewatan, serta masalah dermatologi, ortopedik, okular dan neurologi; bagaimanapun, terdapat pertindihan yang besar dengan RASopathies lain. Penilaian perubatan memerlukan pemahaman tentang fenotip pelbagai rupa. Subpakar boleh mempunyai pengalaman yang terhad dalam menjaga individu ini kerana jarang berlaku CS. Tambahan pula, persembahan fenotip mungkin berbeza mengikut asas genotip. Garis panduan ini telah dibangunkan oleh pasukan antara disiplin pakar untuk menggalakkan amalan penjagaan kesihatan yang tepat pada masanya dan menyediakan perubatan garis panduan pengurusan untuk penyedia penjagaan primer dan khusus, serta untuk keluarga dan individu yang terjejas sepanjang hayat mereka. Garis panduan ini adalah

berdasarkan pendapat pakar dan tidak mewakili garis panduan berasaskan bukti kerana kekurangan data untuk keadaan yang jarang berlaku ini.

KATA KUNCI

Sindrom Costello, mutasi HRAS, garis panduan pengurusan, RAS/MAPK, RASopathy

1 | PENGENALAN

Sindrom perkembangan saraf yang nampaknya baru mempunyai ciri tersendiri ciri kraniofasial, berat lahir tinggi dengan kegagalan seterusnya berkembang, dan anomali ektodermal termasuk papilloma hidung dilaporkan dalam dua kanak-kanak yang tidak berkaitan pada tahun 1971 dan 1977 (Costello, 1971; Costello, 1977). Eponim, sindrom Costello (CS; MIM 214080), telah digunakan selepas pesakit ketiga dengan ciri klinikal yang konsisten adalah diketahui mempunyai fenotip yang serupa (Der Kaloustian, Moroz, McIntosh, Watters, & Blaichman, 1991). Prevalens dianggarkan pada ~ 1/300,000 kelahiran hidup (Abe et al., 2012; Goriely & Wilkie, 2012).

CS adalah salah satu RASopathies yang merupakan kumpulan genetik perubatan sindrom yang disebabkan oleh mutasi genetik barisan kuman dalam komponen dan pengawal selia laluan laluan RAS/Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) (Rauen, 2013; Tidyman & Rauen, 2016a). Laluan RAS/MAPK-

way ialah laluan transduksi isyarat yang dikaji dengan baik dengan protein RAS menjadi guanosisin trifosfat hidrolase kecil, atau GTPase, bertindak sebagai hab isyarat hidup-mati di dalam sel. Protein RAS terdiri daripada kumpulan besar daripada GTPase yang mana KRAS, NRAS dan HRAS adalah yang paling hanya dikaji kerana mereka sering bermutasi dalam kanser. RAS protein mempunyai banyak pengesanan laluan hiliran yang mana Laluan MAPK adalah yang terbaik dikaji kerana peranannya dalam tumorigenesis. The Laluan RAS/MAPK mempunyai fungsi selular yang penting termasuk kitaran sel perkembangan, pembezaan, transkripsi, percambahan, apoptosis, dan motilitas. Kerana sifat penting RAS dalam fungsi selular, mengganggu laluan semasa pembangunan mempunyai kesan pelbagai sistem quences (Rauen, 2007). RASopathies mempunyai dis-regulasi yang diperolehi germanium bagi laluan ini dan termasuk neurofibromatosis Jenis 1 (NF1), Sindrom Noonan (NS), sindrom Noonan dengan pelbagai lentigin (NSML, dahulu dipanggil sindrom LEOPARD), sindrom Noonan dengan rambut anagen yang longgar (NS-LAH), sindrom kardio-facio-kutaneus (CFC), malformasi kapilari-sindrom malformasi arteriovenous (CM-AVM), sindrom Legius dan ketidakupayaan intelektual yang berkaitan dengan SYNGAP1 (Tidyman & Rauen, 2016b). Walaupun secara individu setiap sindrom boleh jarang berlaku, bersama-sama RASopathies mewakili kumpulan umum neu-sindrom perkembangan yang menjejaskan lebih daripada 1 dalam 1,000 individu. CS menjejaskan pelbagai sistem organ dan menunjukkan pertindihan fenotip dengan RASopathies lain. Atas sebab ini, panel antarabangsa CS pakar telah dipanggil untuk mencipta garis panduan pengurusan untuk penjagaan kesihatan profesional. Matlamat keseluruhan garis panduan ini adalah untuk membantu diagnosis klinikal dan molekul, serta pengurusan perubatan individu CS merentasi jangka hayat mereka dengan menyediakan menyewa maklumat perubatan dan saintifik untuk keluarga dan perubatan pembekal. Garis panduan ini telah dibangunkan oleh pendapat pakar dan lakukan

tidak mewakili garis panduan berasaskan bukti kerana kekurangan data untuk ini keadaan yang jarang berlaku.

2 | GENETIK MOLEKUL

Sindrom Costello disebabkan oleh muta- mengaktifkan heterozigot spesifik dalam HRAS, gen yang sangat terpelihara yang terletak pada 11p15.5 dan pengekodan homolog onkogen virus sarcoma tikus Harvey, HRAS (Aoki et al., 2005; 2005). Walaupun mutasi HRAS yang diperolehi secara somatik dikaitkan dengan tumor sporadis, CS biasanya disebabkan oleh heterozigot, de novo mutasi germline dalam HRAS (Estep, Tidyman, Teitell, Cotter, & Rauen, 2006; Gripp et al., 2006; Kerr et al., 2006; van Steensel et al., 2006). Mutasi HRAS yang dikaitkan dengan CS menghasilkan keuntungan fungsi, yang menyebabkan pengaktifan konstitutif protein RAS (Aoki et al., 2005) atau disregulasi yang lebih kompleks (Gripp et al., 2015; Gripp, Kolbe, Brandenstein, & Rosenberger, 2017) daripada laluan RAS/MAPK.

Kebanyakan mutasi HRAS diperolehi secara paternal dan dikaitkan dengan usia bapa lanjutan (Aoki et al., 2005; Estep et al., 2006; Giannoulatou et al., 2013; Sol-Church, Stabley, Nicholson, Gonzalez, & Gripp, 2006; Zampino et al., 2007). Pengenalpastian CS yang diketahui berkaitan Mutasi HRAS germline mengesahkan diagnosis CS dan boleh menjelaskan diagnosis pada individu yang fenotipnya bertindih dengan yang lain RASopathies. Untuk varian novel, semakan dan pengesanan yang teliti diperlukan-sary (Grant et al., 2018). Pengesanan molekul bagi diagnosis klinikal membantu dalam menjelaskan risiko berdasarkan korelasi genotip-fenotip (Jadual 1). Ini membayangkan bahawa orang dewasa secara klinikal didiagnosis dengan CS sebelum pengenalpastian mutasi HRAS penyebab kini harus diuji. Kegagalan untuk mengenal pasti mutasi HRAS adalah yang paling biasa disebabkan oleh individu dipengaruhi oleh sindrom yang berbeza, biasanya RASopathy lain (Jadual 2). Walau bagaimanapun, mozek somatik harus dipertimbangkan secara individu. ual dengan ciri klinikal yang konsisten dengan CS atau individu yang lebih ringan pembentangan ciri fenotip yang hanya melibatkan sistem organ terhad (Gripp et al., 2017; Gripp, Stabley, Nicholson, Hoffman, & Sol-Church, 2006; Sol-Church et al., 2009). Memandangkan majoriti individu dengan CS mempunyai mutasi de novo, risiko kepada adik-beradik adalah rendah; namun, terjejas adik-beradik telah dilaporkan (Gripp et al., 2011) dan mozek gonad dalam ibu bapa disahkan dalam satu keluarga (Gripp, Stabley, et al., 2011).

3 | MUTASI DAN GENOTIP–KORELASI FENOTIP

Walaupun data adalah terhad memandangkan jarang CS, beberapa genotip-korelasi fenotip telah dilaporkan (Jadual 3). Lebih daripada 95%

JADUAL 1 Cadangan pengurusan sindrom Costello

Kepakaran klinikal	Cadangan
Genetik molekul	<p>Berisiko untuk: Semua individu yang disyaki atau diketahui menghidap sindrom Costello harus mempunyai penilaian menyeluruh dengan perubatan genetik</p> <p>Semasa</p> <p>diagnosis: • Perundingan genetik dengan peperiksaan fizikal yang komprehensif dan semakan pranatal, selepas bersalin, perkembangan dan keluarga sejarah</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ujian genetik yang diselaraskan oleh pakar genetik adalah penting untuk mengesahkan diagnosis <ul style="list-style-type: none"> • Penjujukan HRAS, atau panel mutasi biasa diikuti dengan analisis penuh jika panel biasa adalah negatif • Panel RASopathies berbilang gen jika diagnosis tidak jelas atau ujian HRAS negatif • Ujian tambahan boleh dipertimbangkan oleh pakar genetik perubatan termasuk microarray kromosom dan ujian exome • Ujian ibu bapa perlu dipertimbangkan apabila varian dengan kepentingan yang tidak pasti dikesan atau gejala ibu bapa dikesan tercatat • Untuk ujian pranatal akibat penemuan ultrasound, pertimbangkan panel RASopathies sebagai ujian peringkat pertama yang diberikan pertindihan dalam gejala dan had penilaian fenotip oleh ultrasound. Ujian molekul perlu dilakukan pada orang dewasa dengan diagnosis klinikal sindrom Costello untuk mengesahkan diagnosis dan menjelaskan risiko gejala tertentu <p>Pengurusan berterusan: •</p> <p>Susulan tahunan dengan genetik perubatan untuk penilaian kesihatan berterusan dan rujukan seperti yang diperlukan untuk penjagaan subkepakaran</p>
Kardiologi	<p>Berisiko untuk: Stenosis injap pulmonik, kardiomiopati hipertrofik (HCM), aritmia, kecacatan septum, pelebaran aorta</p> <p>Semasa</p> <p>diagnosis: • Perundingan dengan pakar kardiologi</p> <p>kanak-kanak • Ekokardiogram (gema), elektrokardiogram (ECG), monitor Holter</p> <p>Pengurusan berterusan: •</p> <p>Penyakit jantung yang diketahui:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Susulan kardiologi berdasarkan jenis dan keterukan penyakit; penjagaan individu untuk pengurusan perubatan, campur tangan atau pembedahan/paliassi pembedahan Untuk HCM yang nampaknya telah diselesaikan, kekalkan pengawasan untuk berulang atau pembentukan semula • Untuk CVD lain yang nampaknya telah diselesaikan (cth. aritmia, stenosis injap pulmonik) kekalkan pengawasan untuk remaja atau dewasa tanpa penyakit jantung yang diketahui • Tiada penyakit jantung yang diketahui: <ul style="list-style-type: none"> • Umur 0–2: Penilaian kerap (3–6 bulan) oleh pakar kardiologi pediatrik dengan ECG, bergema setiap 6 bulan Holter untuk takikardia atau irama yang tidak teratur • Umur 2–20: Penilaian pakar kardiologi setiap 2–3 tahun dengan gema dan ECG, Holter jika kebimbangan untuk takikardia, skrin lipid puasa garis dasar antara umur 9–11, penilaian tekanan darah dengan lawatan penyelenggaraan kesihatan rutin • Dewasa (>20 tahun): Penilaian pakar kardiologi dengan gema dan ECG setiap 1–2 tahun, panel lipid setiap 3–5 tahun, penilaian tekanan darah dengan lawatan penyelenggaraan kesihatan rutin, pertimbangkan angiogram tomografi terkira koronari (CTA) untuk pengesanan penyakit arteri koronari awal, pertimbangkan CTA atau angiogram resonans magnetik jika ekokardiogram mencadangkan pelebaran aorta
Neurologi	<p>Berisiko untuk: Macrocephaly, hydrocephalus, kecacatan Chiari I, syrinx, tali tertambat, sawan</p> <p>Semasa</p> <p>diagnosis: • Rujukan kepada neurologi dengan MRI otak; ulangi dalam 2 tahun pertama kehidupan, ~1 tahun kemudian • MRI tulang belakang bawah untuk kord yang ditambat (dengan satu imej seluruh tulang belakang untuk kiraan tepat badan vertebra), sekali pada diagnosis atau pada umur 1 tahun</p> <p>Pengurusan berterusan: •</p> <p>Peperiksaan klinikal bersiri dengan fokus pada berjalan, berjalan kaki, refleks tendon, inkontinensia dan tanda-tanda lain penyakit kord progresif akibat syrinx atau kord tertambat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulang kajian pengimejan seperti yang diperlukan
Fungsi neurokognitif/ psikologi	<p>Berisiko untuk: Kecacatan intelek, gangguan pertuturan dan bahasa, kecacatan ortopedik, denda tertunda/kurang- dan kemahiran motor kasar, fungsi penyesuaian terjejas</p> <p>Semasa</p> <p>diagnosis: • Rujukan kepada perkhidmatan awal</p> <p>kanak-kanak • Penilaian pertuturan dan bahasa yang komprehensif, termasuk kemahiran lisan-motor; terapi seperti yang ditunjukkan • Pertimbangkan untuk mengajar bahasa isyarat untuk pertuturan/bahasa dan defisit oral-motor • Penilaian untuk komunikasi augmentatif atau bantuan, dengan melatih ibu bapa/penjaga • Terapi pekerjaan dan penilaian terapi fizikal • Saringan untuk gangguan spektrum autisme • Untuk kebimbangan tingkah laku: rujuk kepada ahli psikologi</p> <p>kanak-kanak untuk penilaian; terapi gunaan analisis tingkah laku (ABA) sebagai ditunjukkan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menilai dan menangani kemungkinan tekanan keibubapaan; skrin untuk simptom kemurungan ibu bapa; merujuk kepada ahli psikologi mengikut keperluan

(Bersambung)

JADUAL 1 (Bersambung)

Kepakaran klinikal	Cadangan
	<ul style="list-style-type: none"> Galakkan interaksi timbal balik ("melayan dan memulangkan") ibu bapa dan anak Nasihat ibu bapa tentang sumber persekutuan, negeri dan/atau tempatan untuk kanak-kanak yang mengalami kelewatan perkembangan/kecacatan intelek Pengurusan berterusan: Intervensi berterusan dan penilaian semula berkala melalui pertuturan/bahasa, terapi pekerjaan dan terapi fizikal profesional Penilaian neuropsikologi pada umur 4 tahun atau kemasukan ke sekolah, dengan penilaian semula sebelum peralihan utama. tahun persekolahan lanjutan; persekolahan sehingga umur 21 tahun mengikut kesesuaian Penyediaan perkhidmatan berkaitan di sekolah termasuk: terapi pertuturan/bahasa, ot/pt, perkhidmatan orientasi dan mobiliti, teknologi bantuan atau augmentatif Jika isu tingkah laku muncul di sekolah, sekolah harus melengkapkan analisis tingkah laku berfungsi (FBA) untuk memaklumkan tingkah laku pelan intervensi (BIP) Perancangan peralihan selepas sekolah tinggi Untuk kebimbangan tingkah laku: Rujuk kepada ahli psikologi kanak-kanak untuk penilaian; terapi ABA; latihan pengurusan ibu bapa (PMT) Untuk kebimbangan sosial/emosi: rujuk kepada ahli psikologi kanak-kanak untuk penilaian, dengan perhatian khusus terhadap kebimbangan, terutamanya semasa masuk sekolah; terapi tingkah laku keluarga/terapi pendedahan; PMT
Endokrinologi	<p>Berisiko untuk: Kegagalan untuk berkembang maju, bertumbuh pendek, kekurangan hormon pertumbuhan, hipoglikemia, tertanggung atau akil baligh Semasa</p> <p>diagnosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rujuk kepada ahli endokrinologi Sebagai bayi baru lahir jika hipoglikemia adalah satu isu Antara umur 2 dan 3 tahun untuk pemantauan pertumbuhan Dapatkan TSH, T4 percuma, IGF-1 dan IGF BP3 untuk menyaring kekurangan tiroid dan GH Penilaian pemakanan termasuk kepekatan 25-hidroksivitamin D dan ukuran pertumbuhan Pengurusan berterusan: Pantau pertumbuhan dan rujuk pakar endokrin untuk pecutan atau penurunan halaju ketinggian yang ketara. untuk pesakit dengan kekurangan vitamin D (25 OH Vit D <20 pg/mL)
Gastroenterologi	<p>Berisiko untuk: Kegagalan untuk berkembang pesat akibat kesukaran memberi makan dan/atau menelan, stenosis pilorik, refluks gastroesophageal, dan peningkatan metabolisme berehat, sembelit</p> <p>Semasa</p> <p>diagnosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pengukuran pertumbuhan (menggunakan carta pertumbuhan khusus sindrom dan carta berat vs panjang am untuk mengesan kegagalan berkembang maju) Rujuk ahli gastroenterologi untuk masalah penyusuan, refluks gastroesophageal, kegagalan untuk berkembang, muntah dan sembelit Penilaian pemakanan oleh pakar diet Untuk masalah penyusuan: Rujuk terapi penyusuan Rujuk pakar ENT untuk penilaian kesukaran menghisap dan menelan, pertimbangkan kajian menelan dan YURAN (endoskopi fleksibel), dan menilai risiko komplikasi pernafasan (iaitu, pneumonia aspirasi) Nilai untuk refluks gastroesophageal seperti yang disyorkan oleh ahli gastroenterologi Jika refluks gastroesophageal hadir: Pertimbangkan langkah konservatif seperti pelarasan diet Pertimbangkan rawatan dengan perencat pam proton atau ubat prokinetik Pertimbangkan memberi makan melalui tiub nasogastrik atau gastrotomi Pertimbangkan fundoplication atau jejunostomy pada stenosis. umur 2–4 bulan Pengurusan berterusan: Susulan yang kerap untuk menilai pertumbuhan, berat badan dan pemakanan Penilaian dan rawatan oleh pakar diet untuk kegagalan untuk berkembang maju atau kesukaran penyusuan Terapi pemakanan untuk kesukaran penyusuan berterusan untuk merangsang penyusuan oral Nilai untuk permulaan lewat refluks gastroesophageal Pertimbangkan komplikasi neurologi (iaitu, kecacatan Chiari) dengan muntah progresif
Pernafasan/ Otolaryngologi	<p>Berisiko untuk: Anomali saluran pernafasan atas dan bawah struktur, jangkitan yang kerap, apnea pusat dan obstruktif, kardiopulmonari penyakit</p> <p>Semasa diagnosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Penilaian untuk masalah saluran pernafasan yang biasa. Pengurusan berterusan: Penilaian dan rawatan mengikut keperluan Kajian tidur pada individu yang lebih tua dengan gejala yang menunjukkan apnea obstruktif

(Bersambung)

JADUAL 1 (Bersambung)

Kepakaran klinikal	Cadangan
Pergigian	<p>Berisiko untuk: Tertunda letusan gigi, maloklusi, gigitan silang, bruxism dan hakisan enamel</p> <p>Semasa</p> <p>diagnosis: • Penilaian pergigian menyeluruh dengan doktor gigi pediatrik atau am</p> <p>Pengurusan berterusan: •</p> <p>Kebersihan pergigian tetap yang sesuai •</p> <p>Pertimbangkan fluorida tambahan untuk mengurangkan karies</p> <p>• Penjagaan pemulihan</p> <p>• Rawatan ortodontik mengikut keperluan</p> <p>• Pelindung mulut tersuai boleh dianggap untuk merawat bruxism</p>
Muskuloskeletal	<p>Berisiko untuk: Talus menegak, pektus, displasia/subluksasi pinggul, tali tumit ketat, kontraktur bahu dan siku, sisihan ulnar pergelangan tangan, scoliosis, osteopenia/osteoporosis, dan kelemahan</p> <p>Semasa</p> <p>diagnosis: • Rujukan kepada pakar ortopedik pediatrik • Rujukan kepada ahli terapi fizikal</p> <p>Pengurusan</p> <p>berterusan: • Pantau scoliosis menggunakan ujian bengkok ke hadapan Adam sekurang-kurangnya setiap tahun • Radiografi bergantung pada penemuan klinikal (cth, gejala berkenaan dengan scoliosis, talus menegak, displasia pinggul) • Rawatan standard oleh pakar ortopedik/ahli terapi fizikal berdasarkan penemuan klinikal (cth, pendakap, pembedahan, ortotik) • Menggalakkan latihan kekuatan dan aktiviti fizikal • Penyerapan x-ray tenaga dwi pada individu yang mempunyai sejarah patah • Pengimejan resonans magnetik seluruh tulang belakang untuk scoliosis progresif yang cepat, kecacatan kaki permulaan yang baru, atau sebelum prosedur pembedahan tulang belakang</p>
Genitourinary	<p>Berisiko untuk: Cryptorchidism atau anomali labial, kecacatan buah pinggang, refluks vesicoureteral, hernia inguinal, sel peralihan karsinoma pundi kencing bermula pada masa remaja</p> <p>Semasa</p> <p>diagnosis: • Pemeriksaan fizikal terperinci • Ultrasound buah pinggang</p> <p>Pengurusan berterusan: •</p> <p>Rujukan kepada urologi dan susulan dengan urologi, seperti yang diperlukan</p> <p>• Bermula umur 10 tahun, urinalisis tahunan untuk hematuria yang dikaitkan dengan kanser pundi kencing</p>
Oftalmologi	<p>Berisiko untuk: Ambliopia, ptosis, nistagmus, ralat biasan, strabismus, hipoplasia saraf optik, atrofi optik, gangguan penglihatan kortikal dan kematangan visual yang tertunda, keratoconus</p> <p>Semasa</p> <p>diagnosis: • Pemeriksaan mata oleh pakar oftalmologi kanak-kanak semasa lahir atau pada peringkat awal bayi • Intervensi mengikut kesesuaian</p> <p>Pengurusan berterusan: •</p> <p>Pemeriksaan mata pada 6 bulan dan susulan setiap 6 bulan untuk 2 tahun pertama; kemudian setiap tahun selepas itu •</p> <p>Terapi penglihatan sokongan dan penilaian fungsi oleh program intervensi awal dan sumber penglihatan untuk penglihatan yang lemah dan persepsi kedalaman yang tidak normal • Dengan keabnormalan saraf optik, MRI otak untuk menyaring kecacatan</p>
Onkologi	<p>Berisiko untuk: Tumor benigna, rhabdomyosarcoma embrio, karsinoma pundi kencing, neuroblastoma</p> <p>Pada</p> <p>diagnosis: •</p> <p>Jika kurang daripada 10 tahun; ultrasound abdomen dan pelvis</p> <p>Pengurusan berterusan: •</p> <p>Ulangi ultrasound abdomen dan pelvis setiap 3 bulan sehingga umur 8–10 • Urinalisis tahunan dari umur 10 tahun. Rujuk untuk penilaian karsinoma pundi kencing dalam kes hematuria yang berterusan • Penyiasatan simptom yang tidak dapat dijelaskan untuk keganasan yang mendasari</p>
Dermatologi	<p>Berisiko untuk: Papilloma, palmoplantar keratoderma, acanthosis nigricans</p> <p>Semasa</p> <p>diagnosis: •</p> <p>Rujuk kepada pakar dermatologi pediatrik seperti yang diperlukan</p> <p>Pengurusan</p> <p>berterusan: • Pantau perkembangan papilloma. Boleh dikeluarkan jika bergejala • Pantau keratoderma palmoplantar, mungkin memerlukan rawatan topikal • Syorkan perlindungan matahari dan langkah berjaga-jaga untuk mengelakkan terlalu panas</p>
Dewasa	<p>Pengurusan berterusan: •</p> <p>Susulan kardiologi, kekerapan bergantung pada diagnosis terdahulu • Penilaian/pengurusan simptom refluks • MRI otak jika simptom Chiari I</p>

JADUAL 1 (Bersambung)

Kepakaran klinikal	Cadangan
	<ul style="list-style-type: none"> • Pemantauan ketumpatan tulang • Pembersihan pergigian yang kerap—Pertimbangkan setiap 3 bulan berbanding 6 bulan • Rawatan ortopedik untuk memaksimumkan mobiliti dan fungsi • Pemeriksaan mata/penglihatan yang kerap • Penilaian kesihatan mental yang kerap • Perancangan penjagaan masa depan

JADUAL 2 Diagnosis pembezaan sindrom Costello

Sindrom	Ciri biasa dengan CS	Perbezaan dengan CS
Sindrom Noonan	Hipertelorisme, fisur palpebra yang menurun, ptosis, perawakan pendek, makrosefali relatif, PVS, HCM, ASD, hipotonia, beberapa dengan kelewatan neurokognitif.	Ciri muka kurang kasar, insiden masalah penyusuan yang teruk lebih rendah, ciri kulit yang lebih sedikit, insiden kelewatan neurokognitif yang lebih rendah.
Sindrom Cardio-facio-cutaneous	Hipertelorisme, palpebra yang condong ke bawah rekahan, rambut kerinting, jambatan hidung lebar, lipatan epikanthal, PVS, HCM, kecacatan pektus, perawakan pendek, kesukaran memberi makan, hipotonia, kelewatan neurokognitif.	Ciri-ciri muka kurang kasar, insiden kelewatan neurokognitif yang lebih tinggi, sawan, pembentukan tahi lalat progresif, keratosis pilaris, ulerythema ophryogenes,
Sindrom Noonan dengan pelbagai lentigen (dahulunya sindrom LEOPARD)	Perawakan pendek, hipertelorisme, PVS, HCM, keabnormalan pengaliran, hipotonia, beberapa dengan kelewatan kognitif.	Jeragat kulit berganda, kerap pekak sensorineural, keabnormalan pengaliran.
Sindrom Noonan dengan rambut anagen yang longgar	Fasies segi tiga, makrosefali, hipertelorisme, dahi tinggi, rambut nipis jarang, perawakan pendek, ekzema, kulit kering, hiperpigmentasi, hipotonia.	Selepas bayi, ciri muka kurang kasar, displasia injap mitral.
Sindrom Beckwith-Wiedemann	Macrosomia semasa lahir, ciri muka kasar, hipoglikemia neonatal, HCM, visceromegali, hipotonia, tumor embrio.	Lipatan/lubang telinga, makroglosia, omfalokel, keabnormalan buah pinggang, hemihiperplasia.
Sindrom Simpson-Golabi-Behmel	Macrosomia, ciri muka kasar, visceromegali, kelewatan perkembangan.	Macroglossia, anomali buah pinggang, bibir sumbing, polidaktili.
Sindrom Williams	Ciri muka kasar, bibir penuh dengan mulut besar, kulit lembut, kelonggaran ligamen, hyponotonia, kesukaran menyusu.	Arteriopati elastin, stenosis pulmonari perifer, stenosis aorta supravalar, ciri personaliti unik, hiperkalsemia.
Gangguan penyimpanan lisosom	Ciri muka kasar, hipotonia.	Tidak mempunyai biokimia serum dan air kencing profil.

mutasi gen HRAS yang menyebabkan CS melibatkan glisin asid amino di kedudukan 12 atau 13 dalam HRAS (Sol-Church & Gripp, 2009). Glisin 12 dan 13 adalah penting untuk pengikatan GTP, yang menjejaskan pengaktifan lara isyarat RAS/MAPK (van Steensel et al., 2006). Anggaran 80% daripada mutasi menyebabkan perubahan missense p.G12S dan sebagai a Hasilnya, mutasi ini dikaitkan dengan fenotip CS klasik (Rajah 1). p.G12A ialah mutasi missense kedua paling biasa dilaporkan dalam CS. Mutasi ini mungkin mempunyai kadar keganasan yang lebih tinggi dan individu mungkin mempunyai fenotip yang lebih teruk (Rajah 2). A fenotip neonatal yang teruk telah dilaporkan dengan p.G12D, p.G12C, dan mutasi missense p.G12E mengakibatkan kardiomiopati yang teruk, efusi pleura dan perikardial, dan keabnormalan paru-paru (Kerr et al., 2006; Lo et al., 2008; Weaver et al., 2014). Kesalahan p.G12V mutasi dikaitkan dengan kardiomiopati dan takikardia yang teruk,

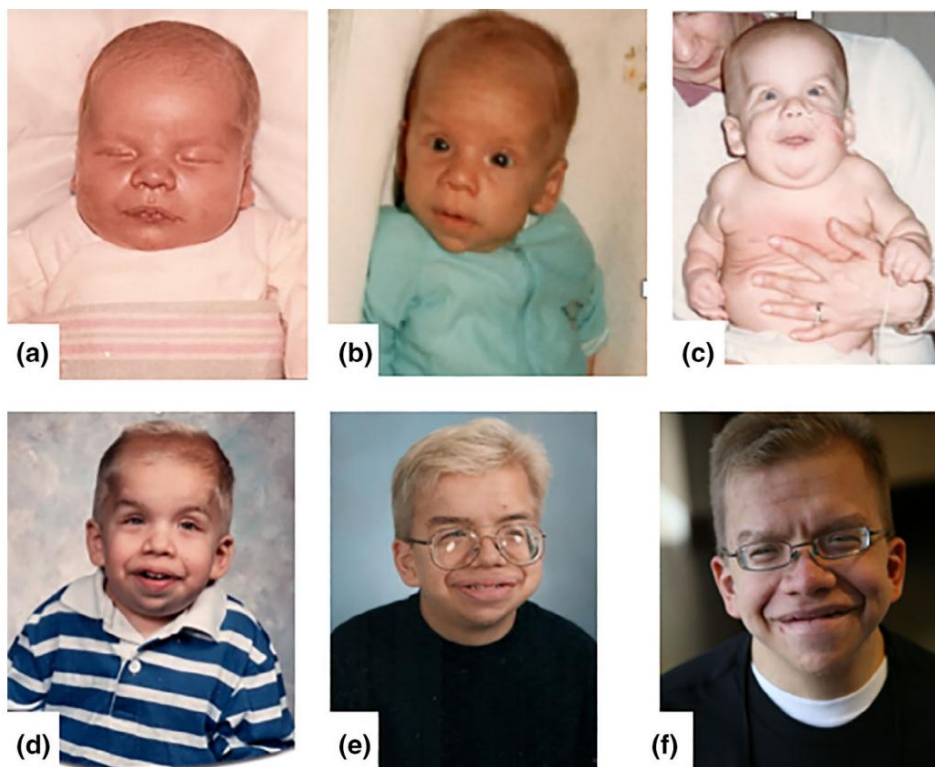
serta gangguan pernafasan yang mengakibatkan kematian awal (Aoki et al., 2005; Quezada & Gripp, 2007; Sol-Church & Gripp, 2009). Terperinci kajian fungsional berdasarkan pesakit luar biasa dengan phenotype disebabkan oleh mutasi c.35_36GC>TG (p.G12V) menunjukkan kesan penyambungan alternatif pada persembahan fenotip (Hartung et al., 2017). Mutasi p.G13C mungkin dikaitkan dengan mutasi yang lebih ringan fenotip yang dicirikan oleh perawakan yang lebih tinggi, ketiadaan devi- pergelangan tangan ulnar. dan risiko yang lebih rendah untuk tumor malignan atau papillomata (Rajah 2; Sol-Church & Gripp, 2009; Gripp et al., 2011).

Antara mutasi yang kurang biasa, punca HRAS p.E63_D69dup fenotip yang dilemahkan dengan ketidakupayaan intelek yang lebih ringan, lebih sedikit isu pemakanan, dan risiko tumor yang lebih rendah (Lorenz et al., 2013; Xu, Wang, Lin, & Yu, 2015). Ciri muka cenderung kurang kasar pada individu dengan mutasi missense HRAS yang lebih jarang berlaku p.T58I, p.K117R, p.A146V dan

JADUAL 3 Korelasi genotip–fenotip dalam sindrom Costello

Mutasi HRAS	Fenotip klinikal
p.G12S	Ciri klasik CS
hlm.G12C	Fenotip neonatal yang teruk—kardiomiopati teruk, efusi pleura dan perikardial, dan keabnormalan paru-paru
Encik G12D	Fenotip neonatal yang teruk—kardiomiopati teruk, efusi pleura dan perikardial, dan keabnormalan paru-paru
hlm.G12A	Kadar keganasan yang lebih tinggi
p.G12V	Kardiomiopati dan takikardia yang teruk serta kesusahan pernafasan; lazimnya membawa maut
hlm.G13C	Gejala yang lebih ringan dengan risiko yang lebih rendah untuk tumor malignan atau papillomata, perawakan yang lebih tinggi, dan ketiadaan sisihan pergelangan tangan ulnar CS klasik
p.Q22K	Ciri klasik CS ditambah miopati kongenital
p.T58I	Ciri muka cenderung kurang kasar
p.G60D	Fenotip yang lebih ringan—dilaporkan dengan penghantaran ibu
p.G60V	Hanya satu kes dilaporkan—kematian bayi
p.E63K	Ciri klasik CS ditambah miopati kongenital
p.E63_D69dup	Gejala yang lebih ringan—kecacatan intelek yang lebih ringan, masalah pemakanan yang lebih sedikit dan risiko tumor yang lebih rendah
p.K117R	Ciri muka cenderung kurang kasar
hlm.A146P	Ciri muka cenderung kurang kasar
hlm.A146T	Gejala yang lebih ringan—penglibatan kulit dan sendi yang kecil dan sekatan pertumbuhan yang lebih ringan. Mikrosefali dan jarang, rambut nipis juga dilaporkan.
p.A146V	Ciri muka cenderung kurang kasar

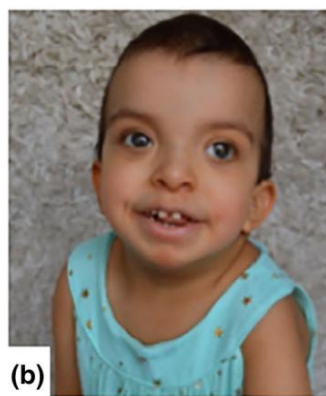
RAJAH 1 Imej individu lelaki dengan yang paling biasa heterozigot HRAS p.G12S missense mutasi. Imej menunjukkan sindrom Costello klasik fenotip kraniofasial. Angka ini menggambarkan evolusi ciri-cirinya dari lahir (a), hingga umur 5 bulan (b), berumur satu setengah tahun (c), empat dan berumur setengah tahun (d), 15 tahun (e), dan 23 tahun (f) [Warna angka boleh dilihat di wileyonlinelibrary.com]



p.A146P (Chiu et al., 2016; Gripp et al., 2008; Kerr et al., 2006). HRAS p.A146T telah dikaitkan dengan persembahan yang lebih ringan yang mengakibatkan penglibatan kulit dan sendi kecil dan sekatan pertumbuhan yang lebih ringan. HRAS p.G60D dikaitkan dengan keseluruhan fenotip yang lebih ringan dan ibu bapa penghantaran (Gripp et al., 2015), sedangkan satu-satunya individu yang dilaporkan dengan HRAS p.G60V meninggal dunia semasa bayi (Gripp et al., 2017).

4 | PENEMUAN PRENATAL

Diagnosis pranatal CS harus dipertimbangkan pada janin dengan peningkatan ketelusan nuchal (termasuk higroma kistik), poli-hidramnios, sisihan ulnar pergelangan tangan, kardiomiopati hipertrofik anda, atau takikardia janin (Lin et al., 2009; Quezada & Gripp, 2007;



RAJAH 2 Imej individu dengan mutasi missense HRAS yang lebih jarang.

(a) Seorang budak lelaki berusia 3 tahun dengan mutasi missense HRAS p.F156L heterozigot. (b) Seorang kanak-kanak perempuan berumur 3 tahun dengan mutasi missense HRAS p.Q22K heterozigot. (c) Seorang budak lelaki berusia tiga setengah tahun dengan mutasi missense HRAS p.G12A heterozigot. (d) Seorang kanak-kanak perempuan berusia lima setengah tahun dengan mutasi missense HRAS p.G12C heterozigot. (e) Seorang kanak-kanak perempuan berusia 6 tahun dengan mutasi missense HRAS p.G13C heterozigot. (f) Seorang lelaki berusia 26 tahun dengan mutasi missense HRAS p.G13D heterozigot [Angka warna boleh dilihat di wileyonlinelibrary.com]

Smith, Podraza, & Bangsa, 2009; Van den Bosch et al., 2002). poli-hydramnios terdapat dalam lebih daripada 70% dan mungkin berkaitan dengan pengurangan menelan janin (Lin et al., 2009; Myers et al., 2014; Smith et al., 2009; Van den Bosch et al., 2002). Janin dengan CS cenderung besar untuk kehamilan umur kebangsaan yang membezakan kegagalan untuk berkembang maju dan kelewatan pertumbuhan dilihat selepas bersalin (Lin et al., 2009; Quezada & Gripp, 2007; Smith et al., 2009; Van den Bosch et al., 2002). Tachyarrhythmia janin agak khusus untuk CS (Myers et al., 2014). Buruh pramatang adalah perkara biasa, seperti keperluan untuk bersalin awal bersalin akibat komplikasi daripada pertumbuhan berlebihan janin, polihidramnion, atau kesusahan janin (Lin et al., 2009; Piccione et al., 2009; Smith et al., 2009). Penemuan ultrabunyi mungkin termasuk makrosefali, ventrikulomegali, pendektulang panjang yang bertambah, dan pielectasis. Banyak ciri-ciri janin dan pranatal penemuan ultrasound bertindih dengan CFC atau NS, menekankan kepentingan ujian molekul.

5 | PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Penyakit kardiovaskular terdapat dalam 85% individu termasuk kardiomiopati hipertrofik (HCM), kecacatan jantung kongenital (CHD), dis-ritmia dan/atau hipertensi. Penyakit kardiovaskular adalah penyumbang utama kepada morbiditi dan kematian pada tahun-tahun pertama kehidupan (Gelb, Roberts, & Tartaglia, 2015; Lin et al., 2011). HCM berlaku dalam ~ 60%, menyumbang 75% daripada patologi kardiovaskular (Lin et al., 2011). Hiper-trofi boleh menjadi tidak simetri/septal atau sepusat, dengan ventrikel kiri atau

penglibatan biventrikular (Lin et al., 2011). Kursus klinikal berbeza dari bentuk maut neonatal teruk yang jarang berlaku, kepada bentuk biasa ringan hingga sederhana HCM dilihat dalam majoriti (Burkitt-Wright et al., 2012; Lorenz et al., 2012). Walaupun data sejarah semula jadi jangka panjang masih perlu dikumpul, susulan 146 pesakit berumur antara 1 bulan hingga 40 tahun (dengan hanya 13 individu > 18 tahun) menunjukkan bahawa ramai yang mempunyai penyakit kronik atau pro-hipertrofi gresif (37%), satu perempat mempunyai penyakit yang stabil, dan sebahagian kecil (14%) mempunyai peningkatan atau resolusi (Lin et al., 2011).

CHD dikenal pasti dalam 45% individu (Lin et al., 2011). Pul-stenosis injap monary (PVS) adalah CHD yang paling kerap (15-20%) dan boleh disertai dengan subvalvar dan pulmonari supralvar stenosis, dan ventrikel kanan dua bilik. Dalam kebanyakan pesakit dengan PVS, halangan ringan-sederhana tidak memerlukan campur tangan. Kecacatan septum atrium (ASD) adalah jarang berlaku (5-7%). Lain-lain jarang berlaku kecacatan termasuk kecacatan septum ventrikel, keabnormalan injap mitral, penebalan atau stenosis aorta, injap aorta bikuspid, koarktasi aorta, duktus arteriosus paten, dan pelebaran akar aorta. Coro-anomali arteri nary telah dilaporkan dalam spesimen bedah siasat, char-bertindak sebagai penyakit koronari pramatang, dan fibromuskular koronari displasia (Kerr et al., 2006; Lin et al., 2011).

Aritmia atrium adalah sangat biasa dalam CS, dilihat pada lebih 50%, dan biasanya dicirikan sebagai takikardia atrium tidak bersambung (NRAT), takikardia atrium ektopik, takikardia atrium multifokal atau huru-hara (Levin et al., 2018; Lin et al., 2011). Tachycardia atrium yang tidak masuk selalunya didiagnosis pada tahun pertama kehidupan dan stabil atau sembuh dalam 70%.

Aritmia atrium yang timbul kemudian, iaitu fibrilasi atrium dan flutter, telah dilaporkan, manakala aritmia ventrikel kelihatan jarang berlaku.

Kerana kelaziman penyakit kardiovaskular yang tinggi, perundingan kardiologi pediatrik segera ditunjukkan semasa diagnosis CS. Penilaian termasuk ekokardiografi (ECHO), elektrokardiografi (ECG), dan telemetri berterusan atau pemantauan Holter. HCM

dan NRAT berkemungkinan besar hadir pada masa bayi, jadi pengawasan yang kerap-lance dalam 2 tahun pertama kehidupan adalah sesuai. Penilaian semula pada awal zaman kanak-kanak ditentukan oleh kelainan, dengan selang waktu ditentukan mengikut umur jika tiada penyakit kardiovaskular (Jadual 1). merawat HCM termasuk terapi perubatan untuk mengurangkan kadar denyutan jantung dan halangan aliran keluar mengikut garis panduan yang diterbitkan (Gersh et al., 2011). Halangan aliran keluar yang teruk telah dirawat dengan septum miektomi. Rawatan antiarrhythmic konvensional NRATs oleh pakar elektrofisiologi kanak-kanak adalah berkesan pada kebanyakan pesakit (Bradley, Fischbach, Law, Serwer, & Dick 2nd., 2001; Salerno, Kertesz, Friedman, & Fenrich, 2004). Pembetulan pembedahan CHD adalah jarang perlu. Sedikit yang diketahui sama ada HCM dan lain-lain penyakit miokardium boleh berkembang pada usia yang lebih tua. Semua individu dengan CS, walaupun mereka yang pernah mengalami ECHO normal atau menjalani pembedahan CHD sebagai kanak-kanak, harus mempunyai kereta berkalat penilaian semula diac oleh pakar kardiologi. Hipertensi (Estep et al., 2006; Lin et al., 2011) dan kematian mengejut (dianggap jantung) tidak biasa (Lin et al., 2011). Memandangkan risiko untuk keabnormalan kardiovaskular yang diperoleh dan pro-gresif, saringan untuk HCM dengan ECHO dan ECG, penyakit koronari awal, lipidopati dan hipertensi adalah wajar sepanjang hayat (Gersh et al., 2011). Pendek dan hasil jangka panjang pembedahan dalam CS tidak diterangkan, tetapi lebih tinggi kematian pembedahan yang berkaitan dengan komorbiditi mesti dipertimbangkan.

6 | PENEMUAN NEUROLOGI

Penemuan neurologi adalah perkara biasa dan termasuk struktur dan berfungsi kelainan. Penemuan sistem saraf pusat struktur termasuk mutlak atau makrosefali relatif, dilatasi ventrikel, kesesakan di bahagian belakang fossa yang mungkin cukup teruk untuk memenuhi kriteria kecacatan Chiari 1 dan jarang sekali kecacatan Dandy-Walker (Delrue, Chateil, Arveiler, & Lacombe, 2003; Gripp, Hopkins, Doyle, & Dobyns, 2010; Gripp & Lin, 2006; Gripp & Lin, 2012). Walaupun penemuan ini mungkin ada pada awal bayi, mereka boleh maju. Kesesakan di fossa posterior sekurang-kurangnya par-dikaitkan dengan hipoplasia fossa posterior tulang walaupun belakang normal isipadu otak (Calandrelli et al., 2015). Gabungan kanak-kanak biasa pertumbuhan otak dan mungkin mutasi HRAS didorong pertumbuhan berlebihan dengan saiz fossa cerebellar yang berkurangan dan bentuk tengkorak yang berubah terdedah kepada hernia tonsil serebelum yang apabila teruk muncul sebagai pembentukan malformasi Chiari 1 (Calandrelli et al., 2015; Paquin, Hordo, Kaplan, & Miller, 2009). Kesesakan di fossa posterior dan hernia tonsil serebelum-tion melalui foramen magnum boleh menghalang cecair tulang belakang cerebellar aliran, menyumbang kepada pembesaran ventrikel dan pembentukan syringomyelia. Syringomyelia boleh mengakibatkan gejala sistem saraf periferi seperti sebagai kelemahan, sakit, atau sensasi yang tidak normal. Kord yang ditambah lebih mudah mon daripada dicerminkan dalam kesusasteraan dan harus disyaki dalam semua

individu (Gripp et al., 2010). Pada masa ini tidak jelas sama ada kecacatan Chiari I progresif, syringomyelia, atau tali tertambat dan neuro-nya.

akibat logik menyumbang kepada perkembangan scoliosis, perkembangan displasia pinggul opmental, tendon calcaneal yang ketat, dan tangan atau kaki keabnormalan kedudukan. Kejang berlaku dengan peningkatan insiden (Kerr et al., 2006) dan dianggap seperti dalam populasi umum. Tiada khusus jenis atau umur permulaan untuk sawan mendominasi. Disebabkan risiko untuk hyp-hipoglikemia erinsulinemik pada bayi muda (Gripp et al., 2015) atau hipoglikemia berkaitan kekurangan hormon pertumbuhan pada individu yang lebih tua (Gripp, Scott Jr., Nicholson, & Figueroa, 2000), sawan onset baru harus segera membuat penilaian untuk hipoglikemia.

Pengurusan neurologi dalam CS adalah sepanjang hayat dan rujukan kepada Neurologi adalah penting semasa diagnosis (Jadual 1). Peperiksaan klinikal bersiri perlu fokus pada kelainan gaya berjalan termasuk kaki berjalan, refleks tendon, dan lain-lain tanda-tanda penyakit kord perlahan progresif. Apabila Chiari I kecacatan atau syringomyelia adalah bergejala atau menunjukkan perkembangan ketara pada kajian pengimejan, perundingan neurosurgical ditunjukkan. Ini sering membawa kepada penyahmampatan fossa posterior, dan kadangkala penyahmampatan berulang (Gripp et al., 2010). Untuk kebimbangan mengenai kord yang ditambah, pengimejan tulang belakang bawah semasa diagnosis atau pada umur 1 tahun ditunjukkan. Kerana tali tertambat boleh sukar untuk dikenal pasti dengan pasti pada kajian pengimejan, indeks yang tinggi syak wasangka harus kekal dan individu bergejala harus digambar semula. Data awal mencadangkan bahawa ramai individu dengan CS mungkin mempunyai enam vertebra lumbar dan, oleh itu, adalah penting untuk mengira tahap vertebra dari tulang belakang serviks ke bawah untuk memastikan dengan sewajarnya tahap konus.

7 | FUNGSI NEUROKOGNITIF

Kecacatan intelektual berlaku pada ~ 80% individu dengan CS (Axelrad et al., 2009; Axelrad, Schwartz, Katzenstein, Hopkins, & Gripp, 2011; Cesarini et al., 2009). Majoriti jatuh dalam julat ringan hingga sederhana, dengan kira-kira satu daripada lima menunjukkan kemerosotan yang lebih teruk, dan satu dalam 10 menunjukkan prestasi purata hingga purata yang rendah. Cecair bukan lisan penaakulan adalah kekuatan relatif, dengan kira-kira 20% individu jatuh dalam julat purata yang rendah, manakala penaakulan lisan dan visual-ruang kemahiran adalah bidang yang relatif lemah. Bukti awal menunjukkan bahawa individu yang mengalami mutasi missense p.G13C mempunyai fungsi kognitif dan penyesuaian yang lebih baik (Axelrad et al., 2009, 2011; Gripp, Stabley, et al., 2011).

Kebanyakan individu dengan CS menunjukkan kelewatan pertuturan/bahasa, dengan perkataan pertama biasanya berlaku antara tahun pertama dan kedua kehidupan (Gripp, Stabley, et al., 2011). Permulaan pertuturan selalunya bertepatan dengan penyelesaian masalah pemakanan awal dan bertolak ansur dengan oral suapan (Gripp & Lin, 2012). Kecacatan pertuturan/motor berterusan (White et al., 2005), walaupun majoriti individu dapat bercakap dalam ayat penuh menjelang dewasa (Hopkins et al., 2010) dan sesetengah individu berjaya mempelajari bahasa isyarat (White et al., 2005).). Penilaian standard mendedahkan kebolehan bahasa secara keseluruhan dalam julat kecacatan ringan hingga sederhana (Axelrad et al., 2009; Schwartz et al., 2013), walaupun kefahaman bahasa berfungsi mungkin lebih baik dalam persekitaran biasa. Bahasa ekspresif ialah

biasanya lebih teruk daripada pemahaman bahasa, mungkin disebabkan oleh pertuturan dan/atau kesukaran artikulasi. Perkembangan perbendaharaan kata boleh mempercepatkan erate sedikit pada masa remaja atau awal dewasa.

Penilaian neuropsikologi terhadap perhatian adalah mencabar, sebagai peserta mengalami kesukaran untuk memahami arahan tugas. Ibu bapa laporan menunjukkan masalah perhatian dalam kira-kira satu pertiga daripada individu dengan CS (Alfieri et al., 2014), walaupun perhatian mungkin bersesuaian dengan perkembangan keseluruhan. Ingatan ingatan lisan adalah umumnya dalam julat kecacatan ringan hingga sederhana (Axelrad et al., 2009; Dileone et al., 2010; Schwartz et al., 2013). Sebaliknya, lisan ingatan pengecaman nampaknya terhad, jatuh dalam purata rendah kepada julat purata (Schwartz et al., 2013). Memori untuk maklumat naratif-pembangunan lebih baik daripada ingatan untuk maklumat yang kurang berstruktur, seperti senarai perkataan. Memori visual-ruang berjulat dari ringan hingga kecacatan teruk (Axelrad et al., 2009; Axelrad, Nicholson, Stabley, Sol-Gereja, & Gripp, 2007; Dileone et al., 2010). Kebolehan visual-motor kelihatan sebagai kelemahan relatif. Ciri defisit motor halus kebanyakan individu dan ditambah pula dengan anomali kedudukan tangan dan batasan pergerakan.

Kebolehan akademik secara amnya berada di peringkat awal sekolah gred. Berdasarkan ujian piawai, kebanyakan individu mencapai kata asas kemahiran membaca dan mengeja antara satu tadika hingga darjah dua peringkat, manakala beberapa meningkat ke peringkat gred 4-6. Pengiraan matematik kemahiran umumnya jatuh di peringkat tadika hingga gred ketiga. Membaca kefahaman dan kemahiran penyelesaian masalah matematikgunaan cenderung kurang dibangunkan dengan baik (Schwartz et al., 2013).

Tingkah laku penyesuaian secara amnya sepadan dengan intelek berfungsi. Kemahiran sosial cenderung berkembang dengan lebih baik, manakala amalan kemahiran hidup harian cenderung lebih lemah, sebahagiannya disebabkan oleh masalah ortopedik kebolehan. Wanita cenderung mempunyai kemahiran sosial dan komunikasi yang lebih baik, dan kemahiran hidup harian yang sederhana lebih baik. Kebanyakan individu dengan CS mencapai tahap kemerdekaan yang terhad sebagai orang dewasa, boleh memberi makan, bersih, dan berpakaian diri dengan bantuan yang minimum (White et al., 2005), dan lebih daripada separuh boleh mencari di internet sendiri; walau bagaimanapun, kebanyakannya tidak dapat menyelesaikan tugas yang lebih kompleks seperti mengurus wang (Hopkins et al., 2010).

Kebanyakan individu dengan CS memerlukan pengaturcaraan khusus dalam sekolah, biasanya dalam penempatan kemahiran hidup (Jadual 1). Kanak-kanak di AS hendaklah diberi Rancangan Pendidikan Individu yang komprehensif. Pembelajaran boleh dipermudahkan dengan membenamkan kandungan dalam naratif untuk-tikar, dan pengetahuan mungkin dinilai terbaik menggunakan tikar aneka pilihan, yang lebih disukai daripada soalan yang lebih terbuka. Kanak-kanak hendaklah dirujuk untuk penilaian pertuturan/bahasa untuk membuat cadangan mendation untuk terapi pertuturan, dan untuk penilaian teknologi bantuan untuk menentukan sama ada peranti komunikasi bantuan boleh terbukti membantu. Penggunaan peranti komunikasi bantuan atau Gambar Sistem Komunikasi Pertukaran membantu kanak-kanak dengan perkembangan orang kurang upaya berkomunikasi (Ganz, Davis, Lund, Goodwyn, & Simpson, 2012). Kanak-kanak yang mengalami masalah pertuturan yang lebih teruk boleh diajar tanda bahasa. Bagi defisit motor, individu hendaklah dirujuk untuk terapi pasional dan fizikal dan, di sekolah, orientasi dan mobil-penilaian ini juga harus diselesaikan.

8 | SOSIAL, EMOSI DAN FUNGSI TINGKAH LAKU

Bayi dan kanak-kanak dengan CS telah digambarkan sebagai ciri menarik diri, mudah marah, dan hipersensitif kepada sentuhan, yang mungkin bersekutu dikaitkan dengan pemakanan asas dan komplikasi perubatan (Galéra et al., 2006; Gripp et al., 2010; Kawame et al., 2003). Pemberian makanan awal difikulti dan kerengsaan kedua-duanya berkurangan dari semasa ke semasa (White et al., 2005). Ramai kanak-kanak di bawah umur 4 tahun juga menunjukkan peningkatan simptom gangguan spektrum autisme (Adviento et al., 2014), walaupun ia tidak jelas sama ada kanak-kanak yang lebih tua boleh muncul daripada persembahan seperti autistik (Schwartz et al., 2017; Young, Perati, Weiss, & Rauen, 2018). Dalam masa kanak-kanak dan remaja kemudian, kemahiran sosial muncul sebagai saudara kekuatan, terutamanya di kalangan wanita. Individu mempunyai individu yang berbeza-profil ality apabila mereka meningkat usia, termasuk sikap bersetuju dan rasa jenaka (Bizaoui, Gage, Brar, Rauen, & Weiss, 2018) dan sering digambarkan bergaul dan mesra (Gripp & Lin, 2012).

Individu yang mempunyai CS mengalami kadar dalaman yang tinggi masalah, termasuk kebimbangan perpisahan dan kebimbangan sekolah (Axelrad et al., 2011; Galéra et al., 2006; Kawame et al., 2003). Gejala ini toms cenderung paling lazim di kalangan lelaki dan orang yang mempunyai cog-keupayaan nitive, menunjukkan bahawa mereka mendapati sekolah tertekan. Kebimbangan harus dinilai pada kanak-kanak berumur sekolah. Kanak-kanak mungkin bertindak balas baik kepada intervensi berasaskan keluarga untuk kebimbangan dengan penekanan pada terapi pendedahan. Ibu bapa juga boleh mendapat manfaat daripada sokongan sebagai mempunyai a kanak-kanak kompleks perubatan boleh menjadi tekanan.

Kira-kira separuh daripada individu menunjukkan masalah tingkah laku ringan seperti marah dan tidak taat (Axelrad et al., 2009), walaupun berbanding dengan sampel normatif, masalah tingkah laku agak sedikit dilaporkan (Alfieri et al., 2014; Axelrad, Glidden, Nicholson, & Gripp, 2004). Dalam orang dewasa CS, ibu bapa melaporkan kualiti hidup adalah berkait songsang kepada isu perubatan (Hopkins et al., 2010).

9 | PENEMUAN ENDOKRINOLOGI

Endokrinopati biasa dalam CS termasuk hiperinsulinisme neonatal, hipoglikemia, kekurangan hormon pertumbuhan (GH), dan masalah dengan akil baligh. Neonat dan bayi berisiko tinggi untuk hipoglikemia dan hendaklah disaring sejurus selepas kelahiran dan semasa rawatan berterusan penjagaan kal pada tahun pertama. Paras gula darah kurang daripada 70 mg/dL sepatutnya ditangani mengikut saranan Persatuan Endokrin Pediatrik dations (Thornton et al., 2015) dan gula darah sama atau kurang daripada 50 mg/dL harus mempunyai sampel diagnostik (glukosa, GH, insulin, kortisol, beta-hydroxybutyrate) yang diperolehi pada masa itu untuk mentakrifkan etiologi gula darah rendah untuk membimbing pengurusan. Hiper-insulinisme neonatal (Alexander et al., 2005; Sheffield et al., 2015), kekurangan GH (Gregersen & Viljoen, 2004; Stein, Legault, Daneman, Weksberg, & Hamilton, 2004), dan sindrom lambakan lewat akibat gastrostomi dan fundoplication boleh menyebabkan atau menyumbang kepada hipoglikemia (Calabria, Gallagher, Simmons, Blinman, & De León, 2011) dengan setiap satu memerlukan pengurusan perubatan tertentu. Bayi atau individu muda selalunya sebelum dihantar dengan glukosa serum rendah kerana kekurangan GH dan gejala mungkin

termasuk pengsan atau sawan. Insiden kekurangan GH seperti yang ditakrifkan oleh keputusan ujian rangsangan hormon pertumbuhan yang tidak normal mungkin setinggi 30% (Estep et al., 2006; Gripp et al., 2010; data tidak diterbitkan).

Akil baligh yang tertangguh atau tidak terkawal mungkin disebabkan oleh hubungan tersebut antara simpanan lemak badan dan permulaan perkembangan akil baligh. Individu-Orang yang mempunyai CS biasanya mempunyai jisim lemak badan yang rendah dan akil baligh yang lambat (White et al., 2005). Garis panduan masyarakat endokrin kanak-kanak semasa dic- menyatakan bahawa wanita tanpa perkembangan ciri seks sekunder pada umur 14 tahun dan lelaki tanpa perkembangan ciri seks sekunder pada umur 15 tahun harus dinilai untuk punca hipogonadisme, seperti sebagai kekurangan gonadotropin atau kegagalan gonad. Akil baligh pramatang juga telah diterangkan (Kerr et al., 2006). Etiologinya harus berbeza-beza antara kenaikan awal dalam isyarat pusat untuk akil baligh (gonado- awal kenaikan tropin) atau fungsi autonomi bagi gonad penghasil steroid seks atau tumor lain. Tumor penghasil hormon yang berbeza seperti hiperinsulinisme fokus (Dickson et al., 2004; Gripp et al., 2016) dan adenoma paratiroid (Cakir, Arici, Tacoy, & Karayalcin, 2004) telah berlaku.

Penilaian untuk kekurangan GH termasuk pengukuran tahap faktor pertumbuhan insulin (IGF) diikuti dengan ujian rangsangan GH (Jadual 1).

Sebaik sahaja diagnosis kekurangan GH diperolehi, tetapi sebelum rawatan dengan GH dimulakan, penilaian jantung yang menyeluruh harus diselesaikan.

Pesakit perlu dipantau setiap 6 bulan untuk tahun pertama GH penggantian untuk perkembangan kardiomiopati hipertropik. Individu-Uls yang dirawat dengan GH harus mengikut garis panduan sedia ada untuk pengawasan untuk rhabdomyosarcoma (Gripp et al., 2002) kerana hormon pertumbuhan adalah mitogen yang boleh menjejaskan kadar pertumbuhan sel neoplastik. Matlamat penggantian GH adalah pencegahan episod hipoglisemik dan secara anekdot melaporkan peningkatan dalam nada dan kekuatan otot, bukannya peningkatan pertumbuhan ketinggian. Tiada data hasil yang diperolehi secara sistematik tersedia untuk mendokumentasikan manfaat penggantian GH.

Pengurusan untuk hiperinsulinisme awal mungkin termasuk diazoksida dengan pemantauan rapi untuk status jantung. Pengurusan yang sesuai untuk akil baligh Isu-isu bergantung pada ketinggian pesakit dan umur tulang dan permulaan penggantian steroid seks boleh ditangguhkan untuk menambah ketinggian akhir. Ketumpatan mineral tulang mesti disiasat pada pesakit dengan kelewatan akil baligh dan, jika rendah, boleh dirawat dengan kalsium, vitamin D, steroid seks penggantian, atau bifosfonat. Hormon pelepas gonadotropin lalun- nist boleh digunakan untuk punca utama akil baligh sebelum matang dan tumor mungkin memerlukan pemetangan.

10 | PENEMUAN GASTROENTEROLOGI

Masalah pemakanan yang teruk dan kegagalan untuk berkembang maju adalah hampir universal kanak-kanak kecil dengan CS. Kesukaran memberi makan termasuk menghisap dan disfungsi menelan, refluks gastroesophageal yang teruk, dan keengganan oral. Disfungsi hisap dan telan yang lemah berpunca daripada janin tempoh dan terus ke zaman kanak-kanak. Faktor penyumbang ialah macroglossia dan hipersensitiviti oral. Penyakit refluks gastroesophageal (GERD) dengan muntah yang meluas, kerengsaan, dan tidur yang terganggu adalah isu yang kerap dan melumpuhkan (Kawame et al., 2003; Leoni et al., 2016). Gabungan GERD dan kesukaran menelan menyumbang kepada kekurangan berat badan dan komplikasi pernafasan seperti tercekik dan

pneumonia aspirasi. Keengganan oral boleh dicetuskan oleh rangsangan negatif seperti tercekik, muntah, penempatan tiub nasogastrik, dan sensasi kesukaran integrasi sory. Keadaan am yang lemah dengan jantung dan manifestasi pulmonari CS serta hipotonia umum boleh menyumbang kepada pengambilan oral yang lemah (Digilio et al., 2008; Lo et al., 2008; Myers et al., 2014). Stenosis pilorik agak biasa (5/58 in Gripp et al., 2008; 1/3 dalam Digilio et al., 2008) dan harus dipertimbangkan pada bayi berumur 2-4 bulan dengan muntah progresif. Individu boleh menunjukkan gangguan motilitas gastrousus dengan pseudo- usus. halangan dan sembelit kronik.

Walaupun terapi meluas dan pemakanan tambahan, bayi boleh mempunyai rupa ciri kekurangan zat makanan, yang boleh menyamakan ciri-ciri dismorfik berwarna, dengan itu mengelakkan pengiktirafan klinikal sindrom (Chiu et al., 2016; Zampino et al., 2007). Secara amnya, pemakanan berbeza fukti berkurang dari semasa ke semasa dan kebanyakan kanak-kanak mengambil suapan oral antara umur 2-4 tahun. Hebatnya, rasa pertama yang boleh diterima selalunya pedas dan kuat (Gripp & Lin, 2006). Kebanyakan remaja dan orang dewasa makan secara bebas (Abe et al., 2012; Hopkins et al., 2009; White et al., 2005). Dalam individu dengan mutasi HRAS p.G13C, masalah pemakanan mungkin lebih ringan dan tempoh terhad (Gripp, Stabley, et al., 2011).

Rawatan kesukaran memberi makan adalah kompleks dan memerlukan a pasukan pelbagai disiplin yang terdiri daripada pakar pediatrik, pakar gastroenterologi, pakar diet, dan ahli terapi pemakanan (Jadual 1). Langkah konservatif seperti kedudukan, formula hipoalergenik atau pekat, diet campuran dan penyusuan yang kerap atau berterusan mempunyai kejayaan yang terhad. Rawatan dengan perencat pam proton mungkin bernilai. Ejen prokinetik sepatutnya dipertimbangkan jika gangguan motilitas gastrousus disyaki. Walau bagaimanapun, ubat-ubatan ini mungkin mempunyai kesan buruk yang penting yang boleh menyebabkan aritmia. Kajian menelan, termasuk endoskopi fleksibel, dan tambahan pengimejan gastrousus nasional sering ditunjukkan dalam penilaian dan pengurusan disfagia, refluks gastroesophageal, dan pulmonari.

aspirasi. Kebanyakan bayi memerlukan tiub nasogastrik atau gastrostomi perkutaneus (Leoni et al., 2016). Penempatan gastroduodenal atau tiub gastrojejunal, jejunostomy, atau fundoplication mungkin diperlukan disebabkan oleh refluks teruk atau pergerakan gastrik terjejas (Lightdale & Gremse, 2013). GERD permulaan dewasa mungkin berkaitan dengan kecacatan Chiari (Hopkins et al., 2010; White et al., 2005). Oleh kerana muntah adalah simptom kecacatan Chiari yang diiktiraf, GERD pada individu yang lebih tua juga merit penilaian neurologi dan mungkin MRI otak. Individu dengan CS mempunyai peningkatan perbelanjaan tenaga rehat (Leoni et al., 2016) diukur dengan kalorimetri tidak langsung, mungkin mencerminkan peningkatan metabolisme basal selular dan menyumbang kepada kegagalan untuk berkembang walaupun biasa kepada pengambilan kalori harian yang tinggi (Leoni et al., 2016). Carta pertumbuhan normatif untuk individu CS yang menerima rawatan perubatan telah diterbitkan (Sammon et al., 2012).

11 | PERNAFASAN DAN PENEMUAN OTOLARINGOLOGI

Ko-morbidity pulmonari dan saluran pernafasan yang kompleks hadir secara signifikan. nisbah neonat dan bayi dengan CS (Gomez-Ospina et al., 2016; Myers et al., 2014), dan lebih biasa dan teruk

daripada populasi umum, malah menyumbang kepada pramatang. Keabnormalan saluran pernafasan atas dan bawah serta keabnormalan pada parenkim paru-paru seperti penyakit paru-paru kronik berlaku. Pada masa bayi dan kanak-kanak awal, tisu hidung berlebihan, makroglossia relatif, laryngomalacia, keruntuhan dinding hypopharyngeal, atau saluran udara tidak spesifik halangan boleh memerlukan epiglottoplasty atau penempatan trakeostomi. Secara anekdot, pengeluaran lendir meningkat dan boleh menyebabkan pnafasan terkompau. masalah ratori akibat hipotonia dan disfungsi menelan yang mengehadikan pelepasan lendir dari saluran pernafasan. Kecacatan Chiari I boleh mengakibatkan disfagia dan apnea tidur pusat. Tracheobronchomalacia, kronik penyakit paru-paru bayi, dan jangkitan saluran pernafasan yang kerap cenderung untuk bertambah baik dengan pertumbuhan dan perkembangan berkaitan umur. Masalah lain mungkin timbul, termasuk hipertrofi adenoid dan tonsil. Papillo hidung-mata adalah perkara biasa pada individu yang lebih tua dan mungkin memerlukan penyingkiran. Apnea tidur obstruktif atau pusat (Della Marca et al., 2006), kecederaan paru-paru parenkim yang berterusan, atau evolusi penyakit kardiopulmonari memerlukan pengiktirafan dan rawatan awal (Gomez-Ospina et al., 2016).

Penilaian dan pengurusan pulmonari adalah secara individu, tetapi ujian biasa mungkin termasuk pengimejan dada dan saluran pernafasan, laringoskopi dan bronkoskopi fleksibel (dinamik) dan tegar (statik), dan poli-somnografi (Jadual 1). Pengimejan dada dan saluran pernafasan boleh memberikan penilaian uasi parenkim paru-paru dan menilai untuk penyempitan saluran udara atau trakeobronkomalacia. Endoskopi saluran udara akan mengesahkan kehadiran atau ketiadaan lesi saluran udara tetap tertentu seperti stenosis subglotik, atau masalah saluran udara atas atau bawah saluran udara dinamik seperti saluran udara malacia. Polisomnografi akan menilai kawalan pnafasan dan meneguhkan kehadiran atau ketiadaan tidur gangguan pnafasan. Tambahan pengimejan mungkin termasuk pengimbasan CT untuk memberikan penilaian yang lebih terperinci parenkim paru-paru dan dengan kontras IV, yang lebih terperinci penilaian aliran darah pulmonari. Bantuan dengan rancangan anestesia-ning adalah peranan penting perunding pulmonari. Pendekatan kolaboratif, pelbagai disiplin diutamakan dan melibatkan kepakaran dan kemahiran pakar pulmonologi dan pakar otolaryngolog. Penilaian potensi interaksi kardiopulmonari, terutamanya pada pesakit dengan kongenital penyakit jantung, dan memastikan pemakanan dan nutrien yang selamat dan berkesan. pelan nasional mungkin memerlukan input daripada kardiologi, gastroenterologi, terapi pertuturan, dan pakar pemakanan.

12 | PENEMUAN PERGIGIAN DAN MULUT

Isu pergigian dan mulut dalam CS mungkin yang paling teruk RASopathies. Individu dengan CS mempunyai tabiat lisan termasuk kedua-tujahan lidah, postur mulut terbuka, dan gigi berlebihan pengisaran/bruxism, mengakibatkan gigitan terbuka anterior dengan posterior crossbite (Goodwin et al., 2014). Individu mempunyai insiden maloklusi Kelas III yang meningkat dengan ketara (37%) di mana maxil-molar pertama lari diletakkan di belakang ke molar pertama rahang bawah (Goodwin, Oberoi, et al., 2014). Majoriti mempunyai sempit, tinggi-lelangit melengkung dengan penebalan maksila posterior dan rabung alveolar mandibular anterior. Isu maloklusi dan lengkit boleh menyumbang kepada apnea tidur obstruktif. Hipertrofi gingival adalah mon (Hart et al., 2002). Kebanyakan (93%) telah melambatkan perkembangan pergigian

dengan letusan tertangguh. Mereka biasanya tidak menunjukkan peningkatan kesesakan gigi, hipodontia, gigi supernumerary, atau morfologi gigi yang tidak normal. Microdontia jarang dilaporkan (Takahashi & Ohashi, 2013). Hampir semua individu dengan CS mempunyai kecacatan enamel

dicirikan oleh lesi fokus putih dan striasi yang telah dipisahkan semua-disebabkan haus patologi akibat peningkatan kerentanan terhadap lelasan dan karies (Goodwin et al., 2014; Goodwin, Oberoi, et al., 2014).

Pengurusan perubatan termasuk peperiksaan pergigian biasa dengan am atau doktor gigi kanak-kanak (Jadual 1). Ia bukan perkara biasa bagi individu CS memerlukan anestesia untuk lawatan pergigian. Perhatian khusus kepada kebersihan mulut adalah penting kerana hiperplasia gingival menyukarkan pembersihan dan hipoplasia enamel meningkatkan kerentanan kepada karies. Peningkatan fluorida rawatan boleh mengurangkan karies. Untuk bruxism, pelindung mulut tersuai boleh dipertimbangkan. Panduan jangkaan harus merangkumi kemungkinan-perkembangan dan letusan gigi yang lambat. Rujukan awal kepada an-pakar ortodontik disyorkan, terutamanya untuk maloklusi Kelas III.

13 | PENEMUAN MUSKULOSKELETAL

Penemuan muskuloskeletal adalah perkara biasa dan termasuk scoliosis, dada anomali, osteopenia/osteoporosis, displasia pinggul/subluksasi, vertigo cal talus, tendon Achilles yang ketat, kontraktur sendi besar dan kecil, sisihan ulnar pergelangan tangan, hipotonia, kelonggaran sendi, dan kelemahan otot (Detweiler, Thacker, Hopkins, Conway, & Gripp, 2013; Reinker, Stevenson, & Tsung, 2011; Stevenson & Yang, 2011; Yassir, Grottkau, & Goldberg, 2003). Ketumpatan mineral tulang telah berkurangan telah dilaporkan dalam pelbagai RASopathies dan biasa berlaku dalam CS (Detweiler et al., 2013; Leoni et al., 2014; Stevenson et al., 2011; White et al., 2005). Osteopenia mungkin ada dan individu mungkin menjadi simptomatik (White et al., 2005). Walau bagaimanapun, kesan patah tulang akibat osteoporosis dalam CS belum dapat dijelaskan dengan baik. Kekurangan vitamin D telah didokumenkan dalam kumpulan Eropah (Leoni et al., 2014).

Scoliosis, serta kyphosis, telah dilaporkan dalam 17-63% daripada individu yang mempunyai CS (Detweiler et al., 2013; Reinker et al., 2011; Stevenson & Yang, 2011; Yassir et al., 2003). Scoliosis boleh menjadi teruk dan progresif. Keabnormalan pektus adalah kerap (6-30%), tetapi jarang memerlukan campur tangan (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003). Pembalikan profil sagittal tulang belakang yang normal dengan lordosis toraks dan kyphosis lumbar boleh dilihat (Detweiler et al., 2013).

Displasia pinggul menjejaskan 17-45% dan mungkin dilihat pada awal bayi atau semasa zaman kanak-kanak dan remaja (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2013). 2003). Adalah dihipotesiskan bahawa pada awalnya, displasia pinggul biasanya dua hala dan berkemungkinan akibat hipotonia dan kelonggaran ligamen. Displasia pinggul mungkin dikenal pasti semasa pemeriksaan rutin dan harus meminta rujukan kepada ortopedik. Displasia lewat pinggul semasa zaman kanak-kanak/remaja ialah hampir selalu unilateral dan merupakan fenomena yang kurang difahami dalam CS (Detweiler et al., 2013). Individu ini mungkin hadir dengan semakin teruk berjalan, sakit pinggul atau percanggahan panjang anggota badan. Pembinaan semula pembedahan adalah sering diperlukan dan boleh mencabar. Kontraktur fleksi pinggul boleh diperhatikan tanpa displasia pinggul bersamaan (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003).

Anggota badan sering digambarkan sebagai kurus dan kurang otot. Ketidaknormalan pada biopsi otot mencadangkan miopati yang mendasari (Tidyman, Lee, & Rauen, 2011; van der Burgt et al., 2007) dengan biokimia in vitro kajian cal menunjukkan bahawa mutasi CS mendiselsarkan rangka myogenesis, memberikan bukti lanjut bahawa individu dengan CS mempunyai miopati intrinsik (Tidyman et al., 2011). Hampir tiga perempat mempunyai kontraktur tendon Achilles yang biasanya nyata sebagai berjalan kaki-ing (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003). talus menegak kongenital (17–28% individu) dicatatkan pada atau tidak lama selepas kelahiran. kaki lain kecacatan seperti talipes equinovarus (2%) atau pes planus (53%) berlaku. Keabnormalan kaki unilateral progresif, terutamanya pada zaman kanak-kanak, mungkin menunjukkan kord yang ditambat dan harus disiasat dengan sewajarnya. Kontraktur bahu dan siku berlaku pada 65% dan 55% individu, masing-masing (Detweiler et al., 2013). Selain fleksi siku traktur, sisihan ulnar pada pergelangan tangan (63%) mungkin ada. Jejeri subluksasi kepala atau terkehel pada siku mungkin berlaku. Tangan-pergelangan tangan kecacatan adalah ciri dan termasuk pendek, hiperextensible luas digit serta sisihan ulnar. Kelemahan pegangan tangan adalah perkara biasa dan mungkin, sebahagiannya, disebabkan oleh kedudukan tangan dan pergelangan tangan, walaupun kelemahan otot intrinsik telah dilaporkan dalam RASopathies lain (Stevenson et al., 2012).

Rujukan kepada ortopedik dan terapi fizikal untuk, sekurang-kurangnya, asas-penilaian garis ditunjukkan untuk semua individu dengan CS (Jadual 1). radio-graf adalah diagnostik untuk displasia pinggul dan dalam kes sedemikian merujuk kepada ortopedik ditunjukkan kerana terdapat kemungkinan besar memerlukan pembedahan campur tangan. Pada setiap lawatan doktor, individu harus dinilai scoliosis dengan ujian bengkok ke hadapan Adam (Adams, 1865). Rujukan kepada ortopedik seperti yang diperlukan untuk pengurusan yang sesuai untuk scoliosis. Dalam am, perkembangan pesat scoliosis boleh dilihat pada individu dengan penglibatan sistem saraf pusat. Memandangkan sistem saraf pusat itu penemuan seperti kecacatan Chiari I, syringomyelia, dan tali tertambat adalah perkara biasa, MRI seluruh tulang belakang harus dipertimbangkan secara individu-pesakit dengan scoliosis, terutamanya dengan perkembangan pesat.

Jika patah tulang berlaku, absorptiometri sinar-x tenaga dwi harus disesuaikan berpihak, tetapi perawakan kecil individu CS perlu dipertimbangkan apabila mentafsir keputusan. Suplemen vitamin D mungkin diperlukan untuk mengekalkan kepekatan 25-hidroksivitamin D serum yang mencukupi tion. Pakar ortopedik akan membantu untuk menilai sendi yang kerap kelainan. Rawatan untuk ketegangan tendon Achilles selalunya merupakan gabungan negara terapi fizikal dan splinting, walaupun suntikan toksin botulisme tions telah dicuba secara anekdot. Pembedahan mungkin diperlukan jika ada refraktori terhadap terapi ini. Berulangnya ketegangan tendon Achilles mungkin dilihat dan mungkin memerlukan pembedahan berulang. Untuk kontraktur sendi, menggalakkan postur dan regangan yang betul, serta aktiviti overhead ikatan mungkin bermanfaat. Terapi pekerjaan dan fizikal mungkin diperlukan untuk regangan dan bracing pada usia awal.

14 | PENEMUAN GENITOURINARI

Semasa pranatal, anomali buah pinggang terdapat pada sehingga 83% janin dengan CS dan termasuk buah pinggang echogenic serta pelvis renal yang diluaskan dan pielectasis (Lorenz et al., 2012; Myers et al., 2014). Buah pinggang selepas bersalin yang didokumenkan

anomali termasuk buah pinggang echogenic, buah pinggang ektopik, buah pinggang yang diperbesar, pelvis renal/pyelectasis/hydronephrosis yang diluaskan, dan anomali sistem pengumpulan buah pinggang (Dickson et al., 2004; Digilio et al., 2008; Gripp et al., 2012; Lin et al., 2009; Lo et al., 2008; Lorenz et al., 2012). Batu karang boleh berlaku pada kanak-kanak dan orang dewasa (Assadi et al., 1999; Gripp, Stabley, et al., 2006; Sol-Church et al., 2009) dan batu pundi kencing telah didokumenkan (Assadi et al., 1999). Anomali genitouriner tambahan termasuk cryptorchidism, sebagai diperhatikan dalam RASopathies lain, hidrokel, hernia inguinal, hipoplastik labia, atau labia minora yang menonjol (Cakir et al., 2004; Digilio et al., 2008; Gripp, Stabley, et al., 2011; Henekam, 2003; Smith et al., 2009), dan anak-laporan dotal diverticula pundi kencing. Papillomata pundi kencing dan peralihan karsinoma sel pundi kencing mungkin timbul dari lewat kanak-kanak hingga dewasa, untuk cadangan saringan lihat bahagian Hematologi/Oncologi. buah pinggang ultrasound harus dipertimbangkan semasa diagnosis dengan susulan yang sesuai dengan urologi seperti yang diperlukan (Jadual 1).

15 | PENEMUAN OPTALMOLOGI

Majoriti individu dengan CS mempunyai penemuan mata dan masalah penglihatan dengan strabismus, nystagmus, dan ralat biasan seperti rabun, hiper-opia, dan astigmatisme (Estep et al., 2006; Gripp, Lin, et al., 2006). Didalam kajian keratan rentas majoriti memerlukan kanta pembetulan untuk biasan ralat, rabun adalah yang paling biasa (Shankar & Rauen, 2009). Lebih daripada 50% mempunyai strabismus, kekurangan persepsi kedalaman, dan mengurangkan ketajaman penglihatan. Fotofobia dengan mengelakkan cahaya matahari yang terang telah dilaporkan dalam sejumlah daripada individu. Ptosis adalah perkara biasa dengan ramai yang mempunyai kepala pampasan posturing. Ramai individu menjalani pembedahan pembetulan strabismus pada awal bayi atau awal kanak-kanak, dengan exotropia menjadi lebih biasa. Nystagmus telah wujud pada individu tanpa saraf optik atau retina masalah dan mungkin berkurangan dengan usia. Amblyopia adalah penemuan biasa (Shankar & Rauen, 2009). Dua individu mempunyai keratoconus (Costello, 1996; Gripp & Demmer 2013). Penemuan segmen posterior termasuk optik perubahan saraf dari cakera optik hipoplastik kepada kecil tetapi normal kelihatan cakera optik, jidar cakera optik senget dan tidak teratur, dan peripigmentasi papillary dan atrofi. Distrofi retina berlaku dalam dua individu (Pierpont, Richards, Engel, Mendelsohn, & Summers, 2017). Pengurusan isu okular dalam CS adalah sepanjang hayat dan harus dimulakan lebih awal untuk mengelakkan kehilangan penglihatan dan ambliopia (Jadual 1). Ralat biasan dan beberapa strabismus diuruskan oleh kanta pembetulan, dan, ptosis dan strabismus mungkin memerlukan pembedahan. Apabila masalah saraf optik diperhatikan, MRI otak adalah penglihatan menurun yang disyorkan dan tidak dapat dijelaskan mungkin memerlukan elektro-retinogram untuk menilai distrofi retina. Oftalmologi pediatrik penilaian harus bermula pada kelahiran atau pada masa diagnosis dan con-berterusan setiap 6 bulan untuk 2 tahun pertama kehidupan daripada setiap tahun atau sebagai rek-diperakui oleh pakar oftalmologi.

16 | HEMATOLOGI DAN ONCOLOGI PENEMUAN

Kanak-kanak dan orang dewasa dengan CS mempunyai peningkatan risiko keganasan, terutamanya untuk rhabdomyosarcoma embrio pada awal kanak-kanak, kanser pundi kencing pada masa remaja dan kehidupan dewasa awal, dan neuroblastoma

(Flores-Nava, Canun-Serrano, Moysen-Ramirez, Parraguirre-Martinez, & Escobedo-Chavez, 2000; Franceschini et al., 1999; Gripp et al., 2002; Kerr et al., 1998; Moroni et al., 2000; Sigaudy et al., 2000; Urakami et al., 2002). Daripada semakan 268 kes yang diterbitkan, risiko terkumpul untuk kanser pada umur 20 adalah 15% (Kratz, Rapisuwon, Reed, Hasle, & Rosesnberg, 2011). Rhabdomyosarcoma telah dilaporkan dalam 19 pesakit (7%), karsinoma pundi kencing dalam 4 (1%), dan neuroblastoma dalam 5 (1%). Risiko maksimum untuk rhabdomyosarcoma embrio berlaku sehingga umur 6 tahun (Gripp et al., 2002) dan majoriti tumor timbul di perut atau pelvis (Robbins et al., 2016).

Zaman kanak-kanak yang tinggi

risiko keganasan telah disahkan dalam kajian berasaskan populasi di kanak-kanak sehingga umur 14 tahun di Jerman yang menunjukkan standard-nisbah kejadian 42.4 (5.1–153.2; Kratz et al., 2011).

Ia belum ditentukan dengan tegas pada masa ini jika keganasan risiko berbeza dengan mutasi yang mendasari. Memandangkan 80% individu dengan CS mempunyai HRAS p.G12S, mutasi missense ini juga mendominasi pesakit dengan keganasan. Sebagai tambahan kepada keganasan, sejumlah lesi benigna telah dilaporkan termasuk ganglioneuroblastoma, epiteloma leher yang terkalsifikasi dan sista paratubal epitelium, neuroma akustik, dan polip perut (Di Rocco & Doderio, 2003; Martin & Jones, 1991; Suri & Garrett, 1998; Zampino et al., 1993). Dalam dewasa, fibroadenomatosis payudara, papilloma intraductal, paratiroid papilloma, dan papilloma plexus choroid telah dilaporkan (White et al., 2005).

Seperti yang dijangkakan untuk gangguan yang jarang berlaku, tiada bukti mengenainya yang menjadi asas protokol saringan, dari segi kesan ke atas kematian dan morbiditi. Berdasarkan cadangan literatur, pemeriksaan fizikal negara ditambah ultrasound abdomen dan pelvis dicadangkan setiap 3 bulan sehingga umur 8-10 tahun, dan urinalisis tahunan dari umur 10 (Jadual 1; Gripp et al., 2002; Villani et al., 2017). Pemeriksaan untuk neu-roblastoma telah menjadi rumit oleh demonstrasi yang tidak normal katekolamin kencing jika tiada neuroblastoma pada pesakit dengan CS; akibatnya, ini tidak lagi disyorkan (Bowron, Scott, Brewer, & Weir, 2005). Walaupun keganasan dengan sangat tinggi risiko relatif dalam CS telah ditakrifkan dengan baik seperti yang digariskan di atas, ia kekal tidak jelas jika terdapat peningkatan risiko keganasan lain, tetapi dengan a risiko relatif yang lebih rendah, seperti yang dilihat dalam NF1 (Narrod, Stiller, & Lenoir, 1991).

17 | PENEMUAN DERMATOLOGI

Ciri-ciri dermatologi dalam CS adalah tersendiri dan beberapa adalah unik kepada CS. Sebilangan besar individu dengan CS mempunyai rambut kerinting (95.7%) dengan alopecia frontotemporal (30.4%; Siegel, Mann, Krol, & Rauen, 2012). Rambut cenderung jarang, rapuh, dan tumbuh perlahan. Sebaliknya, kuku dan kuku kaki tumbuh dengan cepat. Kuku cenderung rapuh dan nipis. Kening yang penuh dan tebal adalah ciri biasa (47.8%) membezakan CS daripada individu dengan CFC yang mempunyai kurus, kening jarang. Sindrom rambut anagen longgar telah dilaporkan dalam a subset individu dengan HRAS p.G13C (Gripp, Stabley, et al., 2011) dan sesetengahnya mempunyai bulu mata yang sangat panjang, yang memerlukan pemangkasan biasa.

Papilloma sering mula berkembang pada ala hidung dan anterior nares, muncul dari bayi hingga dewasa awal, berlaku di

71.7% individu. Lokasi lain termasuk muka, lobulus telinga dan kawasan perineum. Papilloma cenderung lembut, berwarna daging, dan kecil, selalunya hanya bersaiz 3-4 mm (Siegel et al., 2012). Hiperkeratosis berkembang di kawasan tekanan pada tapak tangan dan tapak kaki. palmoplantar ini keratoderma menjadi ketara dan bergejala melalui remaja tahun dalam kira-kira tiga perempat pesakit. Tapak tangan dan tapak kaki terkenal kerana lipatan dalam dengan kulit longgar, berkedut atau berlebihan. Kebiasaannya pesakit mempunyai warna kulit yang lebih gelap berbanding ahli keluarga. Majoriti mengalami intoleransi haba, berpeluh berlebihan dan bau badan yang luar biasa (Morice-Picard et al., 2013; Siegel et al., 2012). Terdapat beberapa kes umum yang teruk yang dilaporkan cutis laxa dalam tempoh bayi, yang bertambah baik dengan masa (Girisha, Lewis, Phadke, & Kutsche, 2010). Acanthosis nigricans, tebal, hiper-kulit berpigmen, baldu pada leher dorsal, ketiak dan kurang kerap tangan dorsal telah dilaporkan dalam kira-kira satu pertiga. Umur pada pembentangan acanthosis nigricans boleh berkisar dari awal kanak-kanak melalui zaman remaja.

Penilaian tetap oleh pakar dermatologi pediatrik adalah penting untuk memantau penemuan dermatologi, terutamanya papilloma, dan palmoplantar keratoderma, yang mungkin memerlukan rawatan (Jadual 1). Papil muka-lomas dan palmoplantar keratoderma boleh memberi kesan negatif kepada kualiti hidup akibat stigmatisasi, kesakitan, dan kemerosotan fungsi. Tiada rawatan yang diluluskan oleh FDA untuk papilloma atau keratoderma pal-moplantar. Rawatan yang telah digunakan untuk papilloma termasuk pemetongan snip, cryotherapy, kauter dan krim imiquimod; bagaimana-pernah, ini secara amnya hanya memberikan faedah sementara dan luka-luka berulang kali. Palmoplantar keratoderma diuruskan dengan topikal tazarotena, krim urea dan pengupas fizikal. Satu laporan kes diterangkan peningkatan acanthosis nigricans selepas rawatan dengan isotretinoin untuk jerawat nodulocystic (Sriboonnark, Aurora, Falto-Aizpurua, Choudhary, & Connelly, 2015).

Individu yang mempunyai CS mempunyai kadar kulit sensitif dan ekzema yang tinggi. tous dermatitis. Ini boleh menyebabkan kegatalan dan ketidakelesaan. Ekzema sepatutnya diuruskan dengan penjagaan kulit yang sensitif. Penggunaan produk tanpa wangian ucts (termasuk sabun, pelembap, dan detergen dobi) adalah berfaedah untuk mengelakkan kerengsaan kulit. Krim pelembap tebal dan salap lebih berkesan sebagai emolien daripada losyen. Dalam sesetengah kes, preskripsi steroid topikal diperlukan. Perlindungan matahari, termasuk penggunaan topi, pakaian pelindung matahari, cermin mata hitam dan pelindung matahari, adalah penting. Skrin matahari hendaklah digunakan semula setiap 2 jam semasa berada di luar, terutamanya jika berenang atau berpeluh.

18 | ISU DALAM DEWASA

Terdapat sangat sedikit literatur yang menerangkan kebimbangan kesihatan yang khusus orang dewasa dengan CS. Dua kajian menggambarkan kebimbangan kesihatan dalam 22 orang dewasa (16 tahun ke atas) dengan CS (Abe et al., 2012; White et al., 2005). Daripada jumlah ini, 15 (68%) mempunyai patologi kardiovaskular, lapan individu mempunyai kardiomiopati terencil, lima individu mempunyai kardiomiopati dan aritmia, seorang individu mengalami prolaps injap mitral dan regurgitasi, dan seorang individu mengalami regurgitasi injap pulmonik dan trikuspid. Apabila membandingkan kumpulan 22 individu ini dengan keratan rentas

kohort individu dengan CS dari semua peringkat umur (61 individu, umur purata 12 tahun, 13 ke atas umur 18), kejadian kardiomiopati adalah malar (~65%), manakala aritmia nampaknya biasa di kalangan remaja kohort ger (Abe et al., 2012; Levin et al., 2018; Lin et al., 2011; White et al., 2005). Umur permulaan masalah jantung dan susulan membujur kardiomiopati sebahagian besarnya kurang dilaporkan. Hanya empat daripada 22 orang dewasa yang dirujuk sebelum ini mempunyai usia permulaan kardiomiopati disediakan dengan dua yang dilaporkan didiagnosis sebagai orang dewasa, umur 16 dan 26 tahun, masing-masing (Abe et al., 2012; White et al., 2005). dewasa- permulaan GERD dilaporkan dalam empat daripada 17 orang dewasa (White et al., 2005) dan tiga daripada mereka kemudiannya didiagnosis dengan kecacatan Chiari I. manakala GERD adalah masalah biasa dalam populasi umum, potensi kaitan dengan kecacatan Chiari I pada orang dewasa dengan CS adalah penting. Antara 14 orang dewasa dengan pengimejan otak, empat telah didiagnosis dengan Chiari I kecacatan (Abe et al., 2012; White et al., 2005). Kebimbangan penglihatan berterusan sehingga dewasa. Masalah khusus yang dilaporkan pada orang dewasa termasuk keratoconus dalam dua individu, dan distrofi retina dalam dua individu- tambahan kepada keimbangan yang lebih biasa seperti rabun, astigma-tisma, ambliopia, nystagmus, dan hipermetropia (Gripp & Demmer, 2013; White et al., 2005). Tumor dan keganasan nampaknya jarang berlaku pada orang dewasa. Sehingga kini, satu-satunya keganasan yang dilaporkan pada orang dewasa dengan CS telah menjadi karsinoma sel peralihan pundi kencing (Beukers, Hercegovac, & Zwarthoff, 2014; White et al., 2005). Kepadatan tulang yang rendah mungkin menjadi isu untuk orang dewasa dengan CS (Leoni et al., 2014; White et al., 2005). Walaupun individu mungkin mempunyai gejala kepadatan tulang rendah keadaan, komorbidity lain untuk ketumpatan tulang yang rendah mungkin ada dan, oleh itu, hubungan sebab akibat dengan CS tidak jelas. Satu kajian baru-baru ini melaporkan kepadatan tulang dalam sekumpulan individu dengan CS, termasuk empat individu melebihi umur 18. Manakala ketumpatan tulang adalah rendah dalam tiga daripada empat individu (tulang belakang lumbar dan skor z seluruh badan <math>-2), tiada satu pun individu dalam kajian mengalami patah tulang (Leoni et al., 2014). Ortho- pembedahan pedik yang dilakukan pada individu yang lebih tua termasuk pemanjangan calcaneal ten-don dan gabungan tulang belakang. Seorang individu mempunyai jumlah pinggul pengganti pada umur 19 tahun.

Ciri fizikal individu dengan CS berubah mengikut umur, dengan kekasaran ciri muka, dan keguguran dan penipisan rambut. Kualiti kehidupan umumnya dilaporkan baik pada orang dewasa dengan CS (Hopkins et al., 2010). Satu kebimbangan utama yang patut disiasat lanjut ialah simptom keimbangan (Weaver, pemerhatian tidak diterbitkan). Fungsi kognitif kelihatan stabil dari semasa ke semasa tetapi kurang dipelajari pada orang dewasa. Antara sekumpulan 16 orang dewasa yang dikaji baru-baru ini dengan purata umur 24.75 tahun (median 22.5 tahun, julat 16–38 tahun, SD 6.5), 13 tinggal bersama ibu bapa mereka, dua tinggal di rumah kumpulan, dan seorang tinggal separuh bebas dalam apartmen berhampiran ibu bapanya. Tiga individu menghadiri program kolej. Semua mengambil bahagian dalam aktiviti harian seperti kerja sukarela atau kerja sambilan. Memandangkan kemungkinan tinggi bahawa orang dewasa dengan CS akan memerlukan bantuan sepanjang hayat dengan aktiviti kehidupan seharian, ia adalah penting bagi ibu bapa atau penjaga untuk mula merancang awal untuk sokongan berterusan anak lelaki atau perempuan dewasa mereka dengan CS. Jangka hayat memerlukan kajian lanjut, tetapi seperti yang dibuktikan oleh kajian diringkaskan di atas, ramai individu bertahan sehingga dewasa. Antara 23 orang yang mati diringkaskan pada 2011, hanya dua yang meninggal dunia sebagai orang dewasa (Lin et al., 2011). Kedua-duanya adalah lelaki yang mati mengejut, pada usia

27 dan 47 tahun, masing-masing. Lelaki berusia 27 tahun itu tahu teruk kardiomiopati hipertropik, aritmia, dan dilatasi aorta menaik. Lelaki berusia 47 tahun itu adalah orang tertua yang dilaporkan masih hidup dengan CS di masa kematiannya dan sebelum ini mempunyai ekokardio- gram. Sekiranya berlaku kematian yang tidak dijangka, adalah berguna untuk mempunyai pra- dipertimbangkan sama ada bedah siasat atau pemeliharaan tisu/DNA dikehendaki dan mempunyai rancangan yang sesuai. Selain rutin pemeriksaan untuk keimbangan khusus CS (Jadual 1), adalah penting untuk menekankan cadangan penyelenggaraan kesihatan dewasa rutin, seperti sebagai pemeriksaan tekanan darah tahunan dan panel lipid dalam semua individu dan mamografi pada wanita.

19 | RINGKASAN

Sindrom Costello (CS) adalah RASopathy akibat mengaktifkan germline mutasi dalam gen HRAS. Oleh kerana sifat yang ada di mana-mana HRAS dinyatakan, CS ialah sindrom kompleks yang menjejaskan berbilang sistem organ dan individu terdedah kepada kanser. Seperti yang lain RASopathies, individu CS mempunyai ciri kraniofasial yang tersendiri, anomali diac, pertumbuhan dan kelewatan perkembangan, serta dermatoma- masalah logik, ortopedik, okular dan neurologi. Ia adalah penting bahawa pesakit dinilai oleh pakar dan mempunyai susulan berterusan dalam a pendekatan biasa, pelbagai disiplin. Cadangan ini adalah dibangunkan oleh pasukan pakar antara disiplin dengan matlamat keseluruhan untuk menyediakan penyedia penjagaan kesihatan dengan penjagaan kesihatan yang paling tepat pada masanya amalan dan garis panduan pengurusan perubatan untuk individu dengan CS sepanjang jangka hayat mereka. Walau bagaimanapun, kerana sejarah semula jadi penuh CS tidak jelas dan diperolehi secara sistematik data berkenaan faedah daripada cadangan pengurusan ini pada masa ini kurang, penjagaan ini garis panduan akan diperhalusi pada masa hadapan.

PENGHARGAAN

Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada keluarga dan masa lalu yang disokong NIH Mesyuarat saintifik RASopathy yang membawa kepada interaksi antara pakar klinik, keluarga dan penyelidik. Selain itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada Rangkaian Keluarga Sindrom Costello atas sokongan penuh semangat mereka, membantu perhatian, dan komen yang bernas dalam pembangunan garis panduan ini. Kerja ini sebahagiannya disokong oleh National Institute of Arthritis dan Muskuloskeletal dan Penyakit Kulit R01AR062165 (KAR) dan Rangkaian Keajaiban Kanak-kanak (SPS).

KONFLIK KEPENTINGAN

tiada.

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>

RUJUKAN

- Abe, Y., Aoki, Y., Kuriyama, S., Kawame, H., Okamoto, N., Kurosawa, K., ... Matsubara, Y. (2012). Kelaziman dan ciri klinikal sindrom Costello syn-drome dan cardio-facio-cutaneous di Jepun: Penemuan daripada tinjauan epidemiologi di seluruh negara. *American Journal of Medical Genetics*. Bahagian A, 158A(5), 1083–1094. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35292>
- Adams, W. (1865). *Kuliah mengenai patologi dan rawatan sisi dan lain-lain bentuk kelengkungan tulang belakang*. London: Churchill.
- Adviento, B., Corbin, IL, Widjaja, F., Desachy, G., Enrique, N., Rosser, T., ... Weiss, LA (2014). Ciri-ciri autisme dalam RASopathies. *Jurnal Genetik Perubatan*, 51(1), 10–20. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101951>
- Alexander, S., Ramadan, D., Alkhayyat, H., Al-Sharkawi, I., Backer, KC, El-Sabban, F., & Hussain, K. (2005). Sindrom Costello dan hipoglikemia hiper-insulinemia. *American Journal of Medical Genetics*. Bahagian 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 tingkah laku dalam RASopathies. *American Journal of Medical Genetics*. Bahagian 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). Mutasi germline dalam proto-onkogen HRAS menyebabkan sindrom Costello. *Genetik Alam Semula Jadi*, 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). Hiperkalsiuria dan urolithiasis dalam kes sindrom Costello. *Nefrologi Pediatrik*, 13(1), 57–59.
- Axelrad, ME, Glidden, R., Nicholson, L., & Gripp, KW (2004). Kemahiran penyesuaian, kognitif, dan ciri-ciri tingkah laku sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics Bahagian A*, 128A(4), 396–400. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30140>
- Axelrad, ME, Nicholson, L., Stabley, DL, Sol-Church, K., & Gripp, KW (2007). Penilaian membujur ciri kognitif dalam sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics*. Bahagian 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). Kursus membujur ciri kognitif, penyesuaian, dan tingkah laku dalam sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics*. Bahagian A, 149A(12), 2666–2672. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33126>
- Axelrad, ME, Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Hopkins, E., & Gripp, KW (2011). Fungsi neurokognitif, penyesuaian, dan tingkah laku individu dengan sindrom Costello: Kajian semula. *American Journal of Medical Genetics*. Bahagian C, Seminar dalam Genetik Perubatan, 157C (2), 115–122. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30299>
- Beukers, W., Heccegovac, A., & Zwarthoff, EC (2014). Mutasi HRAS dalam kanser pundi kencing pada usia awal dan kemungkinan hubungan dengan sindrom Costello. *Jurnal Genetik Manusia Eropah*, 22, 837–839.
- Bizaoui, V., Gage, J., Brar, R., Rauen, KA, & Weiss, LA (2018). RASopathies dikaitkan dengan profil personaliti yang berbeza. *American Journal of Medical Genetics*. Bahagian B, Genetik Neuropsychiatric, 177 (4), 434–446. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32632>
- Bowron, A., Scott, JG, Brewer, C., & Weir, P. (2005). Peningkatan HVA dikesan pada analisis asid organik pada pesakit dengan sindrom Costello. *Journal of Inherited Metabolic Diseases*, 28(6), 1155–1156. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0124-8>
- Bradley, DJ, Fischbach, PS, Law, IH, Serwer, GA, & Dick, M., 2nd. (2001). Kursus klinikal takikardia atrium multifokal pada bayi dan kanak-kanak. *Jurnal Kolej Kardiologi Amerika*, 38(2), 401–408.
- Burkitt-Wright, EM, Bradley, L., Shorto, J., McConnell, VP, Gannon, C., Firth, HV, ... Kerr, B. (2012). Sindrom Costello maut neonatal dan mutasi pemadaman/penyisipan dinukleotida yang luar biasa dalam HRAS meramalkan p.Gly12Val. *American Journal of Medical Genetics*. Bahagian A, 158A(5), 1102–1110. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35296>
- Cakir, M., Arici, C., Tacyo, S., & Karayalcin, U. (2004). Satu kes Costello dengan adenoma paratiroid dan hiperprolaktinemia. *American Journal of Medical Genetics*. Bahagian 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). Pengawasan pasca operasi dan pengesanan hipoglikemia postprandial selepas fundoplasty pada kanak-kanak. *The Journal of Pediatrics*, 159(4), 597–601.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.049>
- Calandrelli, R., D'Apolito, G., Marco, P., Zampino, G., Tartaglione, T., & Colosimo, C. (2015). Sindrom Costello: Analisis fossa kranial posterior pada kanak-kanak dengan fossa posterior sesak. *Jurnal Neuroradiologi*, 28(3), 254–258. <https://doi.org/10.1177/1971400915592549>
- Cesarini, L., Alfieri, P., Pantaleoni, F., Vasta, I., Cerutti, M., Petrangeli, V., ... Zampino, G. (2009). Profil kognitif gangguan yang berkaitan dengan dis-regulasi lata isyarat RAS/MAPK. *American Journal of Medical Genetics*. Bahagian A, 149A(2), 140–146. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32488>
- Chiu, AT, Zhu, L., Mok, GT, Leung, GK, Chow, CB, & Chung, BH (2016). Sebelum dan selepas—Transformasi pemakanan dismorfisme dalam kes sindrom Costello. *Jurnal Genetik Perubatan Eropah*, 59(11), 573–576. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.10.001>
- Costello, JM (1971). Sindrom baru. *Jurnal Perubatan New Zealand*, 74, 397.
- Costello, JM (1977). Sindrom baru: Subnormaliti mental dan papillomata hidung. *Jurnal Pediatrik Australia*, 13(2), 114–118.
- Costello, JM (1996). Sindrom Costello: Kemas kini tentang kes asal dan ulasan. *American Journal of Medical Genetics*, 62(2), 199–201. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320620203>
- Della Marca, G., Vasta, I., Scarano, E., Rigante, M., De Feo, E., Mariotti, P., ... Zampino, G. (2006). Apnea tidur obstruktif dalam sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics*. Bahagian A, 140(3), 257–262. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31076>
- Delrue, MA, Chateil, JF, Arveiler, B., & Lacombe, D. (2003). Costello syn-drome dan keabnormalan neurologi. *American Journal of Medical Genetics*. Bahagian A, 123A(3), 301–305. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20330>
- Der Kaloustian, VM, Moroz, B., McIntosh, N., Watters, AK, & Blachman, S. (1991). Sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics*, 41(1), 69–73.
- Detweiler, S., Thacker, MM, Hopkins, E., Conway, L., & Gripp, KW (2013). Manifestasi ortopedik dan implikasi untuk individu dengan sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics*. Bahagian A, 161A(8), 1940–1949. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31076>
- Di Rocco, M., & Doderio, P. (2003). Mengenai "lima pesakit syn-drome Costello tambahan dengan rhabdomyosarcoma: Cadangan untuk protokol pemeriksaan tumor". *American Journal of Medical Genetics*, 118A(2), 199.
- Dickson, PI, Briones, NY, Baylen, BG, Jonas, AJ, French, SW, & Lin, HJ (2004). Sindrom Costello dengan hiperpla sel pulau kecil pankreas. *American Journal of Medical Genetics*. Bahagian 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: Diagnosis klinikal pada tahun pertama kehidupan. *Jurnal Pediatrik Eropah*, 167(6), 621–628. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0558-0>
- Dileone, M., Profice, P., Pilato, F., Alfieri, P., Cesarini, L., Mercuri, E., ... Lazzaro, V. (2010). Keplastikan bersekutu otak manusia yang dipertingkatkan dalam sindrom Costello. *Jurnal Fisiologi*, 588(Pt 18), 3445–3456. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.191072>
- Estep, AL, Tidyman, WE, Teitell, MA, Cotter, PD, & Rauen, KA (2006). Mutasi HRAS dalam sindrom Costello: Pengesanan mutasi pengaktifan perlembagaan dalam kodon 12 dan 13 dan kehilangan alel jenis liar dalam keganasan. *American Journal of Medical Genetics*. Bahagian A, 140 (1), 8–16. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>
- Flores-Nava, G., Canun-Serrano, S., Moysen-Ramirez, SG, Parraguirre-Martinez, S., & Escobedo-Chavez, E. (2000). Sindrom Costello yang dikaitkan dengan neuroblastoma. Pembentangan kes. *Gaceta Médica de México*, 136(6), 605–609.

- Franceschini, P., Licata, D., Di Cara, G., Guala, A., Bianchi, M., Ingrosso, G., & Franceschini, D. (1999). Karsinoma pundi kencing dalam sindrom Costello: Laporkan pesakit yang dilahirkan kepada ibu bapa seangkatan dan semak semula. *American Journal of Medical Genetics*, 86(2), 174–179.
- Galéra, C., Delrue, MA, Goizet, C., Etchevoyhen, K., Taupiac, E., Sigaudy, S., ... Lacombe, D. (2006). Ciri-ciri tingkah laku dan perangai kanak-kanak dengan sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian A*, 140(9), 968–974.
- Ganz, JB, Davis, JL, Lund, EM, Goodwyn, FD & Simpson, RL (2012). Meta-analisis PECS dengan individu dengan ASD: Penyiasatan hasil disasarkan berbanding bukan sasaran, ciri peserta dan fasa pelaksanaan. *Penyelidikan dalam Kurang Upaya Perkembangan*, 33 (2), 406–418. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.09.023> Gelb, BD,
- Roberts, AE, & Tartaglia, M. (2015). Kardiomiopati dalam sindrom Noonan dan RASopathies lain. *Kemajuan dalam Kardiologi Pediatrik*, 39(1), 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2015.01.002> Gersh, BJ, Maron, BJ,
- Bonow, RO, Dearani, JA, Fifer, MA, Link, MS, ... American College of Cardiology Foundation/American Heart Pasukan Petugas Persatuan mengenai Garis Panduan Amalan, Persatuan Amerika untuk Pembedahan Toraks, Persatuan Ekokardiografi Amerika, Persatuan Kardiologi Nuklear Amerika, Persatuan Kegagalan Jantung Amerika, Persatuan Irama Jantung, Persatuan Angiografi Kardiovaskular dan Intervensi, Persatuan Pakar Bedah Toraks. (2011). Garis panduan ACCF/AHA 2011 untuk diagnosis dan rawatan kardiomiopati hipertropik: Ringkasan eksekutif: Laporan pasukan petugas American College of Cardiology Foundation/American Heart Association mengenai garis panduan amalan. *Jurnal Pembedahan Toraks dan Kardiovaskular*, 142(24), 2761–2796. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230> Giannoulou, E., McVean, G., Taylor, IB,
- McGowan, SJ, Maher, GJ, Iqbal, Z., ... Goriely, A. (2013). Sumbangan kadar mutasi intrinsik dan pemilihan mementingkan diri kepada tahap mutasi HRAS de novo dalam garis germa bapa. *Prosiding Akademi Sains Kebangsaan Amerika Syarikat*, 110(50), 20152–20157. <https://doi.org/10.1073/pnas.1311381110>
- Girisha, KM, Lewis, LE, Phadke, SR, & Kutsche, K. (2010). Sindrom Costello dengan cutis laxa yang teruk dan mutasi HRAS G12S mozek. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian 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). Penglibatan sistem pernafasan dalam sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian 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). Perkembangan kraniofasial dan pergigian dalam sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian 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). Isyarat Ras yang tidak normal mengawal pembentukan enamel secara negatif. *Genetik Molekul Manusia*, 23(3), 682–692.
- Goriely, A., & Wilkie, AOM (2012). Mutasi kesan umur bapa dan pemilihan spermatogonial yang mementingkan diri sendiri: Punca dan akibat untuk penyakit manusia. *American Journal of Human Genetics*, 90(2), 175–200. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.12.017>
- Grant, AR, Cushman, BJ, Cavé, H., Dillon, MW, Gelb, BD, Gripp, KW, ... Zenker, M. (2018). Menilai persatuan penyakit gen bagi 19 gen dengan RASopathies menggunakan rangka kerja kurasi gen ClinGen. *Mutasi Manusia*, 39, 1485–1493.
- Gregersen, N., & Viljoen, D. (2004). Sindrom Costello dengan kekurangan hormon pertumbuhan dan hipoglikemia: Laporan baru dan kajian semula persatuan endokrin. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian A*, 129A(2), 115–171. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30189> Gripp, KW, Bifeld, E., Stabley, DL, Hopkins, E., Meien, S., Vinette, K., ... Rosenberer, G. (2012). Penggantian HRAS novel (c.266C>G; p.S89C) yang mengakibatkan penurunan isyarat hiliran mencadangkan dimensi baharu disregulasi laluan RAS dalam pembangunan manusia. *Jurnal Amerika Genetik Perubatan. Bahagian A*, 158A(9), 2106–2118. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35449>
- Gripp, KW, & Demmer, LA (2013). Keratoconus dalam sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian A*, 161A(5), 1132–1136. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35816>
- Gripp, KW, Hopkins, E., Doyle, D., & Dobyns, WB (2010). Insiden tinggi pembesaran serebelum selepas bersalin yang progresif dalam sindrom Costello: Pertumbuhan berlebihan otak yang dikaitkan dengan mutasi HRAS sebagai kemungkinan penyebab keabnormalan struktur otak dan saraf tunjang. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian 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). Analisis fenotip individu dengan sindrom Costello disebabkan oleh HRAS p.G13C. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian 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). Sindrom Costello yang dikaitkan dengan mutasi HRAS germline novel: Fenotip yang dilemahkan? *American Journal of Medical Genetics. Bahagian A*, 146A(6), 683–690. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32227>
- Gripp, KW, Kolbe, V., Brandenstein, LI, & Rosenberger, G. (2017). Fenotip sindrom Costello yang dilemahkan dan kematian awal dalam pesakit dengan mutasi HRAS (c.179G>T; p.Gly60Val) yang menjejaskan dinamik isyarat. *Genetik Klinikal*, 92(3), 332–337. <https://doi.org/10.1111/cge.12980>
- Gripp, KW, & Lin, A. (2012). Sindrom Costello: Sindrom laluan protein kinase teraktif Ras/mitogen (rasopathy) akibat mutasi germanium HRAS. *Genetik dalam Perubatan*, 14(3), 285–292. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822dd91f>
- Gripp, KW, & Lin, AE (2006, 1993-2018). Sindrom Costello. Dalam MP Adam, HH Ardinger, RA Pagon, SE Wallace, B. LJH, K. Stephens, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): Universiti Washington, Seattle Diambil daripada <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1507/>.
- Gripp, KW, Lin, AE, Stabley, DL, Nicholson, L., Scott, CI, Jr., Doyle, D., ... Sol-Church, K. (2006). Analisis mutasi HRAS dalam sindrom Costello: Genotip dan korelasi fenotip. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian 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). Disomii uniparental paternal 11p15.5 dalam nodul pankreas bayi dengan sindrom Costello: Mekanisme yang dikongsi untuk hipoglikemia hiperinsulinemik pada neonatus dengan sindrom Costello dan Beckwith-Wiedemann dan kehilangan somatik heterozigos dalam sindrom Costello memacu pengembangan klon. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian 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). Lima pesakit sindrom Costello tambahan dengan rhabdomyosarcoma: Cadangan untuk protokol pemeriksaan tumor. *American Journal of Medical Genetics*, 108(1), 80–87.
- Gripp, KW, Scott, CI, Jr., Nicholson, L., & Figueroa, TE (2000). Sekejap-karsinoma pundi kencing pada pesakit dengan sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics*, 90, 256–259.
- Gripp, KW, Sol-Church, K., Smpokou, P., Graham, GE, Stevenson, DA, Hanson, H., ... Rosenberger, G. (2015). Fenotip sindrom Costello yang dilemahkan dalam tiga individu yang tidak berkaitan dengan mutasi HRAS c.179G>a (p.Gly60Asp) berkorelasi dengan akibat fungsi yang tidak biasa. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian A*, 9, 2085–2097. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37128> Gripp, KW, Stabley, DL, Geller, PL, Hopkins, E., Stevenson, DA, Carey, JC, & Sol-Church, K. (2011). Pengesahan molekul HRAS p.G12S dalam adik-beradik dengan sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian A*, 155A(9), 2263–2268. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34150>
- Gripp, KW, Stabley, DL, Nicholson, L., Hoffman, JD, & Sol-Church, K. (2006). Molek somatik untuk mutasi HRAS menyebabkan Costello

- sindrom. *American Journal of Medical Genetics. Bagian 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). Mutasi dalam gen SOS1 menyebabkan fibromatosis gingival keturunan jenis 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). Kecekapan penyambungan untuk mengaktifkan mutasi HRAS boleh menentukan jenis fenotip dan kekerapan sindrom Costello dalam kanser. *Genetik PLoS*, 12(5), e1006039. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006039>
- Henekam, RC (2003). Sindrom Costello: Gambaran Keseluruhan. *Jurnal Amerika Genetik Perubatan Bahagian C: Seminar dalam Genetik Perubatan*, 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). Hidup dengan sindrom Costello: Isu kualiti hidup pada individu yang lebih tua. *American Journal of Medical Genetics. Bagian 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). Persempadanan lanjut tentang tingkah laku ciri oral dan neurologi dalam sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics. Bagian A*, 118A(1), 8–14. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10236>
- Kerr, B., Delrue, M.A., Sigaudy, S., Perveen, R., Marche, M., Burgelin, I., ... Black, G. (2006). Korelasi genotip-fenotip dalam Costello syndrome: Analisis mutasi HRAS dalam 43 kes. *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: Dua kes dengan rhabdomyosarcoma embrio. *Jurnal Genetik Perubatan*, 35 (12), 1036–1039.
- Kratz, CP, Rapisuwon, S., Reed, H., Hasle, H., & Rosenbergs, PS (2011). Kanser di Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous dan LEOPARD syndromes. *American Journal of Medical Genetics. Bagian C, Seminar dalam Genetik Perubatan*, 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). Memahami kegagalan pertumbuhan dalam syndrome Costello: Peningkatan perbelanjaan tenaga berehat. *Jurnal Pediatrik*, 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). Ketumpatan mineral tulang berkurangan dalam sindrom Costello. *Genetik dan Metabolisme Molekul*, 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). Tachycardia atrium yang tidak masuk berlaku secara bebas daripada kardiomiopati hipertofik dalam pesakit RASopathy. *American Journal of Medical Genetics. Bagian A*, 176(8), 1711–1722. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38854>
- Lightdale, JR, & Gremse, DA. (2013). Refluks gastroesophageal: Panduan pengurusan pengurusan untuk pakar pediatrik. *Pediatrik*, 131(5), e1684–e1695. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0421>. Bahagian Gastroenterologi, Hepatologi dan Pemakanan
- Lin, AE, Alexander, ME, Colan, SD, Kerr, B., Rauen, KA, Noonan, J., ... Gripp, KW (2011). Analisis klinikal, patologi dan molekul keabnormalan kardiovaskular dalam sindrom Costello: Sindrom laluan Ras/MAPK. *American Journal of Medical Genetics. Bagian 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). Ciri pranatal syndrome Costello: Penemuan ultrasonografi dan takikardia atrium. *Diagnosis Pranatal*, 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). Manifestasi neonatal yang teruk sindrom Costello. *Jurnal Genetik Perubatan*, 45(3), 167–171. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.054411>
- Lorenz, S., Lisowski, C., Simsek-Kiper, PO, Alanay, Y., Boduroglu, K., Zenker, M., & Rosenberger, G. (2013). Analisis fungsian pendua (p.E63_D69dup) dalam kawasan suis II HRAS: Aspek baharu patogenesis molekul yang mendasari sindrom Costello. *Genetik Molekul Manusia*, 22(8), 1643–1653. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt014>
- Lorenz, S., Petersen, C., Kordaß, U., Seidel, H., Zenker, M., & Kutsche, K. (2012). Dua kes dengan kursus maut teruk sindrom Costello yang dikaitkan dengan HRAS p.G12C dan p.G12D. *Jurnal Genetik Perubatan Eropah*, 55(11), 615–619. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.07.007>
- Martin, RA, & Jones, KL (1991). Penandaan sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics*, 41(3), 346–349. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320410316> Morice-Picard, F., Ezzedine, K., Delrue, MA, Arveiler, B., Fergelot, P., Taïeb, A., ... Boralevi, F. (2013). Manifestasi kulit dalam sindrom Costello dan cardiofaciocutaneous: Laporan 18 kes dan kajian literatur. *Dermatologi Pediatrik*, 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). Sindrom Costello: Sindrom predisposisi kanser? *Dysmorphology Klinikal*, 9(4), 265–268.
- Myers, A., Bernstein, JA, Brennan, ML, Curry, C., Esplin, ED, Fisher, J., ... Hudgins, L. (2014). Ciri-ciri perinatal RASopathies: Sindrom Noonan, sindrom kardiofasiokutaneus dan sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics. Bagian A*, 164A(11), 2814–2821. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36737>
- Narrod, SA, Stillier, C., & Lenoir, GM (1991). Anggaran pecahan warisan kanser kanak-kanak. *British Journal of Cancer*, 63, 993–999.
- Paquin, A., Hordo, C., Kaplan, DR, & Miller, FD (2009). Alel H-Ras syndrome Costello mengawal perkembangan kortikal. *Biologi Perkembangan*, 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). Bayi pramatang dengan sindrom Costello disebabkan mutasi G13C HRAS yang jarang berlaku. *American Journal of Medical Genetics. Bagian A*, 149A(3), 487–489. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32674>
- Pierpont, ME, Richards, M., Engel, WK, Mendelsohn, NJ, & Summers, CG (2017). Distrofi retina dalam dua kanak-kanak lelaki dengan sindrom Costello disebabkan oleh mutasi HRAS p.Gly13Cys. *American Journal of Medical Genetics. Bagian A*, 173(5), 1342–1347. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38110> Quezada, E., & Gripp, KW (2007). Sindrom Costello dan gangguan yang berkaitan. *Pendapat Semasa dalam Pediatrik*, 19(6), 636–644. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3182f161dc>
- Rauen, KA (2007). HRAS dan sindrom Costello. *Genetik Klinikal*, 71 (2), 101–108. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00743.x> Rauen, KA (2013). RASopathies. *Kajian Tahunan Genomik dan Genetik Manusia*, 14, 355–369. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153523>
- Reinker, KA, Stevenson, DA, & Tsung, A. (2011). Keadaan ortopedik dalam gangguan berkaitan Ras/MAPK. *Jurnal Ortopedik Pediatrik*, 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). Disomii uniparental paternal dengan kehilangan heterozigositi segmen kromosom 11 adalah ciri ciri khas bagi rhabdomyosarcoma embrio sindromik dan sporadis. *American Journal of Medical Genetics. Bagian A*, 170, 3197–3206.
- Salerno, JC, Kertesz, NJ, Friedman, RA, & Fenrich, AL (2004). Kursus klinikal takikardia ekotip atrium adalah bergantung kepada umur: Keputusan dan rawatan pada kanak-kanak <3 atau > atau =3 tahun. *Jurnal bagi*

- Kolej Kardiologi Amerika, 43(3), 438–444. <https://doi.org/10.1016/jack.2003.09.031>
- Sammon, MR, Doyle, D., Hopkins, E., Sol-Church, K., Stabley, DL, McGready, J., ... Gripp, KW (2012). Carta pertumbuhan normatif untuk individu dengan sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian A*, 158A(11), 2692–2699. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35534> Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Highley, EJ, Stabley, DL, Sol-Church, K., Gripp, KW, & Axelrad, ME (2017). Perbezaan berkaitan usia dalam kelaziman gejala gangguan spektrum autisme pada kanak-kanak dan remaja dengan sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian 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, & Axelrad, ME (2013). Memori lisan berfungsi dalam remaja dan dewasa muda dengan sindrom Costello: Bukti untuk pemeliharaan relatif dalam ingatan pengiktirafan. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian A*, 161A(9), 2258–2265. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36078> Shankar SP, Rauen KA. (2009). Mutasi Berulang G12S dalam HRAS menyebabkan Fenotip Okular Boleh Ubah dalam Sindrom Costello; (252/F PB#40) dibentangkan di The American Society of Human Genetics, Honolulu, HI, 23 Oktober 2009.
- Sheffield, BS, Yip, S., Ruchelli, ED, Dunham, CP, Sherwin, E., Brooks, PA, ... Lee, A. (2015). Kardio-miopati hipertropik kongenital yang membawa maut dan nodul pankreas yang secara morfologi sama dengan lesi fokus hiperinsulinisme kongenital pada bayi dengan sindrom Costello. Laporan kes dan kajian literatur. *Patologi Pediatrik dan Perkembangan-mental*, 18(3), 237–244. <https://doi.org/10.2350/14-07-1525-CR.1>
- Siegel, DH, Mann, JA, Krol, AL, & Rauen, KA (2012). Fenotip dermatologi dalam sindrom Costello: Akibat disregulasi Ras dalam pembangunan. *Jurnal Dermatologi British*, 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: Laporan enam pesakit termasuk seorang dengan rhabdomyosarcoma embrio. *Jurnal Pediatrik Eropah*, 159(3), 139–142.
- Smith, LP, Podraza, J., & Bangga, VK (2009). Polihidramnios, pertumbuhan berlebihan janin dan makrocefali: Penemuan ultrasound pranatal sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian A*, 149A(4), 779–784. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32778>
- Sol-Church, K., & Gripp, KW (2009). Dalam M. Zenker (Ed.), sindrom Noonan dan gangguan yang berkaitan - masalah Isyarat Ras yang dinyahkawalselia. Basel, Switzerland: Karger.
- Sol-Church, K., Stabley, DL, Demmer, LA, Agbulos, A., Lin, AE, Smoot, L., ... Gripp, KW (2009). Penularan sindrom Costello dari lelaki ke lelaki: Mutasi germanium G12S HRAS diwarisi daripada bapa dengan mozek somatik. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian A*, 149A(3), 315–321. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32639> Sol-Church, K., Stabley, DL, Nicholson, L., Gonzalez, IL, & Gripp, KW (2006). Bias bapa dalam asal ibu bapa mutasi HRAS dalam sindrom Costello. *Mutasi Manusia*, 27(8), 736–741. <https://doi.org/10.1002/humu.20381>
- Sriboonnark, L., Aurora, H., Falto-Aizpurua, L., Choudhary, S., & Connelly, EA (2015). Sindrom Costello dengan jerawat nodulocystic yang teruk: Peningkatan ketara yang tidak dijangka pada acanthosis nigricans selepas rawatan isotretinoin oral. Laporan Kes dalam Pediatrik, 2015, 934864–934865. <https://doi.org/10.1155/2015/934865> Stein, RI, Legault, L., Daneman, D., Weksberg, R., & Hamilton, J. (2004). Kekurangan hormon pertumbuhan dalam sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian 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). Kelemahan otot periferi dalam RASopathies. *Otot & Saraf*, 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). Penyerapan tulang dalam sindrom laluan Ras/MAPK. *Genetik Klinikal*, 80(6), 566–573. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01619.x>
- Stevenson, DA, & Yang, FC (2011). Fenotip muskuloskeletal RASopathies. *American Journal of Medical Genetics Bahagian C*, 157C(2), 90–103. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30296>
- Suri, M., & Garrett, C. (1998). Sindrom Costello dengan neuroma akustik dan katarak. Adakah lokus Costello dikaitkan dengan jenis neurofibromatosis 2 pada 22q? *Dismorfologi Klinikal*, 7(2), 149–151.
- Takahashi, M., & Ohashi, H. (2013). Kecacatan kraniofasial dan pergigian dalam sindrom Costello: Penilaian terperinci dengan menggunakan tomografi pengiraan baris berbilang pengesan. *Anomali Kongenital (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., ... Persatuan Endokrin Pediatrik. (2015). Cadangan daripada Persatuan Endokrin Pediatrik untuk penilaian dan Pengurusan Hipoglisemia Berterusan dalam neonat, bayi dan kanak-kanak. *Jurnal Pediatrik*, 167(2), 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>
- Tidyman, WE, Lee, HS, & Rauen, KA (2011). Patologi otot rangka dalam Costello dan sindrom kardio-facio-kutaneus: Akibat perkembangan pengaktifan Ras / MAPK germline pada myogenesis. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian C, Seminar dalam Genetik Perubatan*, 157C(2), 104–114. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30298> Tidyman, WE, & Rauen, KA (2016a). Pengembangan RASopathies. Laporan Perubatan Genetik Semasa, 4(3), 57–64.
- Tidyman, WE, & Rauen, KA (2016b). Patogenetik RASopathies. *Genetik Molekul Manusia*, 25, R123–R132.
- Urakami, S., Igawa, M., Shiina, H., Shigeno, K., Kikuno, N., & Yoshino, T. (2002). Karsinoma sel peralihan berulang pada kanak-kanak dengan sindrom Costello. *Jurnal Urologi*, 168(3), 1133–1134.
- Van den Bosch, T., Van Schoubroeck, D., Fryns, JP, Naulaers, G., Inion, AM, & Devriendt, K. (2002). Penemuan pranatal dalam kehamilan kembar monozigotik dengan sindrom Costello. *Diagnosis Pranatal*, 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). Miopati yang disebabkan oleh mutasi germline HRAS: Implikasi untuk pembezaan miogenik yang terganggu dengan kehadiran pengaktifan HRAS konstitutif. *Jurnal Genetik Perubatan*, 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). Mutasi HRAS G12S berulang dalam pesakit Belanda dengan sindrom Costello. *Dermatologi Eksperimen*, 15(9), 731–734. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2006.0047.x>
- Villani, A., Greer, MC, Kaslish, JM, Nakagawara, A., Nathanson, KL, Pajitler, KW, ... Kratz, CP (2017). Pengesyoran untuk surveillance kanser pada individu dengan RASopathies dan keadaan genetik lain yang jarang berlaku dengan peningkatan risiko kanser. *Penyelidikan Kanser Klinikal*, 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). Sindrom Costello yang memetakan awal akibat penggantian HRAS Tandem Base yang jarang berlaku (c.35_36GC>AA; p.G12E)- berkaitan penyakit vaskular pulmonari. *Patologi Pediatrik dan Perkembangan*, 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). Fenotip dewasa dalam sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian A*, 136(2), 128–135. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30747>
- Xu, F., Wang, HJ, Lin, ZM, & Yu, B. (2015). Mutasi duplikasi berulang dalam HRAS menyebabkan sindrom Costello ringan pada pesakit Cina.

- Dermatologi Klinikal dan Eksperimen, 40(4), 404–407. <https://doi.org/10.1111/ced.12571> Yassir, W.,
- Grottkau, BE, & Goldberg, MJ (2003). Sindrom Costello: Manifestasi ortopedik dan kesehatan berfungsi. *Jurnal Ortopedik Pediatrik*, 23(1), 94–98.
- Young, O., Perati, S., Weiss, LA, & Rauen, KA (2018). Umur dan simptom ASD dalam sindrom Costello. *American Journal of Medical Genetics. Bahagian 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). Sindrom Costello: Persempadanan klinikal lanjut, definisi genetik sejarah semula jadi dan nosologi. *American Journal of Medical Genetics*, 47(2), 176–183. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320470210>
- Zampino, G., Pantaleoni, F., Carta, C., Cobellis, G., Vasta, I., Neri, C., ... Tartaglia, M. (2007). Kepelbagaian, asal usul germanium ibu bapa, dan spektrum fenotip perubahan kehilangan HRAS de novo dalam sindrom Costello. *Mutasi Manusia*, 28(3), 265–272. <https://doi.org/10.1002/humu.20431>

Cara memetik artikel ini: Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, et al. Sindrom Costello: Fenotip klinikal, genotip, dan garis panduan pengurusan. *Am J Med Genet Bahagian A*. 2019;179A: 1725–1744. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61270>