

## Síndrome de Costello: fenotipo clínico, genotipo y pautas de manejo

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

<sup>1</sup>División de Genética Médica, Departamento de Pediatría, Al duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware

<sup>2</sup>Instituto del Hierro, Binghamton, Nueva York, Nueva York

<sup>3</sup>Sección de Psicología, Departamento de Pediatría, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

<sup>4</sup>Sección de Cardiología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Colorado, Aurora, Colorado

<sup>5</sup>División de Neumología, Departamento de Pediatría, Al duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware

<sup>6</sup>División de Genética Médica, Hospital Infantil de Seattle, Seattle, Washington

<sup>7</sup>División de Endocrinología, Al duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware

<sup>8</sup>Centro de Medicina Genómica de Manchester, Universidad de Manchester, Manchester, Reino Unido

<sup>9</sup>Unidad de Genética Médica, Departamento de Pediatría, MassGeneral Hospital for Children, Boston, Massachusetts

<sup>10</sup>División de Pediatría, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, Países Bajos

<sup>11</sup>Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina de Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

<sup>12</sup>División de Medicina Genómica, Departamento de Pediatría, Universidad de California Davis, Sacramento, California

<sup>13</sup>División de Genética Médica, Departamento de Pediatría, Universidad de Stanford, Palo Alto, California

<sup>14</sup>Departamento de Cirugía Ortopédica, Hospital Infantil Nemours-Alfred I. duPont, Wilmington, Delaware <sup>15</sup>División de Genética Humana,

Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati, Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, Cincinnati, Ohio <sup>16</sup>Servicios de Genética Clínica Victoriana, Hospital Infantil Real, Victoria, Australia

## Correspondencia

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

Correo electrónico: kgripp@nemours.org

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

Correo electrónico: rauenk@ucdavis.edu

## Información de financiación

Red de Milagros para Niños; Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel

Enfermedades, número de subvención/premio:

R01AR062165

## Abstracto

El síndrome de Costello (SC) es una rasopatía causada por la activación de mutaciones de la línea germinal en HRAS. Debido a la expresión ubicua del gen HRAS, el SC afecta múltiples sistemas de órganos. Los sistemas e individuos están predispuestos al cáncer. Las personas con SC pueden tener características craneofaciales típicas, anomalías cardíacas, crecimiento y desarrollo retrasados, así como problemas dermatológicos, ortopédicos, oculares y neurológicos; sin embargo, existe una superposición considerable con otras rasopatías. Evaluación médica requiere una comprensión del fenotipo multifacético. Los subespecialistas pueden tener experiencia limitada en el cuidado de estas personas debido a la rareza de SC. Además, la presentación fenotípica puede variar según la enfermedad subyacente. Estas directrices fueron desarrolladas por un equipo interdisciplinario de expertos con el fin de fomentar prácticas oportunas de atención médica y brindar atención médica. pautas de manejo para el proveedor de atención primaria y especializada, así como para las familias y las personas afectadas a lo largo de su vida. Estas pautas son

se basan en la opinión de expertos y no representan pautas basadas en evidencia debido a la falta de datos para esta rara condición.

#### PALABRAS CLAVE

Síndrome de Costello, mutación HRAS, guías de manejo, RAS/MAPK, RASopatía

## 1 | INTRODUCCIÓN

Un síndrome del neurodesarrollo aparentemente novedoso que tiene características distintivas, rasgos craneofaciales, alto peso al nacer con posterior fracaso para prosperar, y las anomalías ectodérmicas, incluido el papiloma nasal, fueron reportado en dos niños no emparentados en 1971 y 1977 (Costello, 1971; Costello, 1977). El epónimo, síndrome de Costello (CS; MIM 214080), se aplicó después de que un tercer paciente con características clínicas consistentes fuera observado. Se observa que tiene un fenotipo similar (Der Kaloustian, Moroz, McIntosh, Watters y Blaichman, 1991). La prevalencia se estima en ~1/300 000 nacidos vivos (Abe et al., 2012; Goriely & Wilkie, 2012).

CS es una de las RASopatías que son un grupo de enfermedades genéticas médicas, síndromes causados por mutaciones genéticas de la línea germinal en componentes y reguladores de la vía RAS/Proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) (Rauen, 2013; Tidyman & Rauen, 2016a). La ruta RAS/MAPK es una vía de transducción de señales bien estudiada con la proteína RAS siendo una pequeña guanosina trifosfato hidrolasa, o GTPasa, que actúa como centro de señalización de encendido y apagado dentro de la célula. Las proteínas RAS constan de una gran familia de GTPasas de las cuales KRAS, NRAS y HRAS son las más comúnmente estudiadas porque frecuentemente están mutados en el cáncer. El RAS La proteína tiene numerosos efectores de vías descendentes de los cuales La vía MAPK es la mejor estudiada debido a su papel en la tumorigénesis. El La vía RAS/MAPK tiene funciones celulares esenciales, incluido el ciclo celular Progresión, diferenciación, transcripción, proliferación, apoptosis y motilidad. Debido a la importancia de RAS en la función celular, perturbar la vía durante el desarrollo tiene consecuencias multisistémicas. secuencias (Rauen, 2007). Las RASopatías tienen una desregulación de esta vía derivada de la línea germinal e incluyen neurofibromatosis tipo 1 (NF1), Síndrome de Noonan (NS), síndrome de Noonan con múltiples léntigos (NSML, anteriormente llamado síndrome LEOPARD), síndrome de Noonan con cabello anágeno suelto (NS-LAH), síndrome cardiorcario (CFC), síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (CM-MAV), síndrome de Legius y discapacidad intelectual relacionada con SYNGAP1 (Tidyman y Rauen, 2016b). Aunque individualmente cada síndrome puede ser raro, juntas las RASopatías representan un grupo común de neuropatías Síndromes del desarrollo que afectan a más de 1 de cada 1.000 personas. El CS afecta múltiples sistemas de órganos y muestra superposición fenotípica con otras RASopatías. Por estas razones, un panel internacional de CS Se convocó a expertos para crear lineamientos de gestión para la atención en salud. profesionales. El objetivo general de estas directrices es ayudar a los diagnósticos clínicos y moleculares, así como el manejo médico. de individuos con CS a lo largo de su vida al proporcionarles la información más actual alquiler de información médica y científica para familias y médicos proveedores. Estas pautas fueron desarrolladas por la opinión de expertos y no

no representan pautas basadas en evidencia debido a la falta de datos para este enfermedad rara.

## 2 | GENÉTICA MOLECULAR

El síndrome de Costello es causado por mutaciones activadoras heterocigotas específicas en HRAS, un gen altamente conservado ubicado en 11p15.5 y que codifica el homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata Harvey, HRAS (Aoki et al., 2005). Si bien las mutaciones HRAS adquiridas somáticamente se asocian con tumores esporádicos, el CS suele ser el resultado de heterocigotos, de novo germline mutations in HRAS (Estep, Tidyman, Teitell, Cotter, & Rauen, 2006; Gripp et al., 2006; Kerr et al., 2006; van Steensel et al., 2006).

Las mutaciones HRAS asociadas con el CS dan como resultado una ganancia de función, que provoca la activación constitutiva de la proteína RAS (Aoki et al., 2005) o desregulación más compleja (Gripp et al., 2015; Gripp, Kolbe, Brandenstein, & Rosenberger, 2017) de la vía RAS/MAPK.

La mayoría de las mutaciones HRAS se derivan del padre y se asocian con una edad paterna avanzada (Aoki et al., 2005; Estep et al., 2006; Giannoulidou et al., 2013; Sol-Church, Stabley, Nicholson, Gonzalez, & Gripp, 2006; Zampino et al., 2007). La identificación de un conocido CS asociado La mutación de la línea germinal HRAS confirma el diagnóstico de CS y puede aclarar el diagnóstico en individuos cuyo fenotipo se superpone con otros RASopatías. Para variantes novedosas, es necesaria una revisión y validación cuidadosas (Grant et al., 2018). Confirmación molecular del diagnóstico clínico. ayuda a aclarar los riesgos basados en las correlaciones genotipo-fenotipo (Tabla 1). Esto implica que los adultos diagnosticados clínicamente con CS antes de la Ahora se debe probar la identificación de las mutaciones causantes de HRAS. Falla identificar una mutación HRAS se debe más comúnmente a la estar afectado por un síndrome diferente, típicamente otra rasopatía (Tabla 2). Sin embargo, el mosaïcismo somático debe considerarse individualmente. individuos con características clínicas consistentes con CS o individuos con una enfermedad más leve presentación de características fenotípicas que involucran solo sistemas de órganos limitados (Gripp et al., 2017; Gripp, Stabley, Nicholson, Hoffman y Sol-Church, 2006; Sol-Church et al., 2009). Dado que la mayoría de las personas con CS tiene una mutación de novo, el riesgo para los hermanos es bajo; sin embargo, afectado Se han informado hermanos (Gripp et al., 2011) y mosaïcismo gonadal en se confirmó un padre en una familia (Gripp, Stabley, et al., 2011).

## 3 | MUTACIONES Y GENOTIPO—CORRELACIONES FENOTÍPICAS

Aunque los datos son limitados dada la rareza del CS, algunos genotipos Se han informado correlaciones de fenotipo (Tabla 3). Más del 95%

TABLA 1 Recomendaciones de manejo del síndrome de Costello

Especialidad clínica	Recomendaciones
Genética molecular	<p>En riesgo de: Todas las personas que se sospecha o se sabe que tienen el síndrome de Costello deben someterse a una evaluación exhaustiva con un médico genético</p> <p>Al diagnóstico: •</p> <p>Consulta de genética con examen físico integral y revisión de los antecedentes prenatales, posnatales, del desarrollo y familiares historia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Las pruebas genéticas coordinadas por un profesional de la genética son importantes para confirmar el diagnóstico. <ul style="list-style-type: none"> <li>Secuenciación HRAS o panel de mutación común seguido de un análisis completo si el panel común es negativo</li> <li>Panel de RASopatías multigénicas si el diagnóstico no está claro o la prueba HRAS es negativa</li> <li>Los profesionales de la genética médica pueden considerar pruebas adicionales, incluidas pruebas de microarrays de cromosomas y pruebas de exoma.</li> </ul> </li> <li>Se debe considerar la realización de pruebas por parte de los padres cuando se detecta una variante de importancia incierta o se detectan síntomas de los padres. anotado</li> <li>Para pruebas prenatales debido a hallazgos ecográficos, considere el panel de RASopatías como una prueba de primer nivel debido a la superposición de síntomas y las limitaciones de la evaluación fenotípica mediante ecografía. • Se deben realizar pruebas moleculares en adultos con un diagnóstico clínico de síndrome de Costello para confirmar el diagnóstico y aclarar riesgos de síntomas específicos</li> </ul> <p>Gestión continua: • Seguimiento</p> <p>anual con genética médica para una evaluación de salud continua y derivaciones según sea necesario para atención de subespecialidad.</p>
Cardiología	<p>En riesgo de: estenosis de la válvula pulmonar, miocardiopatía hipertrófica (MCH), arritmia, defectos del tabique, dilatación aórtica</p> <p>Al diagnóstico: •</p> <p>Consulta con cardiólogo pediátrico • Ecocardiograma (eco), electrocardiograma (ECG), monitor Holter</p> <p>Manejo continuo: • Enfermedad cardíaca conocida:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Seguimiento cardiológico según tipo y gravedad de la enfermedad; atención individualizada para el tratamiento médico, la intervención o la corrección/paliación quirúrgica</li> <li>Para la MCH aparentemente resuelta, mantenga la vigilancia para detectar recurrencia o remodelación. • Para otras ECV aparentemente resueltas (por ejemplo, arritmia, estenosis de la válvula pulmonar), mantenga la vigilancia para los adolescentes o adulto sin enfermedad cardíaca conocida</li> </ul> <p>• Ninguna enfermedad cardíaca conocida:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Edad 0 a 2 años: evaluación frecuente (3 a 6 meses) por parte de un cardiólogo pediátrico con ECG, ecografía Holter cada 6 meses para detectar taquicardia o ritmo irregular</li> <li>Edad de 2 a 20 años: evaluación del cardiólogo cada 2 a 3 años con ecografía y ECG, Holter si existe preocupación por taquicardia, examen de lípidos en ayunas inicial entre los 9 y 11 años, evaluación de la presión arterial con visitas de rutina de mantenimiento de la salud</li> <li>Edad adulta (&gt;20 años): evaluación del cardiólogo con ecografía y ECG cada 1 a 2 años, panel de lípidos cada 3 a 5 años, evaluación de la presión arterial con visitas de rutina de mantenimiento de la salud, considerar angiografía por tomografía computarizada coronaria (ATC) para la detección temprana de enfermedad arterial coronaria, considere la ATC o la angiografía por resonancia magnética si el ecocardiograma sugiere dilatación aórtica</li> </ul>
Neurología	<p>En riesgo de: Macrocefalia, hidrocefalia, malformación de Chiari I, siringe, cordón anclado, convulsiones</p> <p>En el momento del diagnóstico: • Remisión a neurología con resonancia magnética cerebral; repetir dentro de los primeros 2 años de vida, aproximadamente 1 año después • Resonancia magnética de la columna inferior para detectar la médula anclada (con una imagen de toda la columna para un recuento preciso de los cuerpos vertebrales), una vez al diagnóstico o al año de edad</p> <p>Manejo continuo: • Exámenes</p> <p>clínicos en serie centrados en caminar, caminar de puntillas, reflejos tendinosos, incontinencia y otros signos de enfermedad progresiva del cordón umbilical debido a siringe o cordón anclado.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Repita los estudios de imágenes según sea necesario</li> </ul>
Función neurocognitiva/psicológica	<p>En riesgo de: discapacidad intelectual, deterioro del habla y del lenguaje, deterioro ortopédico, retraso/deficiencia en la multa y Habilidades motoras gruesas, funcionamiento adaptativo deteriorado.</p> <p>En el momento del diagnóstico: • Remisión a servicios para la primera infancia. • Evaluación integral del habla y el lenguaje, incluidas las habilidades motoras orales; terapia según lo indicado • Considere enseñar lenguaje de señas para los déficits del habla/lenguaje y de la motricidad oral • Evaluación para comunicación aumentativa o de asistencia, con padres/cuidadores capacitados • Terapia ocupacional y evaluación de fisioterapia • Detección de trastorno del espectro autista • Para inquietudes de comportamiento: derivación a un psicólogo infantil para evaluación; Terapia de análisis conductual aplicado (ABA) como indicado</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluar y abordar el posible estrés de los padres; detectar síntomas depresivos en los padres; referir al psicólogo según sea necesario</li> </ul>

(Continúa)

TABLA 1 (Continuación)

Especialidad clínica	Recomendaciones
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fomentar interacciones recíprocas ("servir y devolver") entre padres e hijos. • Asesorar a los padres sobre recursos federales, estatales y/o locales para niños con retrasos en el desarrollo/discapacidad intelectual.</li> </ul> <p>Manejo continuo: • Intervención continua y reevaluación periódica mediante logopedia, terapia ocupacional y fisioterapia profesionales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación neuropsicológica a los 4 años o al ingreso a la escuela, con reevaluación antes de transiciones importantes. • Desarrollo de un plan educativo individualizado (IEP) al ingresar a la escuela, para una programación escolar adecuada (incluidas posibles habilidades para la vida y/o instrucción de educación especial); año escolar extendido; Escolaridad hasta los 21 años según corresponda.</li> <li>Provisión de servicios relacionados en la escuela que incluyen: terapia del habla/lenguaje, ot/pt, servicios de orientación y movilidad. tecnología de asistencia o aumentativa • Si surgen problemas de comportamiento en la escuela, la escuela debe completar un análisis de comportamiento funcional (FBA) para informar un comportamiento plan de intervención (BIP) •</li> </ul> <p>Planificación de transición posterior a la escuela secundaria • Para inquietudes de comportamiento: derivación a un psicólogo infantil para evaluación; terapia ABA; capacitación en manejo de padres (PMT) • Para inquietudes sociales/emocionales: derivación a un psicólogo infantil para evaluación, con especial atención a la ansiedad, especialmente al entrar a la escuela; terapia de conducta familiar/terapia de exposición; PMT</p>
Endocrinología	<p>En riesgo de: retraso del crecimiento, baja estatura, deficiencia de la hormona del crecimiento, hipoglucemia, pubertad retrasada o precoz.</p> <p>En el momento</p> <p>del diagnóstico: • Referir al endocrinólogo.</p> <p>Como recién nacido si la hipoglucemia es un problema</p> <p>Entre los 2 y 3 años para seguimiento del crecimiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obtenga TSH, T4 libre, IGF-1 e IGF BP3 para detectar deficiencias de tiroides y GH. • Evaluación nutricional que incluye mediciones de concentración y crecimiento de 25-hidroxivitamina D.</li> </ul> <p>Manejo continuo: • Monitorear el crecimiento y derivar al endocrinólogo en caso de aceleración o desaceleración significativa de la velocidad de crecimiento. • Los estudios de estimulación de GH deben ser considerados y dirigidos por el endocrinólogo en todos los pacientes. • Monitorear los signos de pubertad precoz o retrasada. • Reemplazo de vitamina D3 600–1000 unidades. para pacientes con deficiencia de vitamina D (25 OH Vit D &lt;20 pg/mL)</p>
Gastroenterología	<p>En riesgo de: retraso del crecimiento debido a dificultades para alimentarse y/o tragar, estenosis pilórica, reflujo gastroesofágico y aumento del metabolismo en reposo, estreñimiento</p> <p>En el momento</p> <p>del diagnóstico: • Mediciones de crecimiento (usando tablas de crecimiento específicas del síndrome y tablas generales de peso versus longitud para detectar fallas en el crecimiento). prosperar)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consulte al gastroenterólogo por dificultades de alimentación, reflujo gastroesofágico, retraso del crecimiento, vómitos y estreñimiento. • Evaluación nutricional por parte de un dietista. • Por dificultades de alimentación: remita para terapia de alimentación. Consulte con un otorrinolaringólogo para evaluar las dificultades de succión y deglución, considere estudios de deglución y HONORARIOS. (endoscopia flexible) y evaluar el riesgo de complicaciones respiratorias (es decir, neumonía por aspiración)</li> <li>Evalúe si hay reflujo gastroesofágico según lo recomendado por el gastroenterólogo • Si hay reflujo gastroesofágico presente: Considere medidas conservadoras como ajustes en la dieta Considere un tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones o un medicamento procinético Considere la alimentación por sonda nasogástrica o de gastrostomía Considere funduplicatura o yeyunostomía • Evalúe si hay estenosis pilórica por vómitos en 2 a 4 meses de edad Manejo continuo: •</li> </ul> <p>Seguimiento regular para evaluar el crecimiento, el peso y la nutrición • Evaluación y tratamiento por parte de un dietista en caso de retraso del crecimiento o dificultades de alimentación • Terapia de alimentación para las dificultades de alimentación persistentes para estimular la alimentación oral • Evaluación de aparición tardía reflujo gastroesofágico • Considere complicaciones neurológicas (es decir, malformación de Chiari) con vómitos progresivos</p>
Respiratorio/ Otorrinolaringología	<p>En riesgo de: anomalías estructurales de las vías respiratorias superiores e inferiores, infecciones frecuentes, apnea central y obstructiva, enfermedades cardiopulmonares. enfermedad</p> <p>En el momento del diagnóstico: • Evaluación de problemas comunes de las vías respiratorias.</p> <p>Gestión continua: • Evaluación y tratamiento según sea necesario</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estudio del sueño en personas mayores con síntomas sugestivos de apnea obstructiva</li> </ul>

(Continúa)

TABLA 1 (Continuación)

Especialidad clínica	Recomendaciones
Dental	<p>En riesgo de: Retraso en la erupción dental, maloclusión, mordida cruzada, bruxismo y erosión del esmalte.</p> <p>En el momento del diagnóstico: • Una evaluación dental exhaustiva con un dentista pediátrico o general.</p> <p>Manejo continuo: • Higiene dental adecuada y regular. • Considere fluoruro adicional para disminuir la caries.</p> <p>• Cuidados restaurativos</p> <p>• Tratamiento de ortodoncia según sea necesario</p> <p>• Se puede considerar la posibilidad de utilizar un protector bucal personalizado para tratar el bruxismo.</p>
musculoesquelético	<p>En riesgo de: astrágalo vertical, pectus, displasia/subluxación de cadera, tendones tensos del talón, contracturas de hombro y codo, desviación cubital de las muñecas, escoliosis, osteopenia/osteoporosis y debilidad</p> <p>En el momento del diagnóstico: •</p> <p>Remisión a un ortopedista pediátrico • Remisión a fisioterapeuta</p> <p>Manejo continuo: • Controle la escoliosis mediante la prueba de flexión hacia adelante de Adam al menos una vez al año • Radiografías según los hallazgos clínicos (p. ej., síntomas (preocupante para escoliosis, astrágalo vertical, displasia de cadera) • Tratamientos estándar por parte de ortopédicos/fisioterapeutas basados en hallazgos clínicos (p. ej., aparatos ortopédicos, cirugía, aparatos ortopédicos) • Fomentar el entrenamiento de fuerza y la actividad física • Absorciometría de rayos X de energía dual en individuos con antecedentes de fractura • Imágenes por resonancia magnética de toda la columna vertebral para escoliosis rápidamente progresiva, deformidad de nueva aparición en el pie o antes de procedimiento quirúrgico espinal</p>
genitourinario	<p>En riesgo de: Criptorquidia o anomalías labiales, malformación renal, reflujo vesicoureteral, hernia inguinal, células de transición</p> <p>Carcinoma de vejiga que comienza en la adolescencia.</p> <p>Al diagnóstico: •</p> <p>Examen físico detallado • Ultrasonido renal</p> <p>Manejo continuo: • Remisión a urología y seguimiento con urología, según sea necesario • A partir de los 10 años, análisis de orina anual para detectar hematuria asociada con cáncer de vejiga</p>
Oftalmología	<p>En riesgo de: ambliopía, ptosis, nistagmo, error refractivo, estrabismo, hipoplasia del nervio óptico, atrofia óptica, discapacidad visual cortical y retraso en la maduración visual, queratocono.</p> <p>En el momento del diagnóstico: • Examen de la vista realizado por un oftalmólogo pediátrico al nacer o en la primera infancia • Intervención según corresponda</p> <p>Manejo continuo: • Examen de la vista a los 6 meses y seguimiento cada 6 meses durante los primeros 2 años; luego, anualmente a partir de entonces • Terapia visual de apoyo y evaluación funcional mediante programas de intervención temprana y recursos visuales para problemas de visión y percepción anormal de la profundidad •</p> <p>Con anomalías del nervio óptico, resonancia magnética cerebral para detectar malformaciones</p>
Oncología	<p>En riesgo de: Tumores benignos, rhabdomyosarcoma embrionario, carcinoma de vejiga, neuroblastoma</p> <p>En el momento del diagnóstico: • Si tiene menos de 10 años; Ecografía abdominal y pélvica</p> <p>Manejo continuo: • Repetir la ecografía abdominal y pélvica cada 3 meses hasta los 8-10 años. • Análisis de orina anual a partir de los 10 años. Derivar para evaluación de carcinoma de vejiga en casos de hematuria persistente • Investigación de síntomas inexplicables de malignidad subyacente</p>
Dermatología	<p>En riesgo de: Papilomas, queratodermia palmoplantar, acantosis nigricans</p> <p>En el momento del diagnóstico: • Derivación a un dermatólogo pediátrico según sea necesario</p> <p>Manejo continuo: • Monitoree el desarrollo de papilomas. Puede retirarse si es sintomático • Vigilar la queratodermia palmoplantar; puede necesitar tratamiento tópico • Recomendar protección solar y precauciones para evitar el sobrecalentamiento</p>
Edad adulta	<p>Manejo continuo: • Seguimiento cardiológico, la frecuencia depende de diagnósticos previos • Evaluación/manejo de los síntomas de reflujo • Resonancia magnética cerebral si hay síntomas de Chiari I</p>

(Continúa)

TABLA 1 (Continuación)

Especialidad clínica	Recomendaciones
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitoreo de la densidad ósea •</li> <li>Limpiezas dentales periódicas: considere cada 3 meses en lugar de 6 meses • Tratamiento ortopédico para maximizar la movilidad y la función • Exámenes oculares/de la vista periódicos • Evaluación periódica de la salud mental • Planificación de la atención futura</li> </ul>

TABLA 2 Diagnóstico diferencial del síndrome de Costello

Síndrome	Funciones comunes con CS	Diferencias con CS
síndrome de noona	Hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, ptosis, baja estatura, macrocefalia relativa, EVP, MCH, TEA, hipotonía, algunos con retraso neurocognitivo.	Rasgos faciales menos toscos, menor incidencia de problemas graves de alimentación, menos rasgos cutáneos, menor incidencia de retraso neurocognitivo.
Síndrome cardiofaciocutáneo	Hipertelorismo, palpebral inclinado hacia abajo, fisuras, pelo rizado, puente nasal ancho, pliegues epicánticos, EVP, MCH, deformidad pectus, baja estatura, dificultades alimentarias, hipotonía, retraso neurocognitivo.	Rasgos faciales menos toscos, mayor incidencia de retraso neurocognitivo, convulsiones, formación progresiva de lunares, queratosis pilar, ueritema ofryogenes,
Síndrome de Noonan con múltiples lentigenos (antes síndrome de LEOPARD)	Talla baja, hipertelorismo, EVP, MCH, anomalías de la conducción, hipotonía, algunos con retraso cognitivo.	Múltiples pecas en la piel, frecuentes. sordera neurosensorial, anomalías de la conducción.
Síndrome de Noonan con cabello anágeno suelto	Facies triangular, macrocefalia, hipertelorismo, frente alta, cabello escaso y fino, baja estatura, eczema, piel seca, hiperpigmentación, hipotonía.	Después de la infancia, los rasgos faciales son menos toscos, Displasia de la válvula mitral.
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Macrosomía al nacer, rasgos faciales toscos, hipoglucemia neonatal, MCH, visceromegalia, hipotonía, tumores embrionarios.	Arrugas/hoyos en las orejas, macroglosia, onfalocele, anomalías renales, hemihiperplasia.
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	Macrosomía, rasgos faciales toscos, visceromegalia, retraso en el desarrollo.	Macroglosia, anomalías renales, labio hendido, polidactilia.
síndrome de williams	Rasgos faciales toscos, labios carnosos con boca grande, piel suave, laxitud ligamentosa, hipotonía, dificultades para alimentarse.	Arteriopatía por elastina, estenosis pulmonar periférica, estenosis aórtica supraaórtica, características únicas de personalidad, hipercalcemia.
Trastornos de almacenamiento lisosomal	Rasgos faciales toscos, hipotonía.	No tiene bioquímicos en suero y orina. perfil.

de las mutaciones del gen HRAS que causan CS implican el aminoácido glicina en Posición 12 o 13 en HRAS (Sol-Church & Gripp, 2009). glicina 12 y 13 son importantes para la unión de GTP, lo que afecta la activación de la cascada de señalización RAS/MAPK (van Steensel et al., 2006). Aproximadamente el 80% de las mutaciones resultan en un cambio de sentido erróneo de p.G12S y como resultado Como resultado, esta mutación está asociada con el fenotipo CS clásico. (Figura 1). p.G12A es la segunda mutación sin sentido más común reportado en CS. Esta mutación puede tener una tasa más alta de malignidad y los individuos pueden tener un fenotipo más grave (Figura 2). A Se ha informado fenotipo neonatal grave con p.G12D, p.G12C, y mutaciones sin sentido p.G12E que provocan miocardiopatía grave, derrame pleural y pericárdico y anomalías pulmonares (Kerr et al., 2006; Lo et al., 2008; Weaver et al., 2014). El sentido erróneo p.G12V La mutación se asocia con miocardiopatía grave y taquicardia.

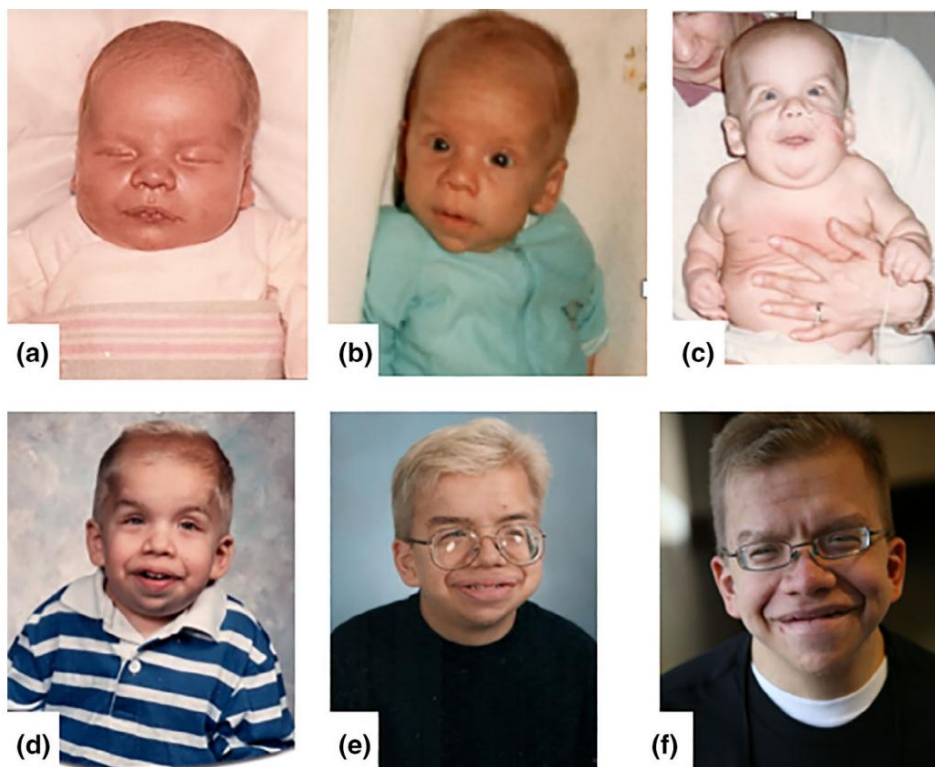
así como dificultad respiratoria que resulta en una muerte prematura (Aoki et al., 2005; Quezada y Gripp, 2007; Sol-Church y Gripp, 2009). Detallado estudios funcionales basados en un paciente inusual con una fenemia no letal. notipo debido a una mutación c.35\_36GC>TG (p.G12V) demostró el efecto del empalme alternativo en la presentación fenotípica (Hartung et al., 2017). La mutación p.G13C puede estar asociada con una enfermedad más leve. fenotipo caracterizado por estatura más alta, ausencia de desviación cubital de la muñeca. ción y un menor riesgo de tumores malignos o papilomas (Figura 2; Sol-Church & Gripp, 2009; Gripp et al., 2011).

Entre las mutaciones menos comunes, HRAS p.E63\_D69dup causa un fenotipo atenuado con discapacidad intelectual más leve, menos problemas de alimentación y un menor riesgo de tumores (Lorenz et al., 2013; Xu, Wang, Lin y Yu, 2015). Los rasgos faciales tienden a ser menos toscos en personas con las mutaciones sin sentido HRAS más raras p.T58I, p.K117R, p.A146V y

TABLA 3 Correlaciones genotipo-fenotipo en el síndrome de Costello

mutación HRAS	Fenotipo clínico
p.G12S	Características clásicas de CS
p.G12C	Fenotipo neonatal grave: miocardiopatía grave, derrame pleural y pericárdico y anomalías pulmonares
Sr. G12D	Fenotipo neonatal grave: miocardiopatía grave, derrame pleural y pericárdico y anomalías pulmonares
p.G12A	Mayor tasa de malignidad
p.G12V	Miocardiopatía y taquicardia graves, así como dificultad respiratoria; típicamente letal
p.G13C	Síntomas más leves con menor riesgo de tumores malignos o papilomas, estatura más alta y ausencia de la desviación cubital clásica de la muñeca CS
p.Q22K	Características clásicas del SC más miopatía congénita
p.T58I	Los rasgos faciales tienden a ser menos toscos.
p.G60D	Fenotipo más leve: informado con transmisión materna
p.G60V	Sólo se informó un caso: muerte infantil
p.E63K	Características clásicas del SC más miopatía congénita
p.E63_D69dup	Síntomas más leves: discapacidad intelectual más leve, menos problemas de alimentación y menor riesgo de tumores
p.K117R	Los rasgos faciales tienden a ser menos toscos.
p.A146P	Los rasgos faciales tienden a ser menos toscos.
p.A146T	Síntomas más leves: afectación menor de la piel y las articulaciones y restricción del crecimiento más leve. Microcefalia y escasa. También se reportan cabello fino.
p.A146V	Los rasgos faciales tienden a ser menos toscos.

FIGURA 1 Imágenes de un individuo masculino con el más común heterocigoto HRAS p.G12S sin sentido mutación. Las imágenes demuestran la evolución de sus rasgos. Representa la evolución de sus rasgos desde el nacimiento (a), hasta los 5 meses de edad (b), un año y medio de edad (c), cuatro años y medio de edad (d), 15 años de edad (e), y 23 años de edad (f) [La figura en color se puede ver en [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]



p.A146P (Chiu et al., 2016; Gripp et al., 2008; Kerr et al., 2006). HRAS p.A146T se ha asociado con una presentación más leve que resulta en afectación menor de la piel y las articulaciones y restricción más leve del crecimiento. HRAS p.G60D se asocia con un fenotipo general más leve y parental transmisión (Gripp et al., 2015), mientras que el único individuo informó con HRAS p.G60V murieron en la infancia (Gripp et al., 2017).

#### 4 | HALLAZGOS PRENATALES

Se debe considerar un diagnóstico prenatal de SC en fetos con aumento de la translucencia nucal (incluido higroma quístico), poli-Hidramnios, desviación cubital de las muñecas, miocardiopatía hipertrófica, or fetal tachycardia (Lin et al., 2009; Quezada & Gripp, 2007;



FIGURA 2 Imágenes de individuos con mutaciones sin sentido en HRAS más raras.

(a) Un niño de 3 años con una mutación sin sentido heterocigótica HRAS p.F156L. (b) Una niña de 3 años con una mutación sin sentido heterocigótica HRAS p.Q22K. (c) Un niño de tres años y medio con una mutación sin sentido heterocigótica HRAS p.G12A. (d) Una niña de cinco años y medio con una mutación sin sentido heterocigótica HRAS p.G12C. (e) Una niña de 6 años con una mutación sin sentido heterocigótica HRAS p.G13C. (F)

Un hombre de 26 años con una mutación sin sentido heterocigótica HRAS p.G13D [La figura en color se puede ver en [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

Smith, Podraza y Proud, 2009; Van den Bosch et al., 2002). Escuela politécnica- El hidramnios está presente en más del 70% y puede estar relacionado con una reducción de deglución fetal (Lin et al., 2009; Myers et al., 2014; Smith et al., 2009; Van den Bosch et al., 2002). Los fetos con CS tienden a ser grandes durante la gestación. edad funcional que contrasta la falta de crecimiento y los retrasos en el crecimiento observados postnatalmente (Lin et al., 2009; Quezada & Gripp, 2007; Smith et al., 2009; Van den Bosch et al., 2002). La taquiarritmia fetal es bastante específica de la CS (Myers et al., 2014). El trabajo de parto prematuro es común, al igual que la necesidad de un parto temprano. parto debido a complicaciones por crecimiento excesivo del feto, polihidramnios o fetal distress (Lin et al., 2009; Piccione et al., 2009; Smith et al., 2009). Los hallazgos ecográficos pueden incluir macrocefalia, ventriculomegalia, huesos largos envejecidos y pielectasia. Muchas características fetales y prenatales. Los hallazgos ecográficos se superponen con CFC o NS, lo que enfatiza la importancia de pruebas moleculares.

## 5 | ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares están presentes en el 85% de las personas, incluidas la miocardiopatía hipertrófica (MCH), los defectos cardíacos congénitos (CHD), las arritmias y/o la hipertensión. La enfermedad cardiovascular es el principal factor que contribuye a la morbilidad y la mortalidad en los primeros años de vida (Gelb, Roberts y Tartaglia, 2015; Lin et al., 2011). La MCH ocurre en ~60% y representa el 75% de la patología cardiovascular (Lin et al., 2011). La hipertrofia puede ser asimétrica/septal o concéntrica, con ventrículo izquierdo o

afectación biventricular (Lin et al., 2011). El curso clínico varía de desde una rara forma letal neonatal grave hasta la típica forma leve a moderada de MCH observado en la mayoría (Burkitt-Wright et al., 2012; Lorenz et al., 2012). Si bien aún no se han recopilado datos sobre la historia natural a largo plazo, el seguimiento de 146 pacientes con edades comprendidas entre 1 mes y 40 años (con sólo 13 individuos mayores de 18 años) indica que muchos padecían enfermedades crónicas o crónicas. hipertrofia progresiva (37%), una cuarta parte tenía enfermedad estable y una fracción (14%) tuvo mejoría o incluso resolución (Lin et al., 2011).

Se identifica una enfermedad coronaria en el 45% de los individuos (Lin et al., 2011). Pul- La estenosis de la válvula monarca (EVP) es la enfermedad coronaria más frecuente (15-20%) y puede estar acompañada de enfermedad pulmonar subvalvular y supraválvular. estenosis y ventrículo derecho bicameral. En la mayoría de los pacientes con PVS, la obstrucción leve a moderada no requiere intervención. La comunicación interauricular (CIA) es poco común (5 a 7%). Otros poco frecuentes Los defectos incluyen comunicación interventricular, anomalías de la válvula mitral, engrosamiento o estenosis aórtica, válvula aórtica bicúspide, coartación de la aorta, el conducto arterioso persistente y la dilatación de la raíz aórtica. coro- Se han informado anomalías de las arterias narias en muestras de autopsia, aterizado como enfermedad coronaria prematura y enfermedad fibromuscular coronaria. displasia (Kerr et al., 2006; Lin et al., 2011).

Las arritmias auriculares son muy comunes en el SC, se observan en más del 50% y típicamente se caracterizan como taquicardias auriculares sin reentrada (NRAT, por sus siglas en inglés). taquicardia auricular ectópica, taquicardia auricular multifocal o caótica (Levin et al., 2018; Lin et al., 2011). Las taquicardias auriculares sin reentrada suelen ser se diagnostican en el primer año de vida y se encuentran estables o se resuelven en un 70%.

Se han notificado arritmias auriculares de aparición tardía, concretamente fibrilación auricular y aleteo, mientras que las arritmias ventriculares parecen ser raras.

Debido a la alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares, está indicada la consulta urgente de cardiología pediátrica tras el diagnóstico de CS. La evaluación incluye ecocardiografía (ECHO), electrocardiografía (ECG) y telemetría continua o monitorización Holter. HCM

y los NRAT son más propensos a presentarse en la infancia, por lo que la vigilancia frecuente

La lanza en los primeros 2 años de vida es apropiada. Reevaluación temprana

La infancia está dictada por anomalías, con intervalos determinados.

por edad en ausencia de enfermedad cardiovascular (Tabla 1). Tratar-

El tratamiento de la MCH incluye terapias médicas para reducir la frecuencia cardíaca y la obstrucción del flujo de salida según las pautas publicadas (Gersh et al., 2011). La obstrucción grave del flujo de salida se ha tratado con septal.

mictomía. Tratamiento antiarrítmico convencional de NRAT

por un electrofisiólogo pediátrico es eficaz en la mayoría de los pacientes.

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

Kertész, Friedman y Fenrich, 2004). La corrección quirúrgica de las enfermedades del corazón es rara vez es necesario. Poco se sabe acerca de si la HCM y otros

La enfermedad miocárdica puede desarrollarse a edades más avanzadas. todos los individuos con CS, incluso aquellos que han tenido ECHO normal previo o se han sometido

reparación quirúrgica de la cardiopatía coronaria en niños pequeños, deben someterse a cuidados periódicos.

Reevaluación diacética por un cardiólogo. Hipertensión (Estep et al.,

2006; Lin et al., 2011) y la muerte súbita (presuntamente cardíaca) no es

poco común (Lin et al., 2011). Dado el riesgo de anomalías cardiovasculares adquiridas y

progresivas, la detección de MCH con

La ecografía y el ECG, la enfermedad coronaria temprana, la lipodopatía y la hipertensión están justificadas durante toda la vida (Gersh et al., 2011). Corto y

Los resultados a largo plazo de la cirugía en CS no se describen, pero son más altos.

Se debe considerar la mortalidad quirúrgica relacionada con comorbilidades.

## 6 | HALLAZGOS NEUROLÓGICOS

Los hallazgos neurológicos son comunes e incluyen estructurales y funcionales.

anormalidades. Los hallazgos estructurales del sistema nervioso central incluyen

o macrocefalia relativa, dilatación ventricular, apiñamiento en la parte posterior

fosa que puede ser lo suficientemente grave como para cumplir los criterios de malformación de Chiari 1.

rara vez malformación de Dandy-Walker (Delrue, Chateil, Arveiler y

Lacombe, 2003; Gripp, Hopkins, Doyle y Dobyns, 2010; Gripp y Lin,

2006; Gripp y Lin, 2012). Si bien estos hallazgos pueden estar presentes en las primeras etapas

desde la infancia pueden progresar. El apiñamiento en la fosa posterior es al menos parcialmente

potencialmente atribuible a hipoplasia de la fosa posterior ósea a pesar de la normalidad

volumen cerebral (Calandrelli et al., 2015). Una combinación de típica infantil.

crecimiento cerebral y posiblemente un crecimiento excesivo impulsado por la mutación HRAS con

La disminución del tamaño de la fosa cerebelosa y la alteración de la forma craneal predisponen a

Hernia amigdalina cerebelosa que, cuando es grave, se presenta como una malformación de

Chiari 1 (Calandrelli et al., 2015; Paquin, Hordo, Kaplan y Miller, 2009). Apiñamiento en la fosa

posterior y hernia amigdalina cerebelosa.

La circulación a través del agujero magno puede impedir que el líquido cefalorraquídeo

flujos, lo que contribuye al agrandamiento de los ventrículos y a la formación de siringomielia.

La siringomielia puede provocar síntomas del sistema nervioso periférico como

como debilidad, dolor o sensación anormal. El cable atado es más cómodo.

mon que lo reflejado en la literatura y debe sospecharse en todos

individuos (Gripp et al., 2010). Actualmente no está claro si la malformación progresiva de Chiari

I, la siringomielia o la médula anclada y su neurosis

consecuencias lógicas contribuyen al desarrollo de la escoliosis, el desarrollo

displasia omplemental de cadera, tendones calcáneos tensos y mano o pie

anomalías posicionales. Las convulsiones ocurren con mayor incidencia (Kerr

et al., 2006) y son tratados como en la población general. Ningún particular

Predomina el tipo o la edad de aparición de las convulsiones. Debido al riesgo de hipo

hipoglucemia insulínica en bebés pequeños (Gripp et al., 2015) o hipoglucemia relacionada

con la deficiencia de la hormona del crecimiento en personas mayores (Gripp, Scott Jr., Nicholson

y Figueroa, 2000), convulsiones de nueva aparición

debe provocar una evaluación de hipoglucemia.

El manejo neurológico en el SC es de por vida y la derivación a Neurología es importante

en el momento del diagnóstico (Tabla 1). Los exámenes clínicos en serie deben centrarse

sobre anomalías de la marcha, incluido caminar de puntillas, reflejos tendinosos y otros

signos de enfermedad del cordón umbilical de progresión lenta. Cuando la malformación de Chiari I o

Si la siringomielia es sintomática o muestra progresión significativa en los estudios de imagen,

está indicada la consulta neuroquirúrgica. Esto a menudo conduce a

descompresión de la fosa posterior y, a veces, repetición de la descompresión (Gripp et al.,

2010). Para inquietudes sobre el cordón anclado, imágenes de la parte inferior de la columna

está indicado en el momento del diagnóstico o al año de edad. Porque el cable atado puede

ser difícil de identificar con certeza en los estudios de imagen, un índice alto

debe permanecer la sospecha y los individuos sintomáticos deben ser

reimaginado. Los datos preliminares sugieren que muchos individuos con CS pueden tener seis

vértebras lumbares y, por lo tanto, es importante contar las

nivel vertebral desde la columna cervical hacia abajo para determinar adecuadamente

el nivel del cono.

## 7 | FUNCIÓN NEUROCOGNITIVA

La discapacidad intelectual ocurre en ~80% de las personas con CS (Axelrad

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

mayoría se encuentra en el rango de leve a moderado,

aproximadamente uno de cada cinco muestra un deterioro más grave y uno de cada cinco

10 que muestra un rendimiento promedio bajo a promedio. fluido no verbal

El razonamiento es una fortaleza relativa, ya que alrededor del 20% de los individuos caen

en el rango promedio bajo, mientras que el razonamiento verbal y visual-espacial

Las habilidades son áreas de relativa debilidad. La evidencia preliminar sugiere que los individuos

con la mutación sin sentido p.G13C tienen un mejor funcionamiento cognitivo y adaptativo

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

La mayoría de las personas con CS muestran retraso en el habla/lenguaje, con

Las primeras palabras generalmente ocurren entre el primer y segundo año.

de la vida (Gripp, Stabley, et al., 2011). El inicio del habla suele coincidir

con resolución de problemas de alimentación temprana y tolerancia a la administración oral.

feeds (Gripp y Lin, 2012). El deterioro del habla/motor persiste (White et al., 2005), aunque la

mayoría de las personas son capaces de hablar con oraciones completas en la edad adulta

(Hopkins et al., 2010) y algunas personas aprenden con éxito el lenguaje de señas (White et al.,

2005). ). Las evaluaciones estandarizadas revelan habilidades lingüísticas generales

en el rango de discapacidad leve a moderada (Axelrad et al., 2009;

Schwartz et al., 2013), aunque la comprensión funcional del lenguaje

puede ser mejor en entornos familiares. El lenguaje expresivo es

típicamente peor que la comprensión del lenguaje, probablemente debido al habla y/o dificultades de articulación. El desarrollo del vocabulario puede acelerarse. desaparecer ligeramente en la adolescencia o en la edad adulta temprana.

La evaluación neuropsicológica de la atención es un desafío, como par- Los participantes han tenido dificultades para comprender las instrucciones de las tareas. Padre El informe indica problemas de atención en aproximadamente un tercio de las personas con CS (Alfieri et al., 2014), aunque la atención probablemente sea compleja. medir con el desarrollo general. La memoria verbal es generalmente en el rango de discapacidad leve a moderada (Axelrad et al., 2009; Dileone et al., 2010; Schwartz et al., 2013). En cambio, verbales La memoria de reconocimiento parece estar en gran medida a salvo, cayendo en el promedio bajo. al rango promedio (Schwartz et al., 2013). Memoria para información narrativa. La información está mejor desarrollada que la memoria para información menos estructurada. ción, como listas de palabras. La memoria visoespacial varía de leve a discapacidad severa (Axelrad et al., 2009; Axelrad, Nicholson, Stabley, Sol-Iglesia y Gripp, 2007; Dileone et al., 2010). Habilidades visomotoras parece ser una debilidad relativa. Los déficits de motricidad fina caracterizan la mayoría de los individuos y se ven agravados por anomalías posicionales de las manos. y limitaciones de movimiento.

Las habilidades académicas generalmente se encuentran en el nivel inicial de la escuela primaria. Según las pruebas estandarizadas, la mayoría de las personas alcanzan conocimientos básicos de palabras. Habilidades de lectura y ortografía entre jardín de infantes y segundo grado. nivel, mientras que unos pocos progresan al nivel de 4° a 6° grado. Cálculo matemático Las habilidades generalmente se encuentran en el nivel de jardín de infantes a tercer grado. Leyendo com- Las habilidades de comprensión y resolución de problemas de matemáticas aplicadas tienden a ser menos bien desarrollado (Schwartz et al., 2013).

El comportamiento adaptativo es generalmente proporcional a la capacidad intelectual. marcha. Las habilidades sociales tienden a desarrollarse mejor, mientras que las prácticas Las habilidades básicas para la vida diaria tienden a ser más débiles, en parte debido a enfermedades ortopédicas. capacidad. Las mujeres tienden a tener mejores habilidades sociales y de comunicación, y habilidades para la vida diaria moderadamente mejores. La mayoría de las personas con CS Alcanzar un grado limitado de independencia en la edad adulta, pudiendo alimentarse, limpiarse y vestirse con mínima ayuda (White et al., 2005), y más de la mitad puede realizar búsquedas en Internet por su cuenta; sin embargo, la mayoría no puede completar tareas más complejas como administrar dinero (Hopkins et al., 2010).

La mayoría de las personas con CS requieren programación especializada en escuela, generalmente en una colocación de habilidades para la vida (Tabla 1). Niños en los EE.UU. Se debe impartir un Plan Educativo Integral Individualizado. El aprendizaje puede facilitarse incorporando contenido en for- Los cuestionarios y los conocimientos se pueden evaluar mejor utilizando formatos de opción múltiple, que se prefieren a preguntas más abiertas. Niños debe ser remitido para una evaluación del habla/lenguaje para hacer recomendaciones. recomendaciones para terapia del habla y para evaluación de tecnología de asistencia. ción para determinar si un dispositivo de comunicación de asistencia podría resultar útil. Uso de un dispositivo de asistencia de comunicación o imagen. El sistema de comunicación de intercambio ayuda a los niños con el desarrollo. las discapacidades se comunican (Ganz, Davis, Lund, Goodwyn y Simpson, 2012). A los niños con problemas más graves del habla se les puede enseñar a señas idioma. Para los déficits motores, los individuos deben ser remitidos para atención ocupacional. terapia pacional y física y, en la escuela, orientación y movilización. También se debe completar la evaluación de la calidad.

## 8 | SOCIAL, EMOCIONAL Y FUNCIÓN CONDUCTA

Se ha descrito que los bebés y niños pequeños con CS son característicamente retraído, irritable e hipersensible al tacto, lo que puede estar asociado ciado con alimentación subyacente y complicaciones médicas (Galéra et al., 2006; Gripp y otros, 2010; Kawame et al., 2003). Dificultades en la alimentación temprana Tanto las dificultades como la irritabilidad disminuyen con el tiempo (White et al., 2005). Muchos niños menores de 4 años también muestran síntomas elevados del trastorno del espectro autista (Adviento et al., 2014), aunque es No está claro si los niños mayores pueden surgir de una presentación similar al autismo (Schwartz et al., 2017; Young, Perati, Weiss y Rauen, 2018). En En la niñez y la adolescencia avanzadas, las habilidades sociales emergen como un elemento relativo. fuerza, especialmente entre las mujeres. Los individuos tienen una persona distinta. Perfil de personalidad a medida que envejecen, incluida la amabilidad y el sentido del humor. (Bizaoui, Gage, Brar, Rauen y Weiss, 2018) y a menudo se describen como sociable y amigable (Gripp & Lin, 2012).

Las personas con CS experimentan tasas elevadas de internalización problemas, incluida la ansiedad por separación y la ansiedad escolar (Axelrad et al., 2011; Galéra et al., 2006; Kawame et al., 2003). Estos síntomas Los tumores tienden a ser más prevalentes en hombres y personas con niveles cognitivos más bajos. capacidad nitiva, lo que sugiere que encuentran la escuela estresante. Ansiedad debe evaluarse en niños en edad escolar. Los niños pueden responder bien a la intervención familiar para la ansiedad con énfasis en terapia de exposición. Los padres también pueden beneficiarse del apoyo, ya que tener un Un niño médicamente complejo puede ser estresante.

Aproximadamente la mitad de las personas muestran problemas leves de conducta, como rabietas y desobediencia (Axelrad et al., 2009), aunque En comparación con las muestras normativas, se detectan relativamente pocos problemas de conducta. informado (Alfieri et al., 2014; Axelrad, Glidden, Nicholson y Gripp, 2004). En adultos con CS, los padres informaron que la calidad de vida está inversamente relacionada a cuestiones médicas (Hopkins et al., 2010).

## 9 | HALLAZGOS ENDOCRINOLÓGICOS

Las endocrinopatías comunes en el SC incluyen hiperinsulinismo neonatal, hipoglucemia, deficiencia de la hormona del crecimiento (GH) y problemas con pubertad. Los recién nacidos y los lactantes tienen un alto riesgo de sufrir hipoglucemia y deben ser examinados inmediatamente después del nacimiento y durante la medicación continua. Atención calórica en el primer año. Los niveles de azúcar en sangre inferiores a 70 mg/dL deben abordarse de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Endocrina Pediátrica. daciones (Thornton et al., 2015) y azúcar en sangre igual o menor que 50 mg/dL debe tener una muestra diagnóstica (glucosa, GH, insulina, cortisol, beta-hidroxiacetato) obtenidos en ese momento para definir el etiología de la hipoglucemia para guiar el tratamiento. Hiperinsulinismo neonatal (Alexander et al., 2005; Sheffield et al., 2015), deficiencia de GH (Gregersen y Vijoen, 2004; Stein, Legault, Daneman, Weksberg y Hamilton, 2004), y el síndrome de dumping tardío debido a gastrostomía y La funduplicatura puede causar o contribuir a la hipoglucemia (Calabria, Gallagher, Simmons, Blinman y De León, 2011) y cada uno requiere Manejo médico específico. Los bebés o los individuos jóvenes a menudo pre- enviado con glucosa sérica baja debido a deficiencia de GH y los síntomas pueden

incluyen síncope o convulsiones. La incidencia de deficiencia de GH, definida por un resultado anormal de la prueba de estimulación de la hormona del crecimiento, puede llegar al 30% (Estep et al., 2006; Gripp et al., 2010; datos no publicados).

La pubertad retrasada o desregulada puede deberse a la relación entre las reservas de grasa corporal y el inicio del desarrollo puberal. individual- Los individuos con CS suelen tener una masa grasa corporal baja y una pubertad retrasada. (Blanco et al., 2005). Las pautas actuales de la sociedad endocrina pediátrica dictan afirmar que las mujeres sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios a los 14 años y los varones sin el desarrollo de características sexuales secundarias a los 15 años deben ser evaluados para detectar causas de hipogonadismo, como como deficiencia de gonadotropinas o insuficiencia gonadal. También se ha descrito la pubertad precoz (Kerr et al., 2006). Su etiología debe ser diferenciada. cado entre un aumento temprano en la señal central de la pubertad (gonadopatía temprana) aumento de tropina) o función autónoma de un esteroide sexual que produce gonadal u otro tumor. Se han producido diferentes tumores productores de hormonas, como el hiperinsulinismo focal (Dickson et al., 2004; Gripp et al., 2016) y el adenoma de paratiroides (Cakir, Arici, Tacoy y Karayalcin, 2004).

La evaluación de la deficiencia de GH incluye la medición de los niveles del factor de crecimiento insulínico (IGF) seguida de una prueba de estimulación de GH (Tabla 1). Una vez que se obtiene un diagnóstico de deficiencia de GH, pero antes del tratamiento. Se inicia el tratamiento con GH, se debe completar una evaluación cardíaca exhaustiva. Los pacientes deben ser monitoreados cada 6 meses durante el primer año de GH. sustituto para el desarrollo de miocardiopatía hipertrófica. individual- Los pacientes tratados con GH deben seguir las pautas existentes para la vigilancia del rabdomiosarcoma (Gripp et al., 2002), ya que la hormona del crecimiento es un mitógeno que puede afectar la tasa de crecimiento de las células neoplásicas. La meta del reemplazo de GH es la prevención de episodios de hipoglucemia y la aumento reportado anecdóticamente en el tono y la fuerza muscular, en lugar de mayor crecimiento en altura. No se dispone de datos de resultados obtenidos sistemáticamente. disponibles para documentar el beneficio del reemplazo de GH.

El tratamiento del hiperinsulinismo en los primeros años de vida puede incluir diazóxido con una estrecha vigilancia del estado cardíaco. Manejo adecuado para la pubertad. Los problemas mentales dependen de la altura y la edad ósea del paciente y del inicio. El reemplazo de esteroides sexuales puede posponerse para aumentar la altura final. Se debe investigar la densidad mineral ósea en pacientes con retraso pubertad y, si es bajo, puede tratarse con calcio, vitamina D, esteroides sexuales de reemplazo o bifosfonatos. Hace la hormona liberadora de gonadotropina Los especialistas pueden utilizarse para causas centrales de pubertad precoz y los tumores pueden requerir escisión.

## 10 | HALLAZGOS GASTROENTEROLOGICOS

Los problemas graves de alimentación y el retraso del crecimiento son casi universales en niños pequeños con CS. Las dificultades para alimentarse incluyen chupar y disfunción de la deglución, reflujo gastroesofágico severo y aversión oral. La disfunción de succión y deglución débil se origina en el feto. período y continúa hasta la niñez. Los factores contribuyentes son macroglosia e hipersensibilidad oral. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) con vómitos intensos, irritabilidad y alteraciones del sueño es una problema frecuente e incapacitante (Kawame et al., 2003; Leoni et al., 2016). La combinación de ERGE y dificultades para tragar contribuyen a falta de aumento de peso y complicaciones respiratorias como asfixia y

neumonía por aspiración. La aversión oral puede ser desencadenada por estímulos negativos como asfixia, vómitos, colocación de sonda nasogástrica y sensaciones.

lamentables dificultades de integración. Mal estado general con problemas cardíacos y Las manifestaciones pulmonares del CS, así como la hipotonía generalizada, pueden contribuyen a una ingesta oral deficiente (Digilio et al., 2008; Lo et al., 2008; Myers et al., 2014). La estenosis pilórica es relativamente común (5/58 en Gripp y otros, 2008; 1/3 en Digilio et al., 2008) y debe considerarse en lactantes de 2 a 4 meses con vómitos progresivos. Los individuos pueden presentar un trastorno de la motilidad gastrointestinal con pseudo-intestinal. obstrucción y estreñimiento crónico.

A pesar de una terapia extensa y alimentación suplementaria, los bebés pueden tienen una apariencia característica de desnutrición, que puede disfrazar la desnutrición. características dismórficas tintivas, eludiendo así el reconocimiento clínico de la syndrome (Chiu et al., 2016; Zampino et al., 2007). Generally, feeding dif- Las dificultades disminuyen con el tiempo y la mayoría de los niños toman alimentación oral entre edad de 2 a 4 años. Sorprendentemente, los primeros sabores aceptables suelen ser picantes y fuertes (Gripp y Lin, 2006). La mayoría de los adolescentes y adultos comen de forma independiente (Abe et al., 2012; Hopkins et al., 2009; White et al., 2005). En particular individuos con la mutación HRAS p.G13C, los problemas de alimentación pueden ser más leve y de duración limitada (Gripp, Stabley, et al., 2011).

El tratamiento de las dificultades alimentarias es complejo y requiere un equipo multidisciplinario compuesto por pediatra, gastroenterólogo, dietista y terapeuta de alimentación (Tabla 1). Las medidas conservadoras como la posición, la fórmula hipoalérgica o espesa, la dieta combinada y la alimentación frecuente o continua tienen un éxito limitado. Tratamiento con Los inhibidores de la bomba de protones pueden ser útiles. Los agentes procinéticos deben ser Se considera si se sospecha un trastorno de la motilidad gastrointestinal. Sin embargo, Estos medicamentos pueden tener efectos adversos importantes que pueden conducir a arritmia. Estudios de deglución, incluida endoscopia flexible, y estudios complementarios. Las imágenes gastrointestinales opcionales a menudo están indicadas en la evaluación y el tratamiento de la disfagia, el reflujo gastroesofágico y la enfermedad pulmonar. aspiración. La mayoría de los bebés requieren una sonda nasogástrica o una gastrostomía percutánea (Leoni et al., 2016). Colocación de gastroduodenal o Puede ser necesaria una sonda gastroyeyunal, yeyunostomía o funduplicatura. debido a reflujo severo o alteración de la motilidad gástrica (Lightdale & Gremse, 2013). La ERGE de inicio en la edad adulta puede estar relacionada con la malformación de Chiari (Hopkins et al., 2010; White et al., 2005). Debido a que el vómito es un síntoma reconocido de la malformación de Chiari, la ERGE en personas mayores también Amerita evaluación neurológica y posiblemente una resonancia magnética cerebral. Los individuos con CS tienen un mayor gasto energético en reposo (Leoni et al., 2016) medido por calorimetría indirecta, lo que probablemente refleja un aumento metabolismo basal celular y contribuye al fracaso del crecimiento a pesar ingesta calórica diaria normal a alta (Leoni et al., 2016). Se han publicado tablas de crecimiento normativas para personas con SC que reciben atención médica (Sammon et al., 2012).

## 11 | RESPIRATORIO Y HALLAZGOS OTOLARINGOLÓGICOS

Las comorbilidades pulmonares y de las vías respiratorias complejas están presentes en un número significativo. proporción importante de recién nacidos y lactantes con SC (Gómez-Ospina et al., 2016; Myers et al., 2014), y son más comunes y graves.

que en la población general, incluso teniendo en cuenta la prematuridad.

Anomalías de las vías respiratorias superiores e inferiores, así como anomalías de la

Se produce parénquima pulmonar como la enfermedad pulmonar crónica. En la infancia y primera infancia, tejido nasal redundante, macroglosia relativa,

laringomalacia, colapso de la pared hipofaríngea o vía aérea inespecífica

La obstrucción puede requerir una epiglotoplastia o la colocación de una traqueotomía.

Como anécdota, la producción de moco aumenta y puede agravar la respiración.

Problemas respiratorios debido a hipotonía y disfunción de la deglución que limitan la eliminación de moco de las vías respiratorias. La malformación de Chiari I puede provocar

disfagia y apnea central del sueño. Traqueobroncomalacia crónica

enfermedad pulmonar de la infancia y frecuentes infecciones del tracto respiratorio tienden

mejorar con el crecimiento y desarrollo relacionados con la edad. Otros problemas

pueden surgir, incluyendo hipertrofia adenoidea y amigdalina. papilo nasal-

mata son comunes en personas mayores y pueden requerir eliminación.

La apnea obstructiva o central del sueño (Della Marca et al., 2006), la lesión pulmonar parenquimatosa continua o la evolución de una enfermedad cardiopulmonar requieren un reconocimiento y tratamiento tempranos (Gómez-Ospina et al., 2016).

La evaluación y el manejo pulmonar son individualizados, pero

Las pruebas más comunes pueden incluir imágenes del tórax y de las vías respiratorias,

laringoscopia y broncoscopia flexible (dinámica) y rígida (estática), y poli-

somnografía (Tabla 1). Las imágenes de tórax y de las vías respiratorias pueden proporcionar una evaluación

evaluación del parénquima pulmonar y evaluar si hay estrechamiento de las vías respiratorias o traqueobroncomalacia. La endoscopia de las vías respiratorias confirmará la presencia.

o ausencia de una lesión fija específica de las vías respiratorias, como estenosis subglótica, o

un problema dinámico de las vías respiratorias superiores o inferiores, como las vías respiratorias. malacia. La polisomnografía evaluará el control de la respiración y el control.

Firme la presencia o ausencia de trastornos respiratorios durante el sueño. Adicional

Las imágenes pueden incluir una tomografía computarizada para proporcionar una evaluación más detallada.

ment del parénquima pulmonar y con contraste intravenoso, una más detallada

Evaluación del flujo sanguíneo pulmonar. Asistencia con el plan de anestesia.

La preparación es una función importante del neumólogo. Se prefiere un enfoque colaborativo y multidisciplinario que incluya la experiencia y

Habilidades de un neumólogo y otorrinolaringólogo. Evaluación de potencial

interacciones cardiopulmonares, particularmente en pacientes con enfermedades congénitas enfermedades cardíacas y garantizar una alimentación y nutrición seguras y eficaces.

El plan opcional puede requerir aportes de cardiología, gastroenterología,

logopedas y especialistas en nutrición.

## 12 | HALLAZGOS DENTALES Y ORALES

Los problemas dentales y bucales en la CS son quizás los más graves de todos.

RASopatías. Las personas con CS tienen hábitos orales que incluyen un segundo

Empuje excesivo de la lengua, postura de la boca abierta y dientes excesivos.

Rechinamiento/bruxismo, lo que resulta en una mordida abierta anterior con una posterior.

mordida cruzada (Goodwin et al., 2014). Los individuos tienen una incidencia significativamente mayor de maloclusión de Clase III (37%), por lo que el maxilar

El primer molar lary se coloca posteriormente al primer molar mandibular (Goodwin, Oberoi, et al., 2014). La mayoría tiene una estrecha y alta

paladar arqueado con engrosamiento del maxilar posterior y del

cresta alveolar mandibular anterior. La maloclusión y los problemas del paladar pueden

Contribuir a la apnea obstructiva del sueño. La hipertrofia gingival es com-

mon (Hart et al., 2002). La mayoría (93%) tiene retraso en el desarrollo dental.

con erupción tardía. Por lo general, no muestran aumento de apiñamiento dental, hipodoncia, dientes supernumerarios o morfología dental anormal. Rara vez se ha informado de microdoncia (Takahashi y Ohashi, 2013). Casi todos los individuos con CS tienen un defecto del esmalte.

Se caracteriza por lesiones focales y estriadas de color blanco desmineralizado.

debido al desgaste patológico debido a una mayor susceptibilidad a la abrasión y caries (Goodwin et al., 2014; Goodwin, Oberoi, et al., 2014).

El manejo médico incluye exámenes dentales periódicos con un criterio general.

o odontopediatra (Tabla 1). No es raro que las personas con CS requieran anestesia para las visitas al dentista. Se presta especial atención a la higiene bucal.

importante ya que la hiperplasia gingival dificulta la limpieza y

La hipoplasia del esmalte aumenta la susceptibilidad a la caries. Aumento de fluoruro

El tratamiento puede disminuir la caries. Para el bruxismo, un protector bucal personalizado

puede ser considerado. La orientación anticipatoria debería incluir la posibilidad de

edad del retraso en el desarrollo y la erupción de los dientes. Referencia temprana a un

Se recomienda el ortodoncista, especialmente para maloclusión Clase III.

## 13 | HALLAZGOS MUSCOESQUELÉTICOS

Los hallazgos musculoesqueléticos son comunes e incluyen escoliosis, tórax

anomalías, osteopenia/osteoporosis, displasia/subluxación de cadera, vértigo

astrágalo cal, tendones de Aquiles tensos, contracturas articulares grandes y pequeñas,

desviación cubital de las muñecas, hipotonía, laxitud articular y debilidad muscular (Detweiler, Thacker, Hopkins, Conway y Gripp, 2013; Reinker,

Stevenson y Tsung, 2011; Stevenson y Yang, 2011; Yassir, Grottkau y Goldberg, 2003). La

disminución de la densidad mineral ósea ha

Se ha informado en múltiples rasopatías y es común en CS.

(Detweiler et al., 2013; Leoni et al., 2014; Stevenson et al., 2011;

Blanco y otros, 2005). Puede haber osteopenia y los individuos pueden

ser sintomático (White et al., 2005). Sin embargo, el impacto resultante de las fracturas debidas a la osteoporosis en el SC no ha sido bien dilucidado.

La deficiencia de vitamina D se ha documentado en grupos europeos (Leoni et al., 2014).

Se ha informado escoliosis, así como cifosis, en 17 a 63% de los

individuos con SC (Detweiler et al., 2013; Reinker et al., 2011;

Stevenson y Yang, 2011; Yassir et al., 2003). La escoliosis puede ser grave

y progresista. Las anomalías del pectus son frecuentes (6 a 30%), pero rara vez requieren

intervención (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003). Puede observarse una inversión del

perfil sagital normal de la columna con lordosis torácica y cifosis lumbar (Detweiler et al., 2013).

La displasia de cadera afecta entre el 17% y el 45% y puede observarse temprano en la

infancia o durante la niñez y la adolescencia (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2013).

2003). Se plantea la hipótesis de que, al principio, la displasia de cadera suele ser bilateral.

y probablemente como resultado de hipotonía y laxitud ligamentosa. Displasia de cadera

puede identificarse en un examen de rutina y debe provocar una derivación a un ortopedista. La displasia tardía de cadera durante la infancia/adolescencia es

casi siempre unilateral y es un fenómeno poco comprendido en la CS (Detweiler et al., 2013).

Estos individuos pueden presentar un empeoramiento

de la marcha, dolor de cadera o discrepancia en la longitud de las extremidades. La reconstrucción quirúrgica es

a menudo es necesario y puede ser un desafío. Las contracturas en flexión de la cadera pueden ser

observado sin displasia de cadera concomitante (Detweiler et al., 2013;

Yassir et al., 2003).

Las extremidades a menudo se describen como delgadas y carentes de musculatura. Las anomalías en las biopsias musculares sugieren una miopatía subyacente (Tidyman, Lee y Rauen, 2011; van der Burgt et al., 2007) con bioquímica in vitro estudios que demuestran que las mutaciones CS desregulan el esqueleto miogénesis, lo que proporciona más evidencia de que los individuos con CS tienen una miopatía intrínseca (Tidyman et al., 2011). Casi tres cuartas partes Tiene contracturas del tendón de Aquiles que generalmente se manifiestan como caminar de puntillas. ing (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003). Astrágalo vertical congénito (17 a 28% de las personas) se observa en el nacimiento o poco después. otro pie Se producen deformidades como talipes equinovaro (2%) o pie plano (53%). Las anomalías progresivas unilaterales del pie, especialmente en la infancia, pueden indicar un cordón atado y deben investigarse adecuadamente. Las contracturas de hombro y codo ocurren en el 65% y el 55% de los individuos, respectivamente (Detweiler et al., 2013). Además de la flexión del codo, Tractos, puede haber desviación cubital en la muñeca (63%). Radial Puede producirse subluxación de la cabeza o dislocación del codo. la muñeca Las deformidades son características e incluyen hiperextensibles cortos y anchos. dígitos y desviación cubital. La debilidad en la prensión de la mano es común y puede deberse, en parte, a la posición de la mano y la muñeca, aunque Se ha informado debilidad muscular intrínseca en otras rasopatías. (Stevenson et al., 2012).

Remisión a ortopedia y fisioterapia para, como mínimo, base- La evaluación de línea está indicada para todos los individuos con CS (Tabla 1). Radio- Los gráficos son diagnósticos de displasia de cadera y, en tales casos, la derivación a La ortopedia está indicada ya que existe una alta probabilidad de necesitar cirugía. intervención. En cada visita al médico, se debe evaluar a los individuos para detectar escoliosis con la prueba de flexión hacia adelante de Adam (Adams, 1865). Referencia a ortopedia según sea necesario para el manejo adecuado de la escoliosis. En En general, se puede observar una progresión rápida de la escoliosis en personas con afectación del sistema nervioso central. Dado que el sistema nervioso central Hallazgos como malformación de Chiari I, siringomielia y cordón anclado. son comunes, la resonancia magnética de toda la columna debe considerarse de forma individual. uals con escoliosis, particularmente con progresión rápida.

Si se producen fracturas, se debe realizar una absorciometría dual de rayos X. considerado, pero es necesario considerar la pequeña estatura de los individuos CS al interpretar los resultados. La suplementación con vitamina D puede ser necesaria para mantener una concentración sérica suficiente de 25-hidroxivitamina D. ción. El ortopedista será de ayuda para la evaluación de las frecuentes articulaciones. anormalidades. El tratamiento para la tensión del tendón de Aquiles suele ser una combinación de nación de fisioterapia y entablillado, aunque la inyección de toxina del botulismo Estas opciones se han probado de forma anecdótica. Es posible que se requiera cirugía si es refractario a estas terapias. Recurrencia de la tensión del tendón de Aquiles puede verse y requerir una nueva cirugía. Para contracturas articulares, Fomentar una postura y estiramiento adecuados, así como actividades por encima de la cabeza. Los vínculos pueden ser beneficiosos. La fisioterapia y la terapia ocupacional pueden ser necesario para estirar y reforzar a una edad temprana.

## 14 | HALLAZGOS GENITOURINARIOS

Prenatalmente, las anomalías renales están presentes en hasta el 83% de los fetos con SC y incluyen riñones ecogénicos, así como pelvis renal dilatada y pielectasia (Lorenz et al., 2012; Myers et al., 2014). Renal postnatal documentada

Las anomalías incluyen riñones ecogénicos, riñones ectópicos, riñones agrandados, pelvis renal dilatada/pielectasia/hidronefrosis y anomalías del sistema colector renal (Dickson et al., 2004; Digilio et al., 2008; Gripp et al., 2012; Lin et al., 2009; Lo et al., 2008; Lorenz et al., 2012). Kidney stones may ocurren en niños y adultos (Assadi et al., 1999; Gripp, Stabley, et al., 2006; Sol-Church et al., 2009) y se ha documentado un cálculo en la vejiga (Assadi et al., 1999). Otras anomalías genitourinarias incluyen criptorquidia, como observado en otras RASopatías, hidrocele, hernia inguinal, hipoplasia labios menores prominentes (Cakir et al., 2004; Digilio et al., 2008; Gripp, Stabley y otros, 2011; Hennekam, 2003; Smith et al., 2009), y aneque informes dotales de divertículos vesicales. Papilomas vesicales y transicionales. El carcinoma de células de la vejiga puede surgir desde la niñez tardía hasta la edad adulta, para recomendaciones de detección, consulte la sección Hematología/Oncología. Renal La ecografía debe considerarse en el momento del diagnóstico con un seguimiento adecuado. con urología según sea necesario (Tabla 1).

## 15 | HALLAZGOS OFTALMOLOGICOS

La mayoría de las personas con CS tienen hallazgos oculares y problemas de visión. con estrabismo, nistagmo y errores refractivos como miopía, hipermetropía y astigmatismo (Estep et al., 2006; Gripp, Lin, et al., 2006). en un estudio transversal la mayoría necesitó lentes correctivos para refractivos errores, siendo la miopía la más común (Shankar y Rauen, 2009). Más que El 50% tenía estrabismo, falta de percepción de profundidad y agudeza visual reducida. En varios casos se informó fotofobia al evitar la luz solar intensa. de individuos. La ptosis es común y muchos tienen cabeza compensatoria. postura. Numerosas personas se someten a una cirugía de corrección del estrabismo en la primera infancia o la primera infancia, siendo la exotropía más común. El nistagmo ha estado presente en individuos sin nervio óptico o retina. problemas y pueden disminuir con la edad. La ambliopía es un hallazgo común. (Shankar y Rauen, 2009). Dos individuos tenían queratocono (Costello, 1996; Gripp y Demmer 2013). Los hallazgos del segmento posterior incluyen óptica. cambios nerviosos que van desde discos ópticos hipoplásicos hasta pequeños pero normales aparición de discos ópticos, márgenes del disco óptico inclinados e irregulares y peripigmentación papilar y atrofia. La distrofia de retina ocurrió en dos individuos (Pierpont, Richards, Engel, Mendelsohn y Summers, 2017). El tratamiento de los problemas oculares en el SC dura toda la vida y debe comenzar temprano para prevenir la pérdida de visión y la ambliopía (Tabla 1). Errores de refracción y algunos el estrabismo se trata con lentes correctivos y la ptosis y el estrabismo puede necesitar cirugía. Cuando se observan problemas en el nervio óptico, se recomienda realizar una resonancia magnética cerebral. La disminución de la visión recomendada e inexplicable puede requerir electro-Retinograma para evaluar la distrofia de retina. oftalmológico pediátrico Las evaluaciones deben comenzar en el momento del nacimiento o en el momento del diagnóstico y control. continuar cada 6 meses durante los primeros 2 años de vida que anualmente o según lo recomendado Recomendado por un oftalmólogo.

## 16 | HEMATOLOGICO Y ONCOLOGICO

### RECOMENDACIONES

Los niños y adultos con CS tienen un mayor riesgo de malignidad, predominantemente por rhabdomyosarcoma embrionario en la primera infancia. cáncer de vejiga en la adolescencia y la vida adulta temprana, y neuroblastoma

(Flores-Nava, Canun-Serrano, Moysén-Ramírez, Parraguirre-Martínez y Escobedo-Chávez, 2000; Franceschini et al., 1999; Gripp et al., 2002;

Kerr y otros, 1998; Moroni y otros, 2000; Sigaudy et al., 2000; Urakami et al., 2002). De una revisión de 268 casos publicados, el riesgo acumulado

de cáncer a los 20 años era del 15% (Kratz, Rapisuwon, Reed, Hasle y

Rosesnberg, 2011). Se ha notificado rhabdomiocarcinoma en

19 pacientes (7%), carcinoma de vejiga en 4 (1%) y neuroblastoma en

5 (1%). El riesgo máximo de rhabdomiocarcinoma embrionario ocurre hasta los 6 años (Gripp et al., 2002) y la mayoría de los tumores surgen en el abdomen o la pelvis (Robbins et al., 2016), la alta infancia

El riesgo de malignidad ha sido confirmado en un estudio poblacional en

niños de hasta 14 años en Alemania que demostraron un estándar-tasa de incidencia estimada de 42,4 (5,1–153,2; Kratz et al., 2011).

No se ha determinado firmemente en este momento si la malignidad

El riesgo varía según la mutación subyacente. Dado que el 80% de los individuos con CS

tienen HRAS p.G12S, esta mutación sin sentido predomina también en pacientes con malignidad. Además de las neoplasias malignas, una serie

Se han informado de lesiones benignas, incluido ganglioneuroblastoma,

un epiteloma calcificado del cuello y quistes paratubaros epiteliales,

neuroma acústico y pólipo estomacal (Di Rocco & Doderio, 2003;

Martín y Jones, 1991; Suri y Garrett, 1998; Zampino et al., 1993). En

adultos, fibroadenomatosis mamaria, papiloma intraductal, paratiroides

Se han informado papilomas y papilomas del plexo coroideo (White et al., 2005).

Como era de esperar para un trastorno tan raro, no hay evidencia sobre

en qué basar un protocolo de cribado, en términos de efecto sobre la mortalidad

y morbilidad. Según las recomendaciones de la literatura, el examen físico

nación más ecografías abdominales y pélvicas se sugieren cada

3 meses hasta los 8-10 años y análisis de orina anual a partir de la edad

10 (Tabla 1; Gripp et al., 2002; Villani et al., 2017). La detección del neuroblastoma se ha complicado por la demostración de anomalías

catecolaminas urinarias en ausencia de neuroblastoma en pacientes con CS; como

resultado, esto ya no se recomienda (Bowron, Scott,

Cervecer y Weir, 2005). Aunque las neoplasias malignas con una tasa muy alta

El riesgo relativo en CS se ha definido bien como se describió anteriormente, sigue siendo

No está claro si existe un mayor riesgo de otras neoplasias malignas, pero con un

riesgo relativo menor, como se observa en la NF1 (Narrod, Stiller y Lenoir, 1991).

## 17 | HALLAZGOS DERMATOLÓGICOS

Las características dermatológicas en la CS son distintivas y varias son únicas.

al CS. La gran mayoría de las personas con SC tienen el pelo rizado (95,7%)

con alopecia frontotemporal (30,4%; Siegel, Mann, Krol y Rauen,

2012). El cabello tiende a ser escaso, quebradizo y de crecimiento lento. Por el contrario,

las uñas de las manos y los pies crecen rápidamente. Las uñas tienden a ser

frágil y delgada. Las cejas pobladas y espesas son una característica común (47,8%) que

distingue a CS de las personas con CFC que tienen cejas delgadas y espesas.

cejas escasas. El síndrome del cabello anágeno suelto se ha informado en un

subconjunto de individuos con HRAS p.G13C (Gripp, Stabley, et al., 2011)

y algunos tenían pestañas muy largas, que requerían recortes regulares.

Los papilomas a menudo comienzan a desarrollarse en el ala nasal y en la parte anterior.

narinas, que aparecen desde la infancia hasta la edad adulta temprana, y ocurren en

71,7% de los individuos. Otras ubicaciones incluyen la cara, los lóbulos de las orejas y

región perineal. Los papilomas tienden a ser blandos, de color carne y pequeños, a menudo de solo 3 a 4 mm de tamaño (Siegel et al., 2012). hiperqueratosis

Se desarrolla en áreas de presión en las palmas y las plantas. Este palmoplantar

La queratodermia se vuelve significativa y sintomática durante la adolescencia.

años en aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes. Las palmas y las plantas se caracterizan por pliegues profundos con piel suelta, arrugada o redundante.

Es común que los pacientes tengan un color de piel más oscuro en comparación con los miembros de su familia. La mayoría experimenta intolerancia al calor, sudoración excesiva y olor corporal inusual (Morice-Picard et al., 2013; Siegel et al., 2012). Hay algunos casos reportados de severa generalizada.

cutis laxa en el periodo infantil, que mejoró con el tiempo (Girisha,

Lewis, Phadke y Kutsche, 2010). Acantosis nigricans, espesa, hiper-

piel pigmentada y aterciopelada en la parte dorsal del cuello, axila y con menor frecuencia

Se ha informado de lesiones dorsales de las manos en aproximadamente un tercio. La edad

de presentación de la acantosis nigricans puede variar desde la primera infancia

a través de la adolescencia.

La evaluación periódica por parte de un dermatólogo pediátrico es importante para

monitorear los hallazgos dermatológicos, principalmente papilomas y palmoplantares.

queratodermia, que puede requerir tratamiento (Tabla 1). La papila facial

lomas y queratodermia palmoplantar pueden tener un impacto negativo en

calidad de vida debido a la estigmatización, el dolor y el deterioro funcional.

No existen tratamientos aprobados por la FDA para los papilomas o la queratodermia

palmoplantar. Tratamientos que se han utilizado para los papilomas.

incluyen escisión, crioterapia, cauterización y crema de imiquimod; cómo-

Sin embargo, estos generalmente proporcionan sólo un beneficio temporal y las lesiones frecuentes

recurren con frecuencia. La queratodermia palmoplantar se trata con tratamiento tópico.

tazaroteno, crema de urea y pelado físico. Un reporte de caso descrito

mejoría de la acantosis nigricans después del tratamiento con isotretinoína para

acné nodulocístico (Sriboonnark, Aurora, Falto-Aizpurua, Choudhary y Connelly, 2015).

Las personas con CS tienen una alta tasa de piel sensible y eccema.

dermatitis total. Esto puede causar picazón y malestar. El eccema debería

tratarse con cuidado para la piel sensible. El uso de productos sin fragancia.

productos (incluidos jabón, humectante y detergente para ropa) es beneficioso

para prevenir la irritación de la piel. Cremas y ungüentos hidratantes espesos.

Son más eficaces como emolientes que las lociones. En algunos casos, los medicamentos recetados

Se necesitan esteroides tópicos. Es importante protegerse del sol, incluido el uso de

sombrosos, ropa protectora, gafas de sol y protector solar.

El protector solar se debe volver a aplicar cada 2 horas mientras se está afuera, especialmente si nadar o sudar.

## 18 | PROBLEMAS EN LA EDAD ADULTA

Hay muy poca literatura que describa los problemas de salud específicos de

adultos con CS. Dos estudios describen problemas de salud en 22 adultos

(16 años y mayores) con CS (Abe et al., 2012; White et al., 2005). De ellos, 15 (68%) tenían

patología cardiovascular, ocho individuos tenían

miocardiopatía aislada, cinco individuos tenían miocardiopatía y

arritmia, un individuo tuvo prolapso e insuficiencia de la válvula mitral,

y un individuo tuvo insuficiencia de las válvulas pulmonar y tricúspide.

Al comparar este grupo de 22 individuos con un estudio transversal

cohorte de individuos con CS de todas las edades (61 individuos, edad media 12 años, 13 mayores de 18), la incidencia de miocardiopatía es constante (~65%), mientras que la arritmia parece ser común en los jóvenes. ger cohort (Abe et al., 2012; Levin et al., 2018; Lin et al., 2011; White et al., 2005). La edad de aparición de los problemas cardíacos y el seguimiento longitudinal de la miocardiopatía no se informan en gran medida. Sólo cuatro de los 22 adultos mencionados anteriormente tenían la edad de inicio de la miocardiopatía dos, supuestamente diagnosticados como adultos, de 16 años y 26 años, respectivamente (Abe et al., 2012; White et al., 2005). Adulto-El inicio de la ERGE se informó en cuatro de 17 adultos (White et al., 2005) y Posteriormente, a tres de ellos se les diagnosticó malformación de Chiari I. Mientras La ERGE es un problema común en la población general, el potencial La asociación con la malformación de Chiari I en un adulto con SC es importante. Entre 14 adultos a los que se les realizaron imágenes cerebrales, cuatro fueron diagnosticados con Chiari I malformación (Abe et al., 2012; White et al., 2005). Preocupaciones de visión continuar hasta la edad adulta. Los problemas específicos reportados en adultos incluyen queratocono en dos individuos y distrofia de retina en dos individuos. Además de preocupaciones más comunes como miopía, astigmatismo, ambliopía, nistagmo e hipermetropía (Gripp & Demmer, 2013; Blanco y otros, 2005). Los tumores y las neoplasias malignas parecen ser raros en adultos. Hasta la fecha, la única neoplasia maligna reportada en adultos con CS ha sido el carcinoma de células transicionales de la vejiga (Beukers, Hercegovac y Zwarthoff, 2014; Blanco y otros, 2005). La baja densidad ósea puede ser un problema para los adultos con CS (Leoni et al., 2014; White et al., 2005). Si bien los individuos pueden tener baja densidad ósea sintomática, otras comorbilidades por baja densidad ósea pueden estar presentes y, por lo tanto, la relación causal con la CS no está clara. Un estudio reciente informaron densidad ósea en un grupo de individuos con CS, incluidos cuatro individuos mayores de 18 años. Si bien la densidad ósea era baja en tres de los cuatro individuos (puntuaciones z de columna lumbar y cuerpo entero < -2), ninguno de los individuos en el estudio tenían una fractura (Leoni et al., 2014). Orto- Las cirugías pediátricas realizadas en personas mayores incluyen el alargamiento del tendón del calcáneo y la fusión espinal. Un individuo tenía cadera total reemplazo a los 19 años.

Las características físicas de las personas con SC cambian con la edad, con tosquead de los rasgos faciales y pérdida y adelgazamiento del cabello. Calidad de En general, se informa que la vida es buena en adultos con SC (Hopkins et al., 2010). Una preocupación importante que merece mayor investigación son los síntomas de ansiedad (Weaver, observación no publicada). Función cognitiva parece estable en el tiempo pero ha sido poco estudiado en adultos. Entre un grupo de 16 adultos encuestados recientemente con una edad media de 24,75 años (mediana 22,5 años, rango 16 a 38 años, DE 6,5), 13 viven con sus padres, dos viven en un hogar grupal y uno vive de forma semiindependiente en un apartamento cerca de sus padres. Tres personas asisten a un programa universitario. Todos participan en actividades diarias como trabajo voluntario o empleo a tiempo parcial. A la luz de la alta probabilidad de que un adulto con CS requerirá asistencia de por vida con las actividades de la vida diaria, es Es importante que los padres o cuidadores comiencen a planificar con anticipación el apoyo continuo de su hijo o hija adulto con SC. La esperanza de vida necesita más estudios, pero como lo demuestran los estudios Como se resume anteriormente, muchos individuos sobreviven hasta la edad adulta. Entre 23 personas fallecidas resumidas en 2011, solo dos fallecieron como adultos (Lin et al., 2011). Ambos eran varones que murieron repentinamente, a la edad

27 y 47 años, respectivamente. El joven de 27 años había sufrido graves miocardiopatía hipertrófica, arritmia y dilatación de la aorta ascendente. El hombre de 47 años era la persona viva de mayor edad con SC en el momento de su muerte y previamente había tenido un ecocardiograma normal. gramo. En caso de muerte inesperada, puede resultar útil contar con considerado seriamente si la autopsia o la preservación del tejido/ADN es deseado y tener un plan apropiado en marcha. además de la rutina detección de preocupaciones específicas de CS (Tabla 1), es importante enfatizar las recomendaciones rutinarias para el mantenimiento de la salud de los adultos, como como examen anual de presión arterial y panel de lípidos en todos los individuos y mamografía en mujeres.

## 19 | RESUMEN

El síndrome de Costello (SC) es una rasopatía debida a la activación de la línea germinal. Mutaciones en el gen HRAS. Debido a la naturaleza ubicua en la que HRAS se expresa, CS es un síndrome complejo que afecta a múltiples Los sistemas de órganos y los individuos están predispuestos al cáncer. Como otro RASopatías, los individuos con CS tienen rasgos craneofaciales distintivos, anomalías diacéticas, retrasos en el crecimiento y el desarrollo, así como dermatosis cuestiones lógicas, ortopédicas, oculares y neurológicas. Es esencial que los pacientes sean evaluados por especialistas y tengan un seguimiento continuo en un enfoque regular y multidisciplinario. Estas recomendaciones fueron desarrollado por un equipo interdisciplinario de expertos con el objetivo general Proporcionar a los proveedores de atención médica la atención médica más oportuna. Prácticas y pautas de manejo médico para personas con CS. a lo largo de su vida. Sin embargo, debido a que la historia natural completa del CS No hay datos claros y obtenidos sistemáticamente sobre los beneficios de actualmente faltan estas recomendaciones de manejo, estos cuidados Las directrices se perfeccionarán en el futuro.

## EXPRESIONES DE GRATITUD

Los autores desean agradecer a las familias y al pasado apoyo de los NIH. Reuniones científicas sobre rasopatía que propiciaron la interacción entre médicos, familias e investigadores. Además, los autores agradecen a la Red de Familias con Síndrome de Costello por su entusiasta apoyo, asistencia importancia y comentarios reflexivos en el desarrollo de estas pautas. Este trabajo fue parcialmente apoyado por el Instituto Nacional de Artritis. y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel R01AR062165 (KAR) y el Red de Milagros para Niños (SPS).

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## ORCIDO

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

Amanecer 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>

## REFERENCIAS

- Abe, Y., Aoki, Y., Kuriyama, S., Kawame, H., Okamoto, N., Kurosawa, K.,... Matsubara, Y. (2012). Prevalencia y características clínicas del síndrome de Costello y del síndrome cardiofaciocutáneo en Japón: resultados de una encuesta epidemiológica a nivel nacional. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 158A(5), 1083–1094. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35292>
- Adams, W. (1865). Conferencias sobre patología y tratamiento de la curvatura lateral y otras formas de curvatura de la columna. Londres: Churchill.
- Adviento, B., Corbin, IL, Widjaja, F., Desachy, G., Enrique, N., Rosser, T.,... Weiss, LA (2014). Rasgos del autismo en las RASopatías. *Revista de genética médica*, 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. y Hussain, K. (2005). Síndrome de Costello e hipoglucemia hiperinsulinémica. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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). Perfil conductual en las RASopatías. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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). Las mutaciones de la línea germinal en el protooncógeno HRAS causan el síndrome de Costello. *Genética de la naturaleza*, 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. y Fattori, D. A. (1999). Hipercalciuria y urolitiasis en un caso de síndrome de Costello. *Nefrología pediátrica*, 13(1), 57–59.
- Axelrad, ME, Glidden, R., Nicholson, L. y Gripp, KW (2004). Habilidades adaptativas, características cognitivas y conductuales del síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica Parte A*, 128A(4), 396–400. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30140>
- Axelrad, ME, Nicholson, L., Stabley, DL, Sol-Church, K. y Gripp, KW (2007). Evaluación longitudinal de las características cognitivas en el síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 143A(24), 3185–3193. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31968>
- Axelrad, ME, Schwartz, DD, Fehlis, J., Stabley, D., Sol-Church, K. y Gripp, KW (2009). Curso longitudinal de las características cognitivas, adaptativas y conductuales en el síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 149A(12), 2666–2672. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33126>
- Axelrad, ME, Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Hopkins, E. y Gripp, KW (2011). Funcionamiento neurocognitivo, adaptativo y conductual de individuos con síndrome de Costello: una revisión. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte C, Seminarios de genética médica*, 157C (2), 115–122. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30299>
- Beukers, W., Hercegovac, A. y Zwarthoff, EC (2014). Mutaciones HRAS en cáncer de vejiga a edad temprana y posible asociación con el síndrome de Costello. *Revista europea de genética humana*, 22, 837–839.
- Bizaoui, V., Gage, J., Brar, R., Rauen, KA y Weiss, LA (2018). Las rasopatías se asocian con un perfil de personalidad distinto. *Revista Americana de Genética Médica. Parte B, Genética neuropsiquiátrica*, 177 (4), 434–446. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32632>
- Bowron, A., Scott, JG, Brewer, C. y Weir, P. (2005). Aumento de HVA detectado en el análisis de ácidos orgánicos en un paciente con síndrome de Costello. *Revista de enfermedades metabólicas hereditarias*, 28(6), 1155–1156. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0124-8>
- Bradley, DJ, Fischbach, PS, Law, IH, Serwer, GA, y Dick, M., 2º. (2001). El curso clínico de la taquicardia auricular multifocal en bebés y niños. *Revista del Colegio Americano de Cardiología*, 38(2), 401–408.
- Burkitt-Wright, EM, Bradley, L., Shorto, J., McConnell, VP, Gannon, C., Firth, HV,... Kerr, B. (2012). Síndrome de Costello letal neonatal y mutaciones inusuales de delección/inserción de dinucleótidos en HRAS que predicen p.Gly12Val. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 158A(5), 1102–1110. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35296>
- Cakir, M., Arici, C., Tacoy, S. y Karayalcin, U. (2004). Un caso de Costello con adenoma de paratiroides e hiperprolactinemia. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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). Vigilancia posoperatoria y detección de hipoglucemia posprandial tras fundoplastia en niños. *Revista de Pediatría*, 159(4), 597–601.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.049>
- Calandrelli, R., D'Apollito, G., Marco, P., Zampino, G., Tartaglione, T. y Colosimo, C. (2015). Síndrome de Costello: Análisis de la fosa craneal posterior en niños con apiñamiento de la fosa posterior. *The Neuroradiology Journal*, 28(3), 254–258. <https://doi.org/10.1177/1971400915592549>
- Cesarini, L., Alfieri, P., Pantaleoni, F., Vasta, I., Cerutti, M., Petrangeli, V., ... Zampino, G. (2009). Perfil cognitivo de los trastornos asociados con la desregulación de la cascada de señalización RAS/MAPK. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 149A(2), 140–146. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32488>
- Chiu, AT, Zhu, L., Mok, GT, Leung, GK, Chow, CB y Chung, BH (2016). Antes y después—Transformación nutricional del distorsionamiento en un caso de síndrome de Costello. *Revista europea de genética médica*, 59(11), 573–576. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.10.001>
- Costello, JM (1971). Un nuevo síndrome. *La Revista Médica de Nueva Zelanda*, 74, 397.
- Costello, JM (1977). Un nuevo síndrome: subnormalidad mental y papilomas nasales. *Revista pediátrica australiana*, 13 (2), 114–118.
- Costello, JM (1996). Síndrome de Costello: actualización de los casos originales y comentarios. *Revista Estadounidense de Genética Médica*, 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 obstructiva del sueño en el síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 140(3), 257–262. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31076>
- Delrue, MA, Chateil, JF, Arveiler, B. y Lacombe, D. (2003). Síndrome de Costello y anomalías neurológicas. *Revista estadounidense de genética médica. Parte A*, 123A(3), 301–305. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20330>
- Der Kaloustian, VM, Moroz, B., McIntosh, N., Watters, AK y Blaichman, S. (1991). Síndrome de Costello. *Revista estadounidense de genética médica*, 41 (1), 69–73.
- Detweiler, S., Thacker, MM, Hopkins, E., Conway, L. y Gripp, KW (2013). Manifestaciones ortopédicas e implicaciones para personas con síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 161A(8), 1940–1949. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31076>
- Di Rocco, M. y Dodero, P. (2003). Respecto a "cinco pacientes adicionales con síndrome de Costello y rhabdomyosarcoma: propuesta para un protocolo de detección de tumores". *Revista Estadounidense de Genética Médica*, 118A (2), 199.
- Dickson, PI, Briones, NY, Baylen, BG, Jonas, AJ, French, SW y Lin, HJ (2004). Síndrome de Costello con hiperplasia de células de los islotes pancreáticos. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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). Síndrome de Costello: Diagnóstico clínico en el primer año de vida. *Revista europea de pediatría*, 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., ... De Lázaro, V. (2010). Plasticidad asociativa mejorada del cerebro humano en el síndrome de Costello. *The Journal of Physiology*, 588 (parte 18), 3445–3456. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.191072>
- Estep, AL, Tidyman, WE, Teitell, MA, Cotter, PD y Rauen, KA (2006). Mutaciones HRAS en el síndrome de Costello: detección de mutaciones activadoras constitucionales en los codones 12 y 13 y pérdida del alelo de tipo salvaje en la neoplasia maligna. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 140 (1), 8–16. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>
- Flores-Nava, G., Canun-Serrano, S., Moysen-Ramirez, S. G., Parraguirre-Martinez, S., & Escobedo-Chavez, E. (2000). Costello syndrome associated to a neuroblastoma. Presentation of a case. *Gaceta Médica de México*, 136(6), 605–609.

- Franceschini, P., Licata, D., Di Cara, G., Guala, A., Bianchi, M., Ingrosso, G. y Franceschini, D. (1999). Carcinoma de vejiga en el síndrome de Costello: Informe de un paciente nacido de padres consanguíneos y revisión. *Revista estadounidense de genética médica*, 86(2), 174–179.
- Galéra, C., Delrue, MA, Goizet, C., Etchegoyhen, K., Taupiac, E., Sigaudy, S.,... Lacombe, D. (2006). Rasgos conductuales y temperamentales de niños con síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 140(9), 968–974.
- Ganz, JB, Davis, JL, Lund, EM, Goodwyn, FD y Simpson, RL (2012). Metanálisis de PECS con personas con TEA: investigación de resultados específicos versus no específicos, características de los participantes y fase de implementación. *Investigación sobre discapacidades del desarrollo*, 33 (2), 406–418. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.09.023> Gelb, BD, Roberts, AE y Tartaglia, M. (2015). Miocardiopatías en el síndrome de Noonan y las demás RASopatías. *Progreso en cardiología pediátrica*, 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,... Fundación del Colegio Americano de Cardiología/American Heart Grupo de trabajo de la Asociación sobre pautas de práctica, Asociación Estadounidense de Cirugía Torácica, Sociedad Estadounidense de Ecocardiografía, Sociedad Estadounidense de Cardiología Nuclear, Sociedad Estadounidense de Insuficiencia Cardíaca, Sociedad del Ritmo Cardíaco, Sociedad de Angiografía e Intervenciones Cardiovasculares, Sociedad de Cirujanos Torácicos. (2011). Guía ACCF/AHA de 2011 para el diagnóstico y tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica: Resumen ejecutivo: Informe del grupo de trabajo de la Fundación del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón sobre guías prácticas. *Revista de cirugía torácica y cardiovascular*, 142(24), 2761–2796. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230> Giannoulatou, E., McVean, G., Taylor, IB, McGowan, SJ, Maher, GJ, Iqbal, Z,... Goriely, A. (2013). Contribuciones de la tasa de mutación intrínseca y la selección egoísta a los niveles de mutaciones HRAS de novo en la línea germinal paterna. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América*, 110(50), 20152–20157. <https://doi.org/10.1073/pnas.1311381110>
- Girisha, KM, Lewis, LE, Phadke, SR y Kutsche, K. (2010). Síndrome de Costello con cutis laxa grave y mutación en mosaico HRAS G12S. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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). Afectación del sistema respiratorio en el síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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). Desarrollo craneofacial y dental en el síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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). La señalización anormal de Ras regula negativamente la formación del esmalte. *Genética molecular humana*, 23(3), 682–692.
- Goriely, A. y Wilkie, AOM (2012). Mutaciones por efecto de la edad paterna y selección espermatogonial egoísta: causas y consecuencias de las enfermedades humanas. *Revista Estadounidense de Genética Humana*, 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). Evaluación de la asociación gen-enfermedad de 19 genes con las RASopatías utilizando el marco de curación de genes ClinGen. *Mutación humana*, 39, 1485–1493.
- Gregersen, N. y Viljoen, D. (2004). Síndrome de Costello con deficiencia de la hormona del crecimiento e hipoglucemia: un nuevo informe y revisión de las asociaciones endocrinas. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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). Una nueva sustitución de HRAS (c.266C>G; p.S89C) que resulta en una disminución de la señalización posterior sugiere una nueva dimensión de la desregulación de la vía RAS en el desarrollo humano. *diario americano de Genética Médica. Parte A*, 158A(9), 2106–2118. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35449> Gripp, KW y Demmer, LA (2013). Queratocono en el síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 161A(5), 1132–1136. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35816>
- Gripp, KW, Hopkins, E., Doyle, D. y Dobyns, WB (2010). Alta incidencia de agrandamiento cerebeloso posnatal progresivo en el síndrome de Costello: crecimiento excesivo del cerebro asociado con mutaciones HRAS como causa probable de anomalías estructurales del cerebro y la médula espinal. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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). Análisis fenotípico de individuos con síndrome de Costello debido a HRAS p.G13C. *Revista estadounidense de genética médica. Parte 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). Síndrome de Costello asociado con nuevas mutaciones HRAS de la línea germinal: ¿un fenotipo atenuado? *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 146A(6), 683–690. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32227>
- Gripp, KW, Kolbe, V., Brandenstein, LI y Rosenberger, G. (2017). Fenotipo atenuado del síndrome de Costello y muerte temprana en un paciente con una mutación HRAS (c.179G>T; p.Gly60Val) que afecta la dinámica de señalización. *Genética clínica*, 92(3), 332–337. <https://doi.org/10.1111/cge.12980>
- Gripp, KW y Lin, A. (2012). Síndrome de Costello: síndrome de la vía de la proteína quinasa activada por Ras/mitógenos (rasopatia) resultante de mutaciones de la línea germinal HRAS. *Genética en Medicina*, 14(3), 285–292. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822dd91f>
- Gripp, KW y Lin, AE (2006, 1993-2018). Síndrome de Costello. En MP Adam, HH Ardinger, RA Pagon, SE Wallace, B. L.J.H, K. Stephens y A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): Universidad de Washington, Seattle Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1507/>.
- Gripp, KW, Lin, AE, Stabley, DL, Nicholson, L., Scott, CI, Jr., Doyle, D,... Sol-Church, K. (2006). Análisis de mutaciones HRAS en el síndrome de Costello: correlación de genotipo y fenotipo. *Revista estadounidense de genética médica. Parte 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). Disomía uniparental paterna 11p15.5 en el nódulo pancreático de un bebé con síndrome de Costello: mecanismo compartido para la hipoglucemia hiperinsulinémica en recién nacidos con síndrome de Costello y Beckwith-Wiedemann y pérdida somática de heterocigosidad en el síndrome de Costello que impulsa la expansión clonal. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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). Cinco pacientes adicionales con síndrome de Costello y rhabdomyosarcoma: propuesta para un protocolo de detección de tumores. *Revista estadounidense de genética médica*, 108(1), 80–87.
- Gripp, KW, Scott, CI, Jr., Nicholson, L. y Figueroa, TE (2000). Un segundo-Segundo caso de carcinoma de vejiga en un paciente con síndrome de Costello. *Revista estadounidense de genética médica*, 90, 256–259.
- Gripp, KW, Sol-Church, K., Smpokou, P., Graham, GE, Stevenson, DA, Hanson, H,... Rosenberger, G. (2015). Un fenotipo atenuado del síndrome de Costello en tres individuos no relacionados con una mutación HRAS c.179G>a (p.Gly60Asp) se correlaciona con consecuencias funcionales poco comunes. *Revista estadounidense de genética médica*, parte A, 9, 2085–2097. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37128> Gripp, KW, Stabley, DL, Geller, PL, Hopkins, E., Stevenson, DA, Carey, JC y Sol-Church, K. (2011). Confirmación molecular de HRAS p.G12S en hermanos con síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 155A(9), 2263–2268. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34150>
- Gripp, KW, Stabley, DL, Nicholson, L., Hoffman, JD y Sol-Church, K. (2006). El mosaicismo somático por una mutación HRAS causa Costello

- síndrome. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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). Una mutación en el gen SOS1 causa fibromatosis gingival hereditaria tipo 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). La eficiencia de empalme de la activación de mutaciones HRAS puede determinar el fenotipo y la frecuencia del síndrome de Costello en el cáncer. *PLoS Genetics*, 12(5), e1006039. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006039>
- Hennekam, RC (2003). Síndrome de Costello: una descripción general. *Revista Estadounidense de Genética Médica Parte C: Seminarios de Genética Médica*, 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). Vivir con el síndrome de Costello: problemas de calidad de vida en personas mayores. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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). Una mayor delimitación del comportamiento Características orales y neurológicas en el síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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., ... Negro, G. (2006). Correlación genotipo-fenotipo en el síndrome de Costello: análisis de mutaciones HRAS en 43 casos. *Revista de genética médica*, 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). Síndrome de Costello: dos casos con rhabdomioma embrionario. *Revista de genética médica*, 35 (12), 1036–1039.
- Kratz, CP, Rapisuwon, S., Reed, H., Hasle, H. y Rosenber, PS (2011). Cáncer en los síndromes de Noonan, Costello, cardiofaciocutáneo y LEOPARD. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte C, Seminarios de genética médica*, 157C(2), 83–89. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30300> Leoni, C., Onésimo, R., Giorgio, V., Diamanti, A., Giorgio, D., Martini, L., ... Zampino, G. (2016). Comprensión del fallo de crecimiento en el síndrome de Costello: aumento del gasto energético en reposo. *La Revista de Pediatría*, 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). Disminución de la densidad mineral ósea en el síndrome de Costello. *Genética molecular y metabolismo*, 111 (1), 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.08.007> Levin, MD, Saitta, SC, Gripp, KW, Wenger, TL, Ganesh, J., Kalish, JM, ... Lin, AE (2018). La taquicardia auricular sin reentrada ocurre independientemente de la miocardiopatía hipertrofica en pacientes con rasopatía. *Revista estadounidense de genética médica, parte A*, 176(8), 1711–1722. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38854>
- Lightdale, JR y Gremse, DA. (2013). Reflujo gastroesofágico: orientación de manejo para el pediatra. *Pediatría*, 131(5), e1684–e1695. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0421> Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición
- Lin, AE, Alexander, ME, Colan, SD, Kerr, B., Rauen, KA, Noonan, J., ... Gripp, KW (2011). Análisis clínicos, patológicos y moleculares de anomalías cardiovasculares en el síndrome de Costello: un síndrome de la vía Ras/MAPK. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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). Características prenatales del síndrome de Costello: hallazgos ecográficos y taquicardia auricular. *Diagnóstico prenatal*, 29(7), 682–690. <https://doi.org/10.1002/pd.2276> Lo, IF, Brewer, C., Shannon, N., Shorto, J., Tang, B., Black, G., ... Kerr, B. (2008). Manifestaciones neonatales graves del síndrome de Costello. *Diario de Genética Médica*, 45(3), 167–171. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.054411>
- Lorenz, S., Lissewski, C., Simsek-Kiper, PO, Alanay, Y., Boduroglu, K., Zenker, M. y Rosenberger, G. (2013). Análisis funcional de una duplicación (p.E63\_D69dup) en la región switch II de HRAS: nuevos aspectos de la patogénesis molecular subyacente al síndrome de Costello. *Genética molecular humana*, 22 (8), 1643–1653. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt014>
- Lorenz, S., Petersen, C., Kordaß, U., Seidel, H., Zenker, M. y Kutsche, K. (2012). Dos casos con curso letal severo del síndrome de Costello asociado con HRAS p.G12C y p.G12D. *Revista europea de genética Medi-cal*, 55(11), 615–619. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.07.007>
- Martin, RA y Jones, KL (1991). Delineación del síndrome de Costello. *Revista estadounidense de genética médica*, 41 (3), 346–349. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320410316> Morice-Picard,
- F., Ezzedine, K., Delrue, MA, Arveiler, B., Fergelot, P., Taieb, A., ... Boralevi, F. (2013). Manifestaciones cutáneas en Costello y síndrome cardiofaciocutáneo: Reporte de 18 casos y revisión de la literatura. *Dermatología pediátrica*, 30(6), 665–673. <https://doi.org/10.1111/pde.12171>
- Moroni, I., Bedeschi, F., Luksch, R., Casanova, M., D'Incerti, L., Uziel, G. y Selicorni, A. (2000). Síndrome de Costello: ¿un síndrome predisponente al cáncer? *Dismorfología clínica*, 9(4), 265–268.
- Myers, A., Bernstein, JA, Brennan, ML, Curry, C., Esplin, ED, Fisher, J., ... Hudgins, L. (2014). Características perinatales de las RASopatías: síndrome de Noonan, síndrome cardiofaciocutáneo y síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 164A(11), 2814–2821. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36737>
- Narrod, SA, Stillier, C. y Lenoir, GM (1991). Una estimación de la fracción hereditaria del cáncer infantil. *Revista británica de cáncer*, 63, 993–999.
- Paquin, A., Hordo, C., Kaplan, DR y Miller, FD (2009). Los alelos H-Ras del síndrome de Costello regulan el desarrollo cortical. *Biología del desarrollo*, 330(2), 440–451. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2009.04.010> Piccione, M., Piro, E., Pomponi, MG, Matina, F., Pietrobono, R., Candela, E., ... Corsello, G (2009). Un bebé prematuro con síndrome de Costello debido a una rara mutación G13C HRAS. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 149A(3), 487–489. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32674>
- Pierpont, ME, Richards, M., Engel, WK, Mendelsohn, Nueva Jersey y Summers, CG (2017). Distrofia de retina en dos niños con síndrome de Costello por mutación HRAS p.Gly13Cys. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 173(5), 1342–1347. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38110> Quezada, E. y Gripp, KW (2007). Síndrome de Costello y trastornos relacionados. *Opinión actual en pediatría*, 19(6), 636–644. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f161dc>
- Rauen, KA (2007). HRAS y el síndrome de Costello. *Genética clínica*, 71 (2), 101–108. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00743.x> Rauen, KA (2013). Las RASopatías. *Revisión anual de genómica y genética humana*, 14, 355–369. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153523>
- Reinker, KA, Stevenson, DA y Tsung, A. (2011). Condiciones ortopédicas en trastornos relacionados con Ras/MAPK. *Revista de ortopedia pediátrica*, 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). La disomía uniparental materna con pérdida segmentaria de heterocigosidad del cromosoma 11 son características distintivas del rhabdomioma embrionario síndromico y esporádico. *Revista estadounidense de genética médica, parte A*, 170, 3197–3206.
- Salerno, JC, Kertesz, Nueva Jersey, Friedman, RA y Fenrich, AL (2004). El curso clínico de la taquicardia auricular ectópica depende de la edad: resultados y tratamiento en niños <3 o > 3 años de edad. *Diario de la*

- Colegio Americano de Cardiología, 43(3), 438–444. <https://doi.org/10.1016/j.jack.2003.09.031>
- Sammon, MR, Doyle, D., Hopkins, E., Sol-Church, K., Stabley, DL, McGready, J.,... Gripp, KW (2012). Tablas de crecimiento normativas para personas con síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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 y Axelrad, ME (2017). Diferencias relacionadas con la edad en la prevalencia de los síntomas del trastorno del espectro autista en niños y adolescentes con síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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 y Axelrad, ME (2013). Funcionamiento de la memoria verbal en adolescentes y adultos jóvenes con síndrome de Costello: evidencia de preservación relativa en la memoria de reconocimiento. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 161A(9), 2258–2265. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36078> Shankar SP, Rauen KA. (2009). Una mutación recurrente G12S en HRAS causa un fenotipo ocular variable en el síndrome de Costello; (252/F PB#40) presentado en la Sociedad Estadounidense de Genética Humana, Honolulu, HI, 23 de octubre de 2009.
- Sheffield, BS, Yip, S., Ruchelli, ED, Dunham, CP, Sherwin, E., Brooks, PA,... Lee, A. (2015). Miocardiopatía hipertrófica congénita fatal y un nódulo pancreático morfológicamente idéntico a la lesión focal de hiperinsulinismo congénito en un bebé con síndrome de Costello. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Patología pediátrica y del desarrollo mental*, 18 (3), 237–244. <https://doi.org/10.2350/14-07-1525-CR.1>
- Siegel, DH, Mann, JA, Krol, AL y Rauen, KA (2012). Fenotipo dermatológico en el síndrome de Costello: consecuencias de la desregulación de Ras en el desarrollo. *Revista Británica de Dermatología*, 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., ... Felipe, N. (2000). Síndrome de Costello: Informe de seis pacientes, incluido uno con rhabdomyosarcoma embrionario. *Revista europea de pediatría*, 159 (3), 139–142.
- Smith, LP, Podraza, J. y Proud, VK (2009). Polihidramnios, sobrecrecimiento fetal y macrocefalia: hallazgos ecográficos prenatales del síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 149A(4), 779–784. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32778>
- Sol-Church, K. y Gripp, KW (2009). En M. Zenker (Ed.), *Síndrome de Noonan y trastornos relacionados: una cuestión de señalización Ras desregulada*. Basilea, Suiza: Karger.
- Sol-Church, K., Stabley, DL, Demmer, LA, Agbulos, A., Lin, AE, Smoot, L.,... Gripp, KW (2009). Transmisión de hombre a hombre del síndrome de Costello: mutación de la línea germinal G12S HRAS heredada de un padre con mosaicismo somático. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 149A(3), 315–321. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32639> Sol-Church, K., Stabley, DL, Nicholson, L., González, IL y Gripp, KW (2006). Sesgo paterno en el origen parental de las mutaciones HRAS en el síndrome de Costello. *Mutación humana*, 27(8), 736–741. <https://doi.org/10.1002/humu.20381>
- Sriboonnark, L., Aurora, H., Falto-Aizpurua, L., Choudhary, S. y Connelly, EA (2015). Síndrome de Costello con acné noduloquístico grave: mejora significativa inesperada de la acantosis nigricans después del tratamiento con isotretinoína oral. *Informes de casos en pediatría*, 2015, 934864–934865. <https://doi.org/10.1155/2015/934865>
- Stein, RI, Legault, L., Daneman, D., Weksberg, R. y Hamilton, J. (2004). Deficiencia de la hormona del crecimiento en el síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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). Debilidad de los músculos periféricos en RASopatías. *Músculo y nervio*, 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). Resorción ósea en síndromes de la vía Ras/MAPK. *Genética clínica*, 80(6), 566–573. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01619.x>
- Stevenson, DA y Yang, FC (2011). El fenotipo musculoesquelético de las RASopatías. *Revista Estadounidense de Genética Médica Parte C*, 157C(2), 90–103. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30296>
- Suri, M. y Garrett, C. (1998). Síndrome de Costello con neuroma acústico y catarata. ¿El locus de Costello está relacionado con la neurofibromatosis tipo 2 en 22q? *Dismorfología clínica*, 7(2), 149–151.
- Takahashi, M. y Ohashi, H. (2013). Malformaciones craneofaciales y dentales en el síndrome de Costello: una evaluación detallada mediante tomografía computarizada en fila con múltiples detectores. *Anomalías congénitas (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.,... Sociedad de Endocrinología Pediátrica. (2015). Recomendaciones de la Sociedad Endocrina Pediátrica para la evaluación y el tratamiento de la hipoglucemia persistente en recién nacidos, lactantes y niños. *La Revista de Pediatría*, 167(2), 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>
- Tidyman, WE, Lee, HS y Rauen, KA (2011). Patología del músculo esquelético en Costello y síndrome cardiofaciocutáneo: consecuencias para el desarrollo de la activación de Ras/MAPK de la línea germinal en la miogénesis. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte C, Seminarios de genética médica*, 157C(2), 104–114. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30298> Tidyman, WE y Rauen, KA (2016a). Expansión de las RASopatías. *Informes actuales de medicina genética*, 4 (3), 57–64.
- Tidyman, WE y Rauen, KA (2016b). Patogenética de las RASopatías. *Genética molecular humana*, 25, R123 – R132.
- Urakami, S., Igawa, M., Shiina, H., Shigeno, K., Kikuno, N. y Yoshino, T. (2002). Carcinoma de células transicionales recurrente en un niño con síndrome de Costello. *The Journal of Urology*, 168(3), 1133–1134.
- Van den Bosch, T., Van Schoubroeck, D., Fryns, JP, Naulaers, G., Inion, AM y Devriendt, K. (2002). Hallazgos prenatales en un embarazo gemelar monocigótico con síndrome de Costello. *Diagnóstico prenatal*, 22(5), 415–417. <https://doi.org/10.1002/pd.333>
- van der Burgt, I., Kupsky, W., Stassou, S., Nadroo, A., Barroso, C., Diem, A.,... Zenker, M. (2007). Miopatía causada por mutaciones de la línea germinal de HRAS: implicaciones para la diferenciación miogénica alterada en presencia de activación constitutiva de HRAS. *Revista de genética médica*, 44(7), 459–462. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.049270>
- van Steensel, MA, Vreeburg, M., Peels, C., van Ravenswaaij-Arts, CM, Bijlsma, E., Schrandt-Stumpel, CT y van Geel, M. (2006). Mutación recurrente de HRAS G12S en pacientes holandeses con síndrome de Costello. *Dermatología experimental*, 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). Recomendaciones para la vigilancia del cáncer en personas con RASopatías y otras condiciones genéticas raras con mayor riesgo de cáncer. *Investigación clínica sobre el cáncer*, 23(12), e83–e90. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0631> Weaver, KN, Wang, D., Cnota, J., Gardner, N., Stabley, D., Sol-Church, K., ... Hopkins, RJ (2014). Síndrome de Costello letal temprano debido a una rara sustitución de bases en tándem de HRAS (c.35\_36GC>AA; p.G12E) asociada a enfermedad vascular pulmonar. *Patología pediátrica y del desarrollo*, 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). El fenotipo adulto en el síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte A*, 136(2), 128–135. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30747>
- Xu, F., Wang, HJ, Lin, ZM y Yu, B. (2015). Mutación de duplicación recurrente en HRAS que causa el síndrome de Costello leve en un paciente chino.

- Dermatología clínica y experimental, 40(4), 404–407. <https://doi.org/10.1111/ced.12571> Yassir, W.,
- Grottkau, BE y Goldberg, MJ (2003) . Síndrome de Costello: manifestaciones ortopédicas y salud funcional. *Revista de ortopedia pediátrica*, 23(1), 94–98.
- Young, O., Perati, S., Weiss, LA y Rauen, KA (2018). Edad y síntomas de TEA en el síndrome de Costello. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte 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 y Neri, G (1993). Síndrome de Costello: delimitación clínica adicional, definición genética de historia natural y nosología. *Revista estadounidense de genética médica*, 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). Diversidad, origen de la línea germinal de los padres y espectro fenotípico de cambios sin sentido de novo HRAS en el síndrome de Costello. *Mutación humana*, 28(3), 265–272. <https://doi.org/10.1002/humu.20431>

Cómo citar este artículo: Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, et al. Síndrome de Costello: fenotipo clínico, genotipo y pautas de manejo. *Am J Med Genet Parte A*. 2019;1–20. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61270>