

## متلازمة كوستيلو: النمط الظاهري السريري، والنمط الجيني، والمبادئ التوجيهية للإدارة

كارين دبليو جريب<sup>1</sup> | ليندسي أ. مورس<sup>2</sup> | مارني أكسلراد<sup>3</sup> | كاثرين سي شاتفيلد<sup>4</sup> | هارون شيديكيل<sup>5</sup> | ويليام دوبينز<sup>6</sup> | دانيال دويل<sup>7</sup> | برونوين كير<sup>8</sup> | أنجيلا إي لين<sup>9</sup> | ديفيد<sup>10</sup> | شوارتز<sup>3</sup> | باربرا جي سيلز<sup>11</sup> | داون سيجل<sup>11</sup> | سولها<sup>11</sup> | شانكار<sup>12</sup> | ديفيد أ. ستيفنسون<sup>31</sup> | ميهير م. تاكر<sup>41</sup> | ك. نيكول ويفر<sup>51</sup> | سو م. وايت<sup>61</sup> | كاثرين أ. راون<sup>21</sup>

ID

ID

- 1 قسم علم الوراثة الطبية، قسم طب الأطفال، مستشفى AI duPont للأطفال، ويلمنجتون، ديلاوير
- 2 معهد فيري، بينجهامتون، نيويورك، نيويورك
- 3 قسم علم النفس، قسم طب الأطفال، كلية يالور للطب، هيوستن، تكساس
- 4 قسم أمراض القلب، قسم طب الأطفال، كلية الطب بجامعة كولورادو، أورورا، كولورادو
- 5 قسم أمراض الرئة، قسم طب الأطفال، مستشفى AI duPont للأطفال، ويلمنجتون، ديلاوير
- 6 قسم علم الوراثة الطبية، مستشفى سياتل للأطفال، سياتل، واشنطن
- 7 قسم الغدد الصماء، مستشفى AI duPont للأطفال، ويلمنجتون، ديلاوير
- 8 مركز ماننستتر للطب الجيني، جامعة ماننستتر، ماننستتر، المملكة المتحدة
- 9 وحدة الوراثة الطبية، قسم طب الأطفال، مستشفى ماس العام للأطفال، بوسطن، ماساتشوستس
- 10 قسم طب الأطفال، مستشفى إيراسموس إم سي صوفيا للأطفال، روتردام، هولندا
- 11 قسم الأمراض الجلدية، كلية الطب في ويسكونسن، ميلووكي، ويسكونسن
- 12 قسم الطب الجينومي، قسم طب الأطفال، جامعة كاليفورنيا ديفيس، ساكرامنتو، كاليفورنيا
- 13 قسم الطب الوراثي الطبي، القسم طب الأطفال، جامعة ستانفورد، بالو ألتو، كاليفورنيا
- 14 قسم جراحة العظام، مستشفى نيموار ألفريد آي دوبيونت للأطفال، ويلمنجتون، ديلاوير
- 15 قسم علم الوراثة البشرية، كلية الطب بجامعة سينسيناتي، المركز الطبي لمستشفى سينسيناتي للأطفال، سينسيناتي، أوهايو
- 16 الفيكتور خدمات علم الوراثة السريرية، مستشفى الأطفال الملكي، فيكتوريا، أستراليا

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

البريد الإلكتروني: gro.sruomen@ppirgk

كاثرين أ. راوين، دكتوراه في الطب، دكتوراه، معهد UC Davis MIND، 2825 شارع 50، غرفة رقم 2284، ساكرامنتو، كاليفورنيا 95817

البريد الإلكتروني: rauen@ucdavis.edu

معلومات التمويل  
شبكة معجزة الأطفال: المعهد الوطني لانتهاج المفاصل والعضلات والعظام والجلد

الأمراض، رقم المنحة / الجائزة:  
R01AR062165

### خلاصة

متلازمة كوستيلو (CS) هي اعتلال IRASopathy الناتج عن تنشيط طفرات السلالة الجرثومية في

HRAS. بسبب التعبير الجيني HRAS في كل مكان، يؤثر CS على أنظمة أعضاء متعددة.

الأفراد والأفراد معرضون للإصابة بالسرطان. قد يعاني الأفراد المصابون بمتلازمة CS من

المظاهر القحفية الصغيفة، الشذوذات القلبية، النمو والتطور

التأخير، فضلا عن القضايا الجلدية والعظام والعينية والعصبية.

ومع ذلك، يوجد تداخل كبير مع أمراض IRASopathies الأخرى. التقييم الطبي

يتطلب فهم النمط الظاهري متعدد الأوجه. يمكن للمتخصصين الفرعيين

لديهم خبرة محدودة في رعاية هؤلاء الأفراد بسبب ندرة

CS. علاوة على ذلك، قد يختلف المظهر الظاهري باختلاف السبب الأساسي

الطراز العرقي. تم تطوير هذه المبادئ التوجيهية من قبل فريق متعدد التخصصات من

الخبراء من أجل تشجيع ممارسات الرعاية الصحية في الوقت المناسب وتوفير الرعاية الطبية

إرشادات الإدارة لمقدمي الرعاية الأولية والمتخصصة، وكذلك

الأسر والأفراد المتضررين طوال حياتهم. هذه المبادئ التوجيهية هي

بناءً على رأي الخبراء ولا تمثل إرشادات قائمة على الأدلة بسبب نقص البيانات لهذه الحالة النادرة.

### الكلمات الدالة

متلازمة كوستيلو، طفرة HRAS، إرشادات الإدارة، RAS/MAPK، RASopathy

لا تمثل المبادئ التوجيهية القائمة على الأدلة بسبب نقص البيانات في هذا الشأن مرض نادر.

## 2 علم الوراثة الجزيئية

تجم متلازمة كوستيلو عن طفرة معينة منشطة متغايرة الزيجوت.

في HRAS، وهو جين محفوظ للغاية يقع في 11p15.5 وترميزه

متمائل الجين الورمي الفيروسي لساركوما فأر هارفي. HRAS (أوكي وآخرون،

2005) بينما ترتبط طفرات HRAS المكتسبة جسدًا بـ

الأورام المتفرقة، عادةً ما يكون CS نتيجة طفرات جرثومية متغايرة الزيجوت دي نوفو في Teitell, Cotter, & Rauen.

HRAS (Estep, Tidyman,

2006; جريب وآخرون، 2006؛ كير وآخرون، 2006؛ فان ستينسل وآخرون، 2006).

تؤدي طفرات HRAS المرتبطة بـ CS إلى اكتساب الوظيفة، والتي

يسبب التنشيط التأسيسي لبروتين HRAS (Aoki et al., 2005) أو

خلل التنظيم الأكثر تعقيدًا (Gripp et al., 2015; Gripp, Kolbe, Brandenstein, & Rosenberger, 2017) لمسار

RAS / MAPK.

معظم طفرات HRAS مشتقة من الأب وترتبط بها

عمر الأب المتقدم (Aoki et al., 2005; Estep et al., 2006; Giannoulidou,

وآخرون، 2013؛ سول تشيرش، ستابلي، نيكلسون، غونزاليس، وجريب، 2006؛

زامينو وآخرون، 2007) لتحديد هوية معروفة مرتبطة بـ CS

تؤكد طفرة HRAS الجرثومية تشخيص مرض CS وقد توضح ذلك

يتم التشخيص لدى الأفراد الذين يتداخل نمطهم الظاهري مع النمط الظاهري الآخر

اعتلالات را. بالنسبة للمتغيرات الجديدة، من الضروري إجراء مراجعة متأنية والتحقق من الصحة.

ساري (جرات وآخرون، 2018) التأكيد الجزيئي للتشخيص السريري

يساعد في توضيح المخاطر بناءً على الارتباطات بين النمط الوراثي والنمط الظاهري

(الجدول 1) وهذا يعني أن البالغين الذين تم تشخيصهم سريريًا بمرض CS قبل

يجب الآن اختبار تحديد طفرات HRAS المسببة، فشل

لتحديد طفرة HRAS يرجع في الغالب إلى الفرد

الإصابة بمتلازمة مختلفة، وعادة ما تكون اعتلال RASopathy آخر

(الجدول 2) ومع ذلك، ينبغي النظر في الفسيفساء الجسدية بشكل فردي.

الأشخاص الذين لديهم سمات سريرية متوافقة مع CS أو الأفراد الذين يعانون من أعراض أكثر اعتدالًا

عرض السمات المظهرية التي تنطوي على أجهزة أعضاء محدودة فقط

(غريب وآخرون، 2017؛ جريب، ستابلي، نيكلسون، هوفمان، وسول تشيرش،

2006؛ سول تشيرش وآخرون، 2009) نظرًا لأن غالبية الأفراد مع

لدى CS طفرة دي نوفو، والخطر على الأشقاء منخفض؛ ومع ذلك، تتأثر

تم الإبلاغ عن الأشقاء (Gripp et al., 2011) وتم تأكيد فسيفساء العدد التناسلية لدى أحد الوالدين في عائلة واحدة. (2011)

(Gripp, Stabley, et al.,

## 3 الطفرات والنمط الجيني-

### ارتباطات النمط الظاهري

على الرغم من أن البيانات محدودة نظرًا لندرة CS، فقد تم الإبلاغ عن بعض الارتباطات بين النمط الوراثي والنمط الظاهري

(الجدول 3) أكثر من 95%

## 1 مقدمة

يبدو أن هناك متلازمة نمو عصبي جديدة مميزة

المظاهر الفحفية الوجهية، ارتفاع الوزن عند الولادة مع الفشل اللاحق في ذلك

تزدهر، وتم الإبلاغ عن حالات شذوذ الأديم الظاهر بما في ذلك الورم الحليمي الأنفي في طفلين غير مرتبطين في عامي

1971 و7791 (كوستيلو، 1971؛

كوستيلو، 1977) الاسم المستعار، متلازمة كوستيلو، (MIM 214080؛ CS)؛

تم تطبيقه بعد أن لوحظ أن مريضًا ثالثًا ذو سمات سريرية متسقة لديه نمط ظاهري مماثل Moroz, McIntosh,

(Der Kaloustian,

وانترز، وبلايشمان، 1991) ويقدر معدل الانتشار بـ

1/300000 -ولادة حية (أبي وآخرون، 2012؛ جوربلي وويلكي، 2012).

CS هو أحد أمراض RASopathies وهي مجموعة من الأمراض الوراثية الطبية

المتلازمات الناجمة عن الطفرات الجينية في الخط الجرثومي في المكونات والمنظمين لمسار IRAS البروتين كيناز المنشط

بالميتوجين (MAPK)

الطريقة (راون، 2013؛ تيديمان وراوين، 2010؛ 6102). مسار RAS/MAPK

الطريقة هي مسار نقل الإشارة المدروس جيدًا باستخدام بروتين RAS

كونه هيدرولاز غوانوزين ثلاثي الفوسفات صغير، أو GTPase، يعمل بمثابة

مركز إشارات التشغيل والإيقاف داخل الخلية. تتكون بروتينات RAS من عائلة كبيرة

من GTPases والتي تعد NRAS وKRAS وSARH أكثرها شيوعًا.

تمت دراستها فقط لأنها كثيرا ما تتحور في السرطان. رأس

يحتوي البروتين على العديد من مؤثرات المسار النهائي منها

يعد مسار MAPK هو الأفضل الذي تمت دراسته بسبب دوره في تكوين الأورام. ال

يحتوي مسار RAS/MAPK على وظائف خلوية أساسية بما في ذلك دورة الخلية

التقدم، والتمايز، والنسخ، والانتشار، وموت الخلايا المبرمج، و

الحركة. بسبب الطبيعة المهمة لـ RAS في الوظيفة الخلوية،

إن إزعاج المسار أثناء التطوير له عواقب متعددة الأنظمة. (Rauen, 2007) يعاني مرضى RASopathies من خلل في

السلالة الجرثومية

تنظيم هذا المسار وتشمل الورم العصبي الليفي من النوع 1 (NF1)

متلازمة نونان (NS)، متلازمة نونان ذات النمشات المتعددة

(NSML)، التي كانت تسمى سابقًا متلازمة (LEOPARD) ومتلازمة نونان مع الشعر المتساقط (NS-LAH) ومتلازمة القلب

والوجه والجلد (CFC).

تشوه الشعيرات الدموية -متلازمة التشوه الشرياني الوريدي (CM-

AVM) ومتلازمة ليجيوس، والإعاقة الذهنية المرتبطة بـ (Tidyman & Rauen, 2016b) SYNGAP1 على الرغم من أن

كل متلازمة على حدة قد

تكون نادرة، تمثل RASopathies معًا مجموعة مشتركة من الأمراض العصبية.

المتلازمات النمائية التي تؤثر على أكثر من 1 من كل 1000 فرد.

يؤثر CS على أجهزة أعضاء متعددة ويظهر تداخلًا ظاهريًا معها

اعتلالات IRA الأخرى. لهذه الأسباب، لجنة دولية من CS

تم عقد الخبراء لوضع مبادئ توجيهية لإدارة الرعاية الصحية

المهنيين. الهدف الشامل لهذه الإرشادات هو المساعدة

التشخيص السريري والجزيئي، وكذلك الإدارة الطبية

أفراد CS طوال حياتهم من خلال توفير أحدث

تأجير المعلومات الطبية والعلمية للعائلات والطبية

مقدمي الخدمات. تم تطوير هذه المبادئ التوجيهية من خلال رأي الخبراء والقيام بها

## الجدول 1: توصيات إدارة متلازمة كوستيلو

التوصيات	التخصص السريري
في خطر: يجب على جميع الأفراد المشتبه في إصابتهم بمتلازمة كوستيلو أو المعروف أنهم مصابون بها إجراء تقييم شامل مع الطبيب علم الوراثة	علم الوراثة الجزيئية
عند التشخيص: استشارة في علم الوراثة مع فحص بدني شامل ومراجعة لحالات ما قبل الولادة وما بعد الولادة والنمو والأسرة	
تاريخ	
بعد الاختبار الجيني الذي يتم تنسيقه بواسطة متخصص في علم الوراثة أمرًا مهمًا لتأكيد التشخيص	
تسلسل HRAS و لوحة الطفرة المشتركة متبوعة بتحليل كامل إذا كانت اللوحة المشتركة سلبية	
لوحة RASopathies متعددة الجينات إذا كان التشخيص غير واضح أو كان اختبار HRAS سلبيًا	
يمكن أن يأخذ متخصصو علم الوراثة الطبية في الاعتبار إجراء اختبارات إضافية، بما في ذلك المصفوفة الدقيقة للكروموسوم واختبار الإكسوم	
يجب أخذ اختبار والدين في الاعتبار عند اكتشاف متغير غير مؤكد الأهمية أو ظهور أعراض أوبية	
ذكر	
بالنسبة للاختبارات السابقة للولادة بسبب نتائج الموجات فوق الصوتية، اعتبر لوحة RASopathies بمثابة اختبار من الدرجة الأولى نظرًا للتداخل في الأعراض والقيود المفروضة على تقييم النمط الظاهري بواسطة الموجات فوق الصوتية	
يجب إجراء اختبار الجزيئي عند البالغين الذين تم تشخيصهم سريريًا بمتلازمة كوستيلو لتأكيد التشخيص وتوضيحه	
مخاطر أعراض محددة	
الإدارة المستمرة: المتابعة السنوية مع علم الوراثة الطبية للتقييم الصحي المستمر والإحالات حسب الحاجة لرعاية التخصص الفرعي	

أمراض القلب	المعرضون لخطر: تضيق الصمام الرئوي، اعتلال عضلة القلب الضخامي (HCM)، عدم انتظام ضربات القلب، عيوب الحاجز، تمدد الأهر
عند التشخيص: استشارة طبيب قلب الأطفال	مخطط صدى القلب، مخطط كهربية القلب، جهاز مراقبة هولتر
الإدارة المستمرة: أمراض القلب المعروفة:	
متابعة أمراض القلب بناءً على نوع المرض وحدته؛ رعاية فردية لإدارة الطبية أو التدخل أو التصحيح/التخفيف الجراحي بالنسبة لمرض HCM الذي تم حله ظاهريًا. استمر في مراقبة التكرار أو إعادة التشكيل بالنسبة لأمراض القلب والأوعية الدموية الأخرى التي تم حلها ظاهريًا (مثل عدم انتظام ضربات القلب، تضيق الصمام الرئوي) استمر في المراقبة للمراهقين أو البالغين الذين ليس لديهم مرض قلبي معروف	
لا يوجد مرض قلبي معروف:	
العمر من 0-2: تقييم متكرر (من 3 إلى 6 أشهر) بواسطة طبيب قلب الأطفال باستخدام تخطيط كهربية القلب، صدى كل 6 أشهر باستخدام جهاز هولتر في حالة عدم انتظام دقات القلب أو عدم انتظام ضربات القلب	
العمر من 2 إلى 20 عامًا: تقييم طبيب القلب كل 2 إلى 3 سنوات باستخدام تخطيط صدى القلب وتخطيط القلب، وهولتر في حالة وجود مخاوف بشأن عدم انتظام دقات القلب، وفحص الدهون أثناء الصيام الأساسي بين سن 9 إلى 11 عامًا، وتقييم ضغط الدم مع زيارات روتينية للصيانة الصحية	
مرحلة البلوغ (> 20 عامًا): تقييم طبيب القلب باستخدام صدى القلب وتخطيط كهربية القلب كل سنة إلى سنتين، وفحص نسبة الدهون كل 3 إلى 5 سنوات، وتقييم ضغط الدم مع زيارات الصيانة الصحية الروتينية، والنظر في تصوير الأوعية الدموية المقطعية التاجية	
(CTA) للكشف المبكر عن مرض الشريان التاجي، فكر في CTA أو تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي إذا كان مخطط صدى القلب يشير إلى تمدد الأهر	

علم الأعصاب	المعرضون لخطر: ضخامة الرأس، استسقاء الرأس، تشوه خياري الأول، تكهف، الحبل المربوط، النوبات
عند التشخيص: الإحالة إلى قسم الأعصاب باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ، كجزء من أول عامين من الحياة، وبعد مرور عام تقريبًا	التصوير بالرنين المغناطيسي لأسفل العمود الفقري للحبل المربوط (مع صورة واحدة للعمود الفقري بأكمله للحصول على تعداد دقيق لأجسام الفقرات)، مرة واحدة في
التشخيص أو حسب العمر 1 سنة	
الإدارة المستمرة: فحوصات سريرية متتالية مع التركيز على المشي، والمشي على أصابع القدمين، وردود الأوتار، وسلس البول وغيرها من علامات مرض الحبل السري التدريجي بسبب تكهف الحبل السري أو الحبل المربوط	
كرر دراسات التصوير حسب الحاجة	

الوظيفة العصبية/ النفسية	المعرضون لخطر: الإعاقة الذهنية، وضعف الكلام واللغة، وضعف العظام، وتأخر / قصور الغرامة و
المهارات الحركية الإجمالية، وضعف الأداء التكيفي	
عند التشخيص: الإحالة إلى خدمات الطفولة المبكرة، تقييم شامل للكلام واللغة، بما في ذلك المهارات الحركية للفم، العلاج كما هو محدد	النظر في تدريس لغة الإشارة لعلاج عجز النطق/اللغة والعجز الحركي القموي
تقييم التواصل المعزز أو المساعد، مع تدريب الآباء/مقدمي الرعاية	العلاج المهني وتقييم العلاج الطبيعي
العلاج بتحليل السلوك التطبيقي (ABA)	فحص اضطراب طيف التوحد
	بالنسبة للمخاوف السلوكية: الإحالة إلى طبيب نفساني للأطفال للتقييم
مبين	
تقييم ومعالجة الضغوط الوالدية المحتملة، فحص أعراض الاكتئاب لدى الوالدين؛ الرجوع إلى الطبيب النفسي حسب الحاجة	

(متواصل)

## الجدول 1 (تابع)

التوصيات	التخصص السريري
<p>• تشجيع التفاعلات المتبادلة ("الخدمة والعودة") بين الوالدين والطفل. • تقديم المشورة للوالدين بشأن الموارد الفيدرالية وأو الحكومية وأو المحلية للأطفال الذين يعانون من تأخر في النمو/إعاقة ذهنية</p> <p>الإدارة المستمرة: • التدخل المستمر وإعادة التقييم الدوري عن طريق علاج النطق/اللغة والعلاج المهني والعلاج الطبيعي</p> <p>المهنيين</p> <p>• التقييم النفسي العصبي عند سن 4 سنوات أو دخول المدرسة، مع إعادة التقييم قبل التحولات الكبرى. • وضع خطة تعليمية فردية (IEP) عند دخول المدرسة، من أجل البرمجة المدرسية المناسبة (بما في ذلك المهارات الحياتية المحتملة وأو تعليمات التعليم الخاص). سنة دراسية ممتدة؛ التعليم حتى سن 21 عامًا حسب الاقتضاء</p> <p>• توفير الخدمات ذات الصلة في المدرسة بما في ذلك: علاج النطق/اللغة، OT/PT، خدمات التوجيه والتنقل، التكنولوجيا المساعدة أو المعززة • إذا ظهرت مشكلات سلوكية في المدرسة، فيجب على المدرسة إكمال تحليل السلوك الوظيفي (FBA) لإبلاغ السلوك</p> <p>خطة التدخل • (BIP) التخطيط للانتقال بعد المدرسة الثانوية • بالنسبة للمخاوف السلوكية: الإحالة إلى طبيب نفساني للأطفال للتقييم. علاج ABA، التدريب على إدارة الوالدين • (PMT) بالنسبة للمخاوف الاجتماعية/العاطفية: الإحالة إلى طبيب نفساني للأطفال للتقييم، مع إيلاء اهتمام خاص للقلق، خاصة</p> <p>عند دخول المدرسة؛ العلاج السلوكي الأسري/علاج التعرض؛ PMT</p>	<p>الغدد الصماء</p> <p>المعرضون لخطر: الفشل في النمو، قصر القامة، نقص هرمون النمو، نقص السكر في الدم، البلوغ المتأخر أو المبكر</p> <p>عند التشخيص: • الرجوع إلى طبيب الغدد الصماء</p> <p>كحديثي الولادة إذا كان نقص السكر في الدم يمثل مشكلة</p> <p>بين سن 2 و 3 سنوات لمراقبة النمو</p> <p>• الحصول على TSH و 4-T و 1-FG و 3-FG و BP3 مجانًا لفحص نقص الغدة الدرقية ونقص هرمون النمو. • التقييم الغذائي بما في ذلك تركيز 25-هيدروكسي فيتامين د و قياسات النمو.</p> <p>الإدارة المستمرة: • مراقبة النمو والإحالة إلى أخصائي الغدد الصماء للحصول على تسارع كبير أو تباطؤ في سرعة الارتفاع • دراسات تحفيز هرمون النمو التي يجب أخذها في الاعتبار وتوجيهها من قبل أخصائي الغدد الصماء في جميع المرضى • مراقبة علامات البلوغ المبكر أو المتأخر • استبدال فيتامين د 3 1000-600 وحدة للمرضى الذين يعانون من نقص فيتامين د &lt; 20 (25 OH Vit D) بيكوغرام/مل)</p>
<p>في خطر: الفشل في النمو بسبب صعوبات التغذية وأو البلع، وتضيق البواب، والارتجاع المعدي المريئي، و زيادة التمثيل الغذائي أثناء الراحة والإمساك</p> <p>عند التشخيص: • قياسات النمو (باستخدام مخططات النمو الخاصة بالمتلازمة، ومخططات الوزن مقابل الطول العامة لاكتشاف الفشل في تحقيق النمو).</p> <p>يزدهر)</p> <p>• قم بالرجوع إلى أخصائي أمراض الجهاز الهضمي في حالة صعوبات التغذية، والارتجاع المعدي المريئي، وفشل النمو، والقيء، والإمساك. • تقييم التغذية من قبل اختصاصي التغذية. • في حالة صعوبات التغذية: قم بالإحالة إلى علاج التغذية، قم بالإحالة إلى أخصائي الأنف والأذن والحنجرة لتقييم صعوبات المص والبلع، وفكر في دراسات البلع والرسوم. (التنظير المرئي). وتقييم خطر حدوث مضاعفات الجهاز التنفسي (مثل الالتهاب الرئوي الطموح)</p> <p>• تقييم الارتجاع المعدي المريئي على النحو الموصى به من قبل طبيب الجهاز الهضمي. • في حالة وجود ارتجاع معدي مريئي: فكر في اتخاذ تدابير تحفظية مثل التعديلات الغذائية، فكر في العلاج باستخدام منبط مضخة البروتون أو الدواء المنشط. فكر في التغذية عن طريق أنبوب أنفي معدي أو أنبوب فغر المعدة. فكر في تنبئة القاع أو فغر الصائم. • قم بتقييم تضيق البواب للقيء عند العمر من 2 إلى 14 أشهر الإدارة المستمرة: • متابعة منتظمة لتقييم النمو والوزن والتغذية • التقييم والعلاج من قبل اختصاصي التغذية لفشل النمو أو صعوبات التغذية • علاج التغذية لصعوبات التغذية المستمرة لتحفيز التغذية عن طريق الفم • تقييم البداية المتأخرة الارتجاع المعدي المريئي • ضع في اعتبارك حدوث مضاعفات عصبية (مثل التشوه الخياري) مع القيء التدريجي</p>	<p>أمراض الجهاز الهضمي</p> <p>المعرضون لخطر: الشذوذات الهيكلية في مجرى الهواء العلوي والسفلي، والالتهابات المتكررة، وانقطاع التنفس المركزي والانسداد، والقلب والرئتين</p> <p>مرض</p> <p>عند التشخيص: • تقييم مشاكل مجرى الهواء الشائعة.</p> <p>الإدارة المستمرة: • التقييم والعلاج حسب الحاجة</p> <p>• دراسة النوم لدى كبار السن الذين يعانون من أعراض توجي بانقطاع التنفس الانسادي</p>

(متواصل)

## الجدول 1 (تابع)

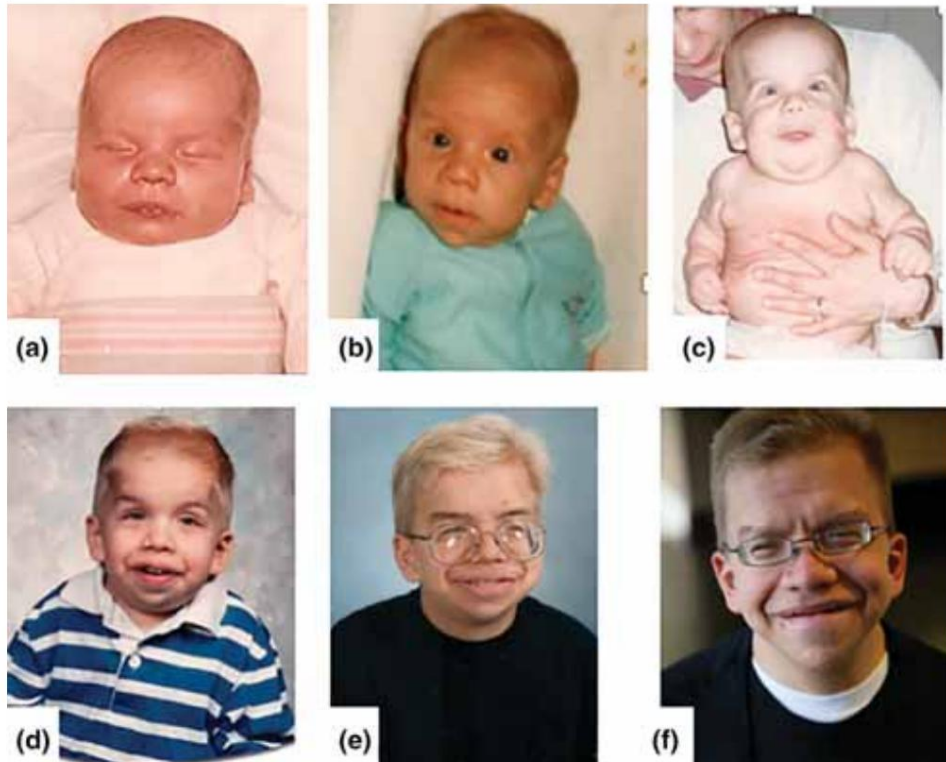
التخصص السريري	التوصيات
طب الأسنان	<p>المعرضون لخطر: تأخر بزوغ الأسنان، وسوء الإطباق، والعضة المتصلبة، وصرير الأسنان، وتآكل المعينا</p> <p>عند التشخيص: • تقييم شامل للأسنان مع طبيب أسنان الأطفال أو طبيب أسنان عام</p> <p>الإدارة المستمرة: • النظافة المنتظمة المناسبة للأسنان. • النظر في استخدام الفلورايد الإضافي لتقليل التسوس</p>
العصلي الهيكلي	<p>المعرضون لخطر: الكاحل العمودي، الصدر، خلل التنسج الوركي/خلع جزئي، جبال الكعب الضيقة، تفلصات الكتف والمرفق، الانحراف الزندي</p> <p>الرسعين والجف وهشاشة العظام والضعف عند التشخيص: • الإحالة إلى طبيب عظام الأطفال • الإحالة إلى معالج فيزيائي الإدارة المستمرة: • مراقبة الجف باستخدام اختبار الانحناء الأمامي لآدم سنوياً على الأقل • الصور الشعاعية اعتماداً على النتائج السريرية (على سبيل المثال، الأعراس فيما يتعلق بالجف، والكاحل العمودي، وخلل التنسج الوركي) • العلاجات القياسية التي يقدمها جراحو العظام/المعالجون الفيزيائيون بناءً على النتائج السريرية (على سبيل المثال، التقويم، والجراحة، وتقويم العظام) • التشجيع على تدريب القوة والنشاط البدني • قياس امتصاص الأشعة السينية المزدوجة الطاقة لدى الأفراد الذين لديهم تاريخ من الإصابة بالجف الكسر • التصوير بالرنين المغناطيسي للعمود الفقري بأكمله للكشف عن الجف التدريجي السريع، أو تشوه القدم الجديد، أو قبل</p> <p>الإجراء الجراحي للعمود الفقري</p>
البولي التناسلي	<p>في خطر: الخصية الخفية أو الشذوذات الشفوية، وتشوه الكلى، والجزر المثاني الحالي، والفتق الإربي، والخلية الانتقالية</p> <p>سرطان المثانة الذي يبدأ في مرحلة المراهقة</p> <p>عند التشخيص: • الفحص البدني التفصيلي • الموجات فوق الصوتية الكلوية</p> <p>الإدارة المستمرة: • الإحالة إلى قسم المسالك البولية والمتابعة مع قسم المسالك البولية، حسب الحاجة. • ابتداءً من سن 10 سنوات، تحليل بول سنوي لليلة الدموية المرتبطة بسرطان المثانة</p>
طب العيون	<p>المعرضون لخطر: الجول، تدلي الجفون، الرأرأة، الخطأ الانكساري، الجول، نقص تنسج العصب البصري، ضمور العصب البصري، ضعف البصر القشري وتأخر النضج البصري، القرنية المخروطية</p> <p>عند التشخيص: • فحص العين من قبل طبيب عيون الأطفال عند الولادة أو في مرحلة الطفولة المبكرة. • التدخل حسب الاقتضاء</p> <p>الإدارة المستمرة: • فحص العين بعد 6 أشهر والمتابعة كل 6 أشهر خلال أول عامين. ثم سنوياً بعد ذلك • العلاج الداعم للرؤية والتقييم الوظيفي من خلال برامج التدخل المبكر وموارد لتضعف البصر</p> <p>وإدراك العمق غير الطبيعي • في حالة وجود تشوهات في العصب البصري، يتم إجراء تصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ للكشف عن التشوهات</p>
علم الأورام	<p>المعرضون لخطر الإصابة بما يلي: الأورام الحميدة، والساركوما العضلية المخططة الجينية، وسرطان المثانة، والورم الأرومي العصبي عند التشخيص: • إذا كان أقل من 10 سنوات، الموجات فوق الصوتية للبطن والحوض</p> <p>الإدارة المستمرة: • كمر الموجات فوق الصوتية للبطن والحوض كل 3 أشهر حتى سن 10-8 سنوات. • تحليل البول السنوي من سن 10 سنوات. قم بالإحالة لتقييم سرطان المثانة في حالات بيلة دموية مستمرة • التحقق من الأعراض غير المبررة للورم الخبيث الأساسي</p>
الأمراض الجلدية	<p>في خطر: الأورام الجلدية، التنقر الجلدي الراجي الأحمصي، الشواك الأسود عند التشخيص: • الإحالة إلى طبيب الأمراض الجلدية عند الأطفال حسب الحاجة الإدارة المستمرة: • مراقبة تطور الأورام الجلدية، يمكن إزالته في حالة ظهور الأعراض • مراقبة التنقر الجلدي الراجي الأحمصي، وقد يحتاج إلى علاج موضعي • التوصية بالحماية من الشمس واتخاذ الاحتياطات اللازمة لتجنب ارتفاع درجة الحرارة</p>
مرحلة البلوغ	<p>الإدارة المستمرة: • متابعة أمراض القلب، يعتمد التكرار على التشخيصات السابقة • تقييم/إدارة أعراض الارتجاع • التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ في حالة ظهور أعراض خباري I</p>



## الجدول 13: الارتباطات بين النمط الوراثي والنمط الظاهري في متلازمة كوستيلو

طفرة HRAS	النمط الظاهري السريري
ص. S21G	الميزات الكلاسيكية CS
ص. C21G	النمط الظاهري الشديد لحديثي الولادة - اعتلال عضلة القلب الشديد، والانتصاب الجنبي والتأموري، وتشوهات الرئة
ص. D21G	النمط الظاهري الشديد لحديثي الولادة - اعتلال عضلة القلب الشديد، والانتصاب الجنبي والتأموري، وتشوهات الرئة
ص. G12A	ارتفاع معدل الأورام الخبيثة
ص. V21G	اعتلال عضلة القلب الشديد وعدم انتظام دقات القلب وكذلك ضيق التنفس. قاتلة عادة
ص. C31G	أعراض أكثر اعتدالاً مع انخفاض خطر الإصابة بالأورام الخبيثة أو الورم الحليمي، وطول القامة، وغياب انحراف المعصم الزندي الكلاسيكي CS
ص. K22Q	السمات الكلاسيكية لـ CS بالإضافة إلى الاعتلال العضلي الخلفي
ص. I85T	تميل ملامح الوجه إلى أن تكون أقل خشونة
ص. D06G	النمط الظاهري الأكثر اعتدالاً - تم الإبلاغ عنه مع انتقال الأمهات
ص. V06G	تم الإبلاغ عن حالة واحدة فقط وهي وفاة رضيع
ص. E63K	السمات الكلاسيكية لـ CS بالإضافة إلى الاعتلال العضلي الخلفي
ص. E63_D69dup	أعراض أكثر اعتدالاً - إعاقة ذهنية أخف، ومشاكل تغذية أقل، وانخفاض خطر الإصابة بالأورام
ص. R711K	تميل ملامح الوجه إلى أن تكون أقل خشونة
ص. P641A	تميل ملامح الوجه إلى أن تكون أقل خشونة
ص. T641A	أعراض أكثر اعتدالاً - إصابة طفيفة في الجلد والمفاصل وتقييد نمو أكثر اعتدالاً. صغر الرأس ومتناثر، تم الإبلاغ أيضاً عن شعر رقيق.
ص. V641A	تميل ملامح الوجه إلى أن تكون أقل خشونة

الشكل 1 صور للفرد الذكور مع الأكثر شيوعاً خطأ متخالف HRAS p.G12S طفره، الصور توضح متلازمة كوستيلو الكلاسيكية النمط الظاهري القحفي الوجهي. هذا الرقم يصور تطور ملامحه منذ الولادة (أ) إلى عمر 5 أشهر (ب) سنة ونصف من العمر (ج) وأربعة ونصف سنة (د) 15 سنة العمر (هـ) و 23 عامًا (و) [يمكن الاطلاع على الشكل الملون في [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]



p.A146P (تشييو وآخرون، 2016؛ جريب وآخرون، 2008؛ كير وآخرون، 2006). HRAS

ارتبط p.A146T بعرض تقديمي أكثر اعتدالاً مما أدى إلى

تورط بسيط في الجلد والمفاصل وتقييد نمو أكثر اعتدالاً. HRAS

يرتبط p.G60D بنمط ظاهري وأبوي أكثر اعتدالاً بشكل عام

انتقال العدوى (Gripp et al., 2015) في حين أبلغ عنها الفرد الوحيد

مع HRAS توفي p.G60V في مرحلة الطفولة (Gripp et al., 2017)

## 4 نتائج ما قبل الولادة |

ينبغي النظر في تشخيص ما قبل الولادة لـ CS عند الأجنة المصابة

زيادة الشفافية القوية (بما في ذلك ورم رطب كيسي) أو موه السلى المتعدد أو الانحراف الزندي للرسغين أو اعتلال

عضلة القلب الضخامي أو عدم انتظام دقات القلب الجيني (Lin et al., 2009; Quezada & Gripp, 2007)



الشكل 2: صور الأفراد الذين يعانون من طفرات ضائفة نادرة في HRAS.

(أ) صبي يبلغ من العمر 3 سنوات يعاني من طفرة ضائفة HRAS p.F156L متغايرة الزيجوت. (ب) فتاة تبلغ من العمر 3 سنوات مصابة بطفرة ضائفة في HRAS p.Q22K (ج) صبي يبلغ من العمر ثلاثة أعوام ونصف يعاني من طفرة ضائفة في HRAS p.G12A. (د) فتاة تبلغ من العمر خمس سنوات ونصف تعاني من طفرة ضائفة في HRAS p.G12C. (هـ) فتاة تبلغ من العمر 6 سنوات مصابة بطفرة ضائفة HRAS p.G13C متغايرة الزيجوت. (F)

رجل يبلغ من العمر 26 عامًا مصاب بطفرة ضائفة في p.G13D HRAS [يمكن الاطلاع على الشكل الملون على wileyonlinelibrary.com]

سميث، بودرازا، وفخور، 2009؛ فان دن بوش وآخرون، 2002). يوجد موه السلى في أكثر من 70% وقد يكون مرتبطًا بانخفاض بلع الجنين (لين وآخرون، 2009؛ مايرز وآخرون، 2014؛ سميث وآخرون، 2009؛ فان دن بوش وآخرون، 2002). تميل الأجنة المصابة بـ CS إلى أن تكون كبيرة الحجم أثناء الحمل. العمر العمري الذي يتناقض مع الفشل في النمو وتأخر النمو بعد الولادة (لين وآخرون، 2009؛ كويزادا وجريب، 2007؛ سميث وآخرون، 2009؛ فان دن بوش وآخرون، 2002). عدم انتظام ضربات القلب الجيني خاص إلى حد ما بـ CS (مايرز وآخرون، 2014). بعد المخاض المبكر أمرًا شائعًا، وكذلك الحاجة إلى الولادة المبكرة الولادة بسبب مضاعفات فرط نمو الجنين، أو تعدد السوائل، أو ضائفة الجنين (لين وآخرون، 2009؛ بيكيوني وآخرون، 2009؛ سميث وآخرون، 2009). قد تشمل نتائج الموجات فوق الصوتية ضخامة الرأس، تضخم البطين، عظام طويلة وانحماص. العديد من خصائص الجنين وما قبل الولادة تتداخل نتائج الموجات فوق الصوتية مع مركبات الكربون الكلورية فلورية أو NS. مما يؤكد الأهمية من الاختبارات الجزيئية.

## 5 أمراض القلب والأوعية الدموية |

أمراض القلب والأوعية الدموية موجودة في 85% من الأفراد بما في ذلك فرط ضغط الدم اعتلال عضلة القلب الغذائي (HCM)، عيوب القلب الخلقية (CHD)، خلل إيفاعات وأو ارتفاع ضغط الدم، أمراض القلب والأوعية الدموية هي الرئيسية مساهم في الإصابة بالأمراض والوفيات في السنوات الأولى من الحياة (جيلب، روبرتس، وتارتاليا، 2015؛ لين وآخرون، 2011). يحدث HCM بنسبة 60% تقريبًا، وهو ما يمثل 75% من أمراض القلب والأوعية الدموية (لين وآخرون، 2011). فرط- يمكن أن يكون الكأس غير متمائل/حاجز أو متحد المركز، مع البطين الأيسر أو

تورط البطينين (لين وآخرون، 2011). يختلف المسار السريري من شكل مميت نادر وشديد لحديثي الولادة، إلى الشكل النموذجي الخفيف إلى المعتدل من HCM الذي شوهد في الأغلبية (Burkitt-Wright et al., 2012; Lorenz et al., 2012). في حين لا يزال يتعين جمع بيانات التاريخ الطبيعي على المدى الطويل،

متابعة 146 مريضًا تتراوح أعمارهم من شهر واحد إلى 40 عامًا (مع يشير 13 فردًا فقط 18 عامًا) إلى أن العديد منهم مصابون بمرض مزمن أو مزمن تضخم شرس (37%) وكان ربعهم يعاني من مرض مستقر، وجزء صغير (14%) تحسن أو حتى حل (لين وآخرون، 2011).

يتم التعرف على أمراض القلب التاجية في 45% من الأفراد (لين وآخرون، 2011). تضيق الصمام الرئوي (PVS) هو أكثر أمراض القلب التاجية شيوعًا (20-15%)

وقد يكون مصحوبًا بالرئتين تحت الصمامية وفوق الصمامية تضيق، والبطين الأيمن مزدوج الحجرة. في معظم المرضى مع PVS، لا يتطلب الانسداد الخفيف إلى المتوسط أي تدخل. عيوب الحاجز الأذيني (ASD) غير ضائفة (5-7%) أخرى نادرة وتشمل العيوب عيب الحاجز البطيني، وتشوهات الصمام التاجي، سماكة أو تضيق الأبهر، الصمام الأبهري ثنائي الشرف، تضيق الشريان الأورطي، والقناة الشريانية المفتوحة، وتمدد جذر الأبهر. كورو- تم الإبلاغ عن حالات شاذة في الشريان التاجي في عينات التشريح، يتظاهر بمرض الشريان التاجي المبكر وخلل التنسج العضلي الليفي التاجي (Kerr et al., 2006; Lin et al., 2011).

بعد عدم انتظام ضربات القلب الأذيني شائعًا جدًا في مرض CS، ويشاهد في أكثر من 50% تتميز عادة بأنها عدم انتظام دقات القلب الأذيني غير العائد (NRAT) عدم انتظام دقات القلب الأذيني خارج الرحم، أو عدم انتظام دقات القلب الأذيني متعدد البؤر، أو الفوضوي (ليفين وآخرون، 2018؛ لين وآخرون، 2011). غالبًا ما يحدث عدم انتظام دقات القلب الأذيني غير العائد يتم تشخيصه في السنة الأولى من العمر ويكون مستقرًا أو يتحلل بنسبة 70%

الأفراد (غريب وآخرون. ، 2010) من غير الواضح حاليًا ما إذا كانت تقدمية

التشوه الخياري الأول، أو تكهف النخاع، أو الحبل المربوط وما يرتبط بها من أمراض عصبية

تساهم العواقب المنطقية في تطور الجنف وتطور

خلل التنسج الوركي البصري، وأوتار العقبى الضيقة، والبدن أو القدم

التشوهات الموضوعية. تحدث النوبات مع زيادة حدوثها (Kerr

وآخرون. ، 2006) ويتم التعامل معهم كما هو الحال في عموم السكان. لا يوجد نوع أو عمر معين لظهور النوبات هو

السائد. بسبب خطر نقص السكر في الدم الناتج عن نقص الإنسولين عند الرضع الصغار (Gripp et al. ، 2015) أو

نقص السكر في الدم المرتبط بنقص هرمون النمو لدى كبار السن

(غريب، سكوت جونيور، نيكلسون، وفيغيروا، ، 2000) نوبات الصرع الجديدة

ينبغي أن يدفع إلى تقييم نقص السكر في الدم.

تعتبر إدارة الجهاز العصبي في مرض CS مدى الحياة ويتم الإحالة إلى قسم الأعصاب

مهم في التشخيص (الجدول 1). احتياج الاختبارات السريرية التسلسلية إلى التركيز على تشوهات المشية بما في ذلك

المشي على أصابع القدمين، وردود الفعل الوترية، وغيرها من علامات مرض الحبل السري التدريجي. عندما Chiari

أنا تشوه أو

تكهف النخاع هو عرض من الأعراض أو يظهر تقدمًا ملحوظًا في الصورة.

في الدراسات، تتم الإشارة إلى استشارة جراحة الأعصاب. وهذا غالبًا ما يؤدي إلى

تخفيف الضغط عن الحفرة الخلفية، وأحيانًا تكرار الضغط

(غريب وآخرون. ، 2010) بالنسبة للمخاوف المتعلقة بالحبل المربوط، تصوير الجزء السفلي من العمود الفقري

عند التشخيص أو حسب عمر سنة واحدة. نظرًا لأنه قد يكون من الصعب تحديد الحبل المربوط بشكل مؤكد في

دراسات التصوير، فيجب أن يظل هناك مؤشر مرتفع للاشتباه ويجب فحص الأفراد الذين تظهر عليهم الأعراض.

إعادة تصويرها. تشير البيانات الأولية إلى أن العديد من الأفراد الذين يعانون من مرض CS قد يفعلون ذلك

تحتوي على ستة فقرات قطنية، وبالتالي، من المهم حساب عددها

مستوى العمود الفقري من العمود الفقري العنقي وصولاً إلى التأكد بشكل مناسب

مستوى المخروط.

## 7 | الوظيفة المعرفية العصبية

تحدث الإعاقة الذهنية لدى حوالي 80% من الأفراد الذين يعانون من مرض CS (Axelrad

وآخرون. ، 2009) أكسلراد، شوارتز، كاتزنشتاين، هوبكنز، وجريب، 2011

سيباريني وآخرون. ، 2009) وأغلبها تقع في نطاق خفيف إلى متوسط.

مع ما يقرب من واحد من كل خمسة يظهر ضعفًا شديدًا، وواحدًا من كل

10 تظهر أداءً منخفضًا من المتوسط إلى المتوسط. السائل غير اللفظي

يعتبر الاستدلال قوة نسبية، حيث يقع حوالي 20% من الأفراد في النطاق المتوسط المنخفض، في حين أن الاستدلال

اللفظي والبصري المكاني

المهارات هي مجالات الضعف النسبي. وتشير الأدلة الأولية

أن الأفراد الذين لديهم طفرة ضائعة G13C لديهم إدراك أفضل

الأداء الطبيعي والتكيفي (أكسلراد وآخرون. ، 2011: 2009 جريب،

ستابلي، وآخرون. ، 2011)

معظم الأفراد الذين يعانون من CS يظهرون تأخرًا في الكلام / اللغة

الكلمات الأولى تحدث عادة بين السنة الأولى والثانية

الحياة (غريب، ستابلي، وآخرون. ، 2011) غالبًا ما تتزامن بداية النطق مع حل مشكلات التغذية المبكرة وتحمل

الرضعات عن طريق الفم. (Gripp & Lin, 2012) يستمر ضعف النطق/الحركة (وايت وآخرون. ، 2005) على الرغم

من أن غالبية الأفراد قادرين على

التحدث بجملة كاملة عند البلوغ (هوبكنز وآخرون. ، 2010) و

يتعلم بعض الأفراد لغة الإشارة بنجاح (وايت وآخرون. ،

2005). تكشف التقييمات الموحدة القدرات اللغوية الشاملة في نطاق الإعاقة الخفيف إلى المتوسط (أكسلراد

وآخرون. ، 2009: شوارتز وآخرون. ، 2013) على الرغم من فهم اللغة الوظيفية

قد يكون أفضل في البيئات المألوفة. اللغة التعبيرية هي

يحدث عدم انتظام ضربات القلب الأذيني في وقت لاحق، أي الرجفان الأذيني والرفرفة

تم الإبلاغ عن ذلك، في حين يبدو أن عدم انتظام ضربات القلب البطيئي نادر.

بسبب ارتفاع معدل انتشار أمراض القلب والأوعية الدموية، عاجلاً

تم الإشارة إلى استشارة أمراض القلب عند الأطفال عند تشخيص المرض

CS. يشمل التقييم تخطيط صدى القلب (ECHO) وتخطيط كهربية القلب.

التصوير (ECG) والقياس المستمر عن بعد أو مراقبة هولتر. HCM

ومن المرجح أن تظهر العلاج بـ NRAT في مرحلة الطفولة، لذا فإن المراقبة المتكررة في أول عامين من الحياة مناسبة.

إعادة التقييم في وقت مبكر

تملي التشوهات مرحلة الطفولة، مع تحديد فترات زمنية حسب العمر في حالة عدم وجود أمراض القلب والأوعية

الدموية (الجدول 1). يعامل-

يتضمن علاج HCM علاجات طبية لتقليل معدل ضربات القلب و

انسداد التدفق الخارجي وفقاً للإرشادات المنشورة (غيرش وآخرون،

2011). تمت معالجة انسداد التدفق الخارجي الشديد بالحاجز

استئصال العنق. يعتبر العلاج التقليدي المضاد لاضطراب النظم لـ NRATs من قبل أخصائي الفيزيولوجيا الكهربية

للأطفال فعالاً في معظم المرضى. (Bradley, Fischbach, Law, Serwer, & Dick 2nd., 2001; Salerno, Kertesz, Friedman, & Fenrich, 2004)

هو (Bradley, Fischbach, Law, Serwer, & Dick 2nd., 2001; Salerno, Kertesz, Friedman, & Fenrich, 2004)

نادراً ما يكون ضرورياً. لا يُعرف سوى القليل عن ما إذا كان HCM وغيرها

يمكن أن يتطور مرض عضلة القلب في سن أكبر. جميع الأفراد مع

CS، حتى أولئك الذين لديهم ECHO طبيعي سابق أو خضعوا له

الإصلاح الجراحي لأمراض القلب التاجية عند الأطفال الصغار، يجب أن يخضع لإعادة تقييم دوري لقلب السيارة من

قبل طبيب القلب. ارتفاع ضغط الدم (Lin et al., 2011; Estep et al., 2006) والموت المفاجئ (القلب المفترض)

ليس من غير المألوف (Lin et al., 2011) نظراً للمخاطر المكتسبة والمؤيدة

تشوهات القلب والأوعية الدموية العدوانية، وفحص HCM مع

ECHO وGCE، ومرض الشريان التاجي المبكر، واعتلال الدهون وارتفاع ضغط الدم

هناك ما يبرر الشعور طوال الحياة (غيرش وآخرون. ، 2011) باختصار و

لم يتم وصف النتائج طويلة المدى لعملية جراحية في CS، ولكن يجب أن تؤخذ في الاعتبار ارتفاع معدل الوفيات

الجراحية المرتبطة بالأمراض المصاحبة.

## 6 | النتائج العصبية

النتائج العصبية شائعة وتشمل الهيكلية والوظيفية

تشوهات. تشمل نتائج الجهاز العصبي المركزي الهيكلي المطلقة

أو ضخامة الرأس النسبية، وتوسع البطين، والازدحام في الحفرة الخلفية التي قد تكون شديدة بما يكفي لتلبية معايير

التشوه الخياري 1، ونادراً تشوه داندي ووكر (ديلرو، شاتيل، أرفيلر، &

لاكومب، 2003: جريب، هوبكنز، دويل، ودوينز، 2010: جريب ولين، 2006: جريب ولين. ، 2012) في حين أن هذه

النتائج قد تكون موجودة في وقت مبكر

في مرحلة الطفولة، يمكنهم التقدم. الازدحام في الحفرة الخلفية متناسوي على الأقل

يعزى في المقام الأول إلى نقص تنسج الحفرة الخلفية العظمية على الرغم من وجود خلفية طبيعية

حجم الدماغ (كالاندريلي وآخرون. ، 2015) مزيج من الطفولي النموذجي

نمو الدماغ وربما طفرة HRAS مدفوعة بالنمو الزائد مع انخفاض حجم الحفرة المخيخية وشكل الجمجمة المتغير

يؤهب لـ

فتق اللوزتين المخيخية الذي يظهر عندما يكون شديداً على شكل سوء تكوين خياري Hordo, Kaplan, & Miller,

Paquin, et al., 2015: Calandrelli et al., 1

(2009) الازدحام في الحفرة الخلفية وفتق اللوزتين المخيخية-

يمكن أن يؤدي المرور عبر التقيبة العظمى إلى إعاقة السائل الشوكي المخيخي

التدفق، مما يساهم في تضخم البطينات وتكوين تكهف النخاع.

قد يؤدي تكهف النخاع إلى أعراض الجهاز العصبي المحيطي مثل الضعف أو الألم أو الإحساس غير الطبيعي. الحبل

المربوط أكثر ملاءمة

مون مما يتعكس في الأدبيات وينبغي أن يشتمل في كل شيء

## 18 | الاجتماعية والعاطفية، و الوظيفة السلوكية

تم وصف الرضع والأطفال الصغار الذين يعانون من مرض CS على أنهم مميزون

منعزل، وسريع الانفعال، ومفرط الحساسية للمس، وهو ما قد يكون مصاحبًا

يرتبط بالتغذية الأساسية والمضاعفات الطبية (Galéra

وآخرون، 2006؛ جريب وآخرون، 2010؛ كوامي وآخرون، 2003) تنخفض صعوبات التغذية المبكرة والنهيج بمرور الوقت (وايت وآخرون، 2005)

يظهر العديد من الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 4 سنوات أيضًا أعراض مرتفعة لاضطراب طيف التوحد (et al., 2014, Adviento) على الرغم من أنه

من غير الواضح ما إذا كان الأطفال الأكبر سنًا قد يخرجون من حالة تشبه التوحد

(شوارتز وآخرون، 2017؛ يونغ، بيراتي، فايس، وراوين، 2018) في

وفي وقت لاحق من مرحلة الطفولة والمراهقة، تظهر المهارات الاجتماعية كأحد الأقارب

القوة، وخاصة بين الإناث، يتمتع الأفراد بشخصية مميزة مع تقدمهم في السن، بما في ذلك القبول وروح الدعابة

(بيزاوي، عيج، برار، راوين، وايس، 2018) وغالبًا ما يتم وصفها

مؤنس وودود (Gripp & Lin, 2012)

يعاني الأفراد الذين يعانون من مرض CS من معدلات عالية من الاستيعاب

المشاكل، بما في ذلك قلق الانفصال والقلق المدرسي (أكسلراد

وآخرون، 2011؛ جاليرا وآخرون، 2006؛ كوامي وآخرون، 2003) هذه الأعراض

تميل حالات توم إلى أن تكون أكثر انتشارًا عند الذكور والأشخاص ذوي القدرات العقلية المنخفضة

القدرة الطبيعية، مما يشير إلى أنهم يجدون المدرسة مرهقة. قلق

ينبغي تقييمها في الأطفال في سن المدرسة. قد يستجيب الأطفال

جيدًا للتدخل الأسري للقلق مع التركيز على

علاج التعرض. قد يستفيد الآباء أيضًا من الدعم باعتبارهم يمتلكون

يمكن أن يكون الطفل المعقد طبيًا مرهقًا.

يظهر حوالي نصف الأفراد مشاكل سلوكية خفيفة مثل

نوبات الغضب والعصيان (أكسلراد وآخرون، 2009)

بالمقارنة مع العيانات المعيارية، هناك عدد قليل نسبيًا من المشاكل السلوكية

ذكرت (الفيري وآخرون، 2014؛ أكسلراد، جليدين، نيكلسون، وجريب،

2004) في البالغين، CS، أفاد الآباء أن نوعية الحياة ترتبط عكسيا

للضحايا الطبية (هوبكنز وآخرون، 2010)

## 9 | نتائج الغدد الصماء

تشمل اعتلالات الغدد الصماء الشائعة في مرض CS فرط الأنسولينية الوليدية،

نقص السكر في الدم، ونقص هرمون النمو (GH)، ومشاكل في

بلوغ الأطفال حديثي الولادة والرضع معرضون بشكل كبير لخطر الإصابة بنقص السكر في الدم و

يجب إجراء الفحص مباشرة بعد الولادة وأثناء العلاج الطبي المستمر

رعاية كالم في السنة الأولى. يجب أن تكون مستويات السكر في الدم أقل من 70 ملجم/ديسيلتر

يتم تناولها وفقًا لتوصيات جمعية الغدد الصماء لدى الأطفال (Thornton et al., 2015) ونسبة السكر في الدم مساوية

أو أقل من

يجب أن يكون 50 ملجم/ديسيلتر عينة تشخيصية (الجلوكوز، هرمون النمو، الأنسولين،

الكورتيزول، بيتا هيدروكسي بوتيرات) التي تم الحصول عليها في ذلك الوقت لتحديد

مسيبات انخفاض نسبة السكر في الدم لتوجيه الإدارة. فرط النشاط الوليدي

الأنسولينية (الكسندر وآخرون، 2005؛ شيفيلد وآخرون، 2015) نقص هرمون النمو

(جريفيرسين وفيلجوين، 2004؛ شتاين، ليجولت، دانمان، ويكسبيرج، &

هاميلتون، 2004) ومتلازمة الإغراق المتأخرة بسبب فقر المعدة و

تنبيه الفاع يمكن أن تسبب أو تساهم في نقص السكر في الدم (كالبريا،

غالاجر، سيمونز، بليمان، ودي ليون، 2011) مع كل متطلبات

إدارة طبية محددة. الرضع أو الشباب في كثير من الأحيان قبل

يتم إرساله مع انخفاض نسبة الجلوكوز في الدم بسبب نقص هرمون النمو وقد تظهر الأعراض

عادة ما تكون أسوأ من فهم اللغة، ويرجع ذلك على الأرجح إلى الكلام

و/أو صعوبات في النطق. قد يتسارع تطوير المفردات

معدل قليلًا في مرحلة المراهقة أو مرحلة البلوغ المبكر.

يعد التقييم النفسي العصبي للانتباه أمرًا صعبًا، حيث

واجه المشاركون صعوبة في فهم توجيهات المهمة. الأيون

يشير التقرير إلى مشاكل الانتباه لدى ما يقرب من ثلث الأفراد

مقاطع فيديو تحتوي على (Alfieri et al., 2014) CS على الرغم من أن الاهتمام ربما يكون مشتركًا

يتناسب مع التطور الشامل. ذاكرة الاستدعاء اللفظي هي

بشكل عام في نطاق الإعاقة الخفيف إلى المتوسط (أكسلراد وآخرون،

2009؛ ديلوني وآخرون، 2010؛ شوارتز وآخرون، 2013) وفي المقابل لفظي

يبدو أن ذاكرة التعرف قد تم إنفاذها إلى حد كبير، حيث تقع في المتوسط المنخفض

إلى متوسط المدى (شوارتز وآخرون، 2013) ذاكرة المعلومات السردية

فالذاكرة أفضل تطورًا من الذاكرة بالنسبة للمعلومات الأقل تنظيمًا.

مثل قوائم الكلمات. تتراوح الذاكرة البصرية المكانية من خفيفة إلى

إعاقة شديدة (أكسلراد وآخرون، 2009؛ أكسلراد، نيكلسون، ستابلي، سول-)،

تشيرش، وجريب، 2007؛ ديلوني وآخرون، 2010) القدرات الحركية البصرية

يبدو أن هناك ضعف نسبي. تتميز العجز الحركي الدقيق

معظم الأفراد وتتفاقم بسبب شذوذات اليد الموضعية

وقيود الحركة.

تكون القدرات الأكاديمية بشكل عام في مرحلة مبكرة من المدرسة الابتدائية.

بناءً على الاختبارات الموحدة، يصل معظم الأفراد إلى الكلمة الأساسية

مهارات القراءة والنهجة بين مرحلة الروضة وحتى الصف الثاني

المستوى، بينما يتقدم عدد قليل منهم إلى مستوى الصف الرابع إلى السادس. حساب الرياضيات

تقع المهارات عمومًا في مرحلة رياض الأطفال حتى الصف الثالث. القراءة كوم-

تميل مهارات حل المشكلات في الرياضيات التطبيقية والفهم المسبق إلى أن تكون أقل

متطورة (شوارتز وآخرون، 2013)

ويتناسب السلوك التكيفي بشكل عام مع الفكري

تفسير. تميل المهارات الاجتماعية إلى التطور بشكل أفضل، في حين أن الممارسة العملية

تميل مهارات الحياة اليومية إلى أن تكون أضعف، ويرجع ذلك جزئيًا إلى اعتلال العظام.

قدرة. تميل الإناث إلى امتلاك مهارات اجتماعية وتواصلية أفضل.

ومهارات الحياة اليومية أفضل إلى حد ما. معظم الأفراد الذين يعانون من CS

تحقيق درجة محدودة من الاستقلال كبالغين، والقدرة على إطعام،

نظيفة، وارتداء ملابسها بأقل قدر من المساعدة (وايت وآخرون، 2005)

وأكثر من نصفهم يستطيعون البحث في الإنترنت بأنفسهم؛ لكن،

معظمهم غير قادرين على إكمال المهام الأكثر تعقيدًا مثل الإدارة

المال (هوبكنز وآخرون، 2010)

يحتاج معظم الأفراد الذين يعانون من CS إلى برمجة متخصصة في

المدرسة، عادة في وضع المهارات الحياتية (الجدول 11) الأطفال في الولايات المتحدة

وينبغي أن تعطى خطة تعليمية فردية شاملة.

يمكن تسهيل التعلم عن طريق تضمين المحتوى في السرد ل-

الحصير، ويمكن تقييم المعرفة بشكل أفضل باستخدام الاختبار من متعدد ل-

الحصير، والتي تُفضل على الأسئلة ذات النهايات المفتوحة. أطفال

يجب إحالته لتقييم الكلام / اللغة لتقديم التوصيات

توصيات لعلاج النطق وتقييم التكنولوجيا المساعدة

لتحديد ما إذا كان جهاز الاتصال المساعد قد يفعل ذلك

يثبت أنه مفيد. استخدام جهاز اتصال مساعد أو صورة

نظام تبادل الاتصالات يساعد الأطفال في النمو

التواصل بين الأشخاص ذوي الإعاقة (غانز، ديفيس، لوند، جودوين، وسيمبسون،

2012) يمكن تعليم الأطفال الذين يعانون من مشاكل أكثر خطورة في النطق الإشارة

لغة. بالنسبة للجزء الحركي، يجب إحالة الأفراد للعمل

العلاج الطبيعي والطبيعي، وفي المدرسة، والتوجيه والتنقل

وينبغي أيضًا إكمال تقييم الجودة.



مع ثوران متأخر، وهي عادة لا تظهر زيادة في الأسنان

ازدحام، نقص الأسنان، أسنان زائدة، أو أسنان غير طبيعية

علم التشكل المورفولوجيا. نادراً ما تم الإبلاغ عن صغر الأسنان (تاكاهاشي &

أوهاشي، 2013) يعاني جميع الأفراد المصابين بـ CS تقريباً من عيب في المينا

تتميز بأفات بؤرية بيضاء منزوعة المعادن وأفات مخططة

بسبب التآكل المرضي بسبب زيادة التعرض للتآكل والتسوس (Goodwin, Oberoi, et al., 2014; et al., 2014) (Goodwin)

تتضمن الإدارة الطبية فحوصات الأسنان المنتظمة مع طبيب أسنان عام أو طبيب أسنان للأطفال (الجدول

1). ليس من غير المألوف أن يقوم أفراد CS بذلك

تتطلب التخدير لزيارة طبيب الأسنان. يتم إيلاء اهتمام خاص لنظافة الفم

مهم لأن تضخم اللثة يجعل التنظيف صعباً و

نقص تنسج المينا يزيد من التعرض للتسوس. زيادة الفلورايد

العلاج يمكن أن يقلل من التسوس. بالنسبة لصيرير الأسنان، يمكن التفكير في استخدام واقي فم مخصص، وينبغي

أن تتضمن التوجيهات الاستباقية إمكانية -

-تأخر نمو الأسنان ويزوغها، الإحالة المبكرة إلى

يوصى باستخدام تقويم الأسنان، خاصة في حالة سوء الإطباق من الدرجة الثالثة.

## 13 | النتائج العضلية الهيكلية

تعتبر النتائج العضلية الهيكلية شائعة وتشمل الجف، والشذوذات الصدرية، وهشاشة العظام/هشاشة العظام، وحلل

التنسج الوريكي/خلع جزئي، والكاحل العمودي، وأوتار العرقوب الضيقة، وتقلصات المفاصل الكبيرة والصغيرة،

الانحراف الزندي للرسغين، ونقص التوتر، وتراخي المفاصل، وضعف العضلات (ديتويلر، تاكر، هوبكنز، كونواي،

وجريب، 2013؛ رينكر،

ستيفنسون، وتسونغ، 2011؛ ستيفنسون وياغ، 2011؛ ياسر،

جروتكاو، وغولديرغ، 2003) انخفاض كثافة المعادن في العظام

تم الإبلاغ عنها في العديد من حالات RASopathies وهي شائعة في CS

(ديتويلر وآخرون، 2013؛ ليوني وآخرون، 2014؛ ستيفنسون وآخرون، 2011؛

وايت وآخرون، 2005) قد تكون قلة العظام موجودة وقد تظهر أعراض على الأفراد (وايت وآخرون، 2005) ومع ذلك،

فإن التأثير الناتج

لم يتم توضيح الكسور الناجمة عن هشاشة العظام في CS بشكل جيد.

تم توثيق نقص فيتامين د في المجموعات الأوروبية

(ليوني وآخرون، 2014)

تم الإبلاغ عن الجف، وكذلك الحجاب، في 63-17 من الحالات

الأفراد الذين يعانون من (Reinker et al., 2011; Detweiler et al., 2013) CS

ستيفنسون وياغ، 2011؛ ياسر وآخرون، 2003) يمكن أن يكون الجف شديداً وتقدمياً. تشوهات الصدر متكررة

(30-6) ولكن نادراً ما تتطلب التدخل (ديتويلر وآخرون، 2013؛ ياسر وآخرون، 2003) ريفير-

سال من الشكل السهمي الطبيعي للعمود الفقري مع قعس صدري

ويمكن رؤية الحجاب القطني (Detweiler et al., 2013)

يؤثر خلل التنسج الوريكي على 45-17 ويمكن رؤيته في وقت مبكر من مرحلة الطفولة أو في مرحلة مبكرة

خلال مرحلة الطفولة والمراهقة (ديتويلر وآخرون، 2013؛ ياسر وآخرون،

2003) من المفترض أنه في وقت مبكر، عادة ما يكون خلل التنسج الوريكي ثنائياً ومن المحتمل أن يكون نتيجة

لنقص التوتر وتراخي الأربطة. تشوهات مفصل الفخذ

يمكن تحديده في الفحص الروتيني ويجب أن يؤدي إلى الإحالة إليه

طب العظام. خلل التنسج المتأخر في الورك خلال مرحلة الطفولة / المراهقة

غالبًا ما تكون أحادية الجانب وهي ظاهرة غير مفهومة في علوم الكمبيوتر

(ديتويلر وآخرون، 2013) هؤلاء الأفراد قد يعانون من تقادم

من المشية أو ألم الورك أو التناقض في طول الأطراف. غالبًا ما تكون هناك حاجة لإعادة البناء الجراحي وقد تكون

صعبة. يمكن ملاحظة تقلصات أثناء الورك دون وجود خلل التنسج الوريكي المصاحب (Yassir et al., 2003). 2013: (Detweiler et al.,

من عامة السكان، حتى مع الأخذ في الاعتبار الخداج.

تشوهات مجرى الهواء العلوي والسفلي وكذلك تشوهات في الجهاز التنفسي

تحدث حمة الرئة مثل مرض الرئة المزمن. في مرحلة الطفولة و

الطفولة المبكرة، أنسجة الأنف الزائدة عن الحاجة، تضخم اللسان النسبي،

يمكن أن يتطلب تليين الحنجرة أو انهيار جدار البلعوم السفلي أو انسداد مجرى الهواء غير المحدد إجراء رأب لسان

المزمار أو وضع بضع القصبة الهوائية.

وفقاً للروايات، يزداد إنتاج المخاط وقد يؤدي إلى تقادم عملية التنفس.

مشاكل في التغذية بسبب نقص التوتر وضعف البلع المحدود

إزالة المخاط من الشعب الهوائية. يمكن أن يؤدي تشوه Chiari I إلى

عسر البلع وتوقف التنفس أثناء النوم المركزي. تليين القصبات الهوائية، مزمن

أمراض الرئة في مرحلة الطفولة، والتهابات الجهاز التنفسي المتكررة تميل

لتحسين النمو والتطور المرتبط بالعمر. مشاكل أخرى

قد تنشأ، بما في ذلك تضخم الغدانية واللوزتين. تعد الحليمة الأنفية شائعة لدى كبار السن وقد تتطلب إزالتها.

انقطاع التنفس الانسدادي أو المركزي أثناء النوم (ديلا ماركا وآخرون، 2006) مستمر

إصابة الرئة المتني، أو تطور مرض القلب الرئوي

تتطلب التعرف المبكر والعلاج (Gomez-Ospina et al., 2016)

يتم إجراء تقييم وإدارة الرئة بشكل فردي، ولكن

قد تشمل الاختيارات الشائعة تصوير الصدر والمجرى الهوائي، والتصوير المرن

تنظير الحنجرة وتنظير القصبات (الديناميكي) والجامد (الثابت)، وتنظير القصبات الهوائية المتعدد

تخطيط النوم (الجدول 1). يمكن أن يوفر تصوير الصدر والمجرى الهوائي تقييمًا لحمة الرئة وتقييمًا لتضيق مجرى

الهواء أو

تليين الرغامى القصبي. سوف يؤكد تنظير مجرى الهواء وجودها

أو عدم وجود آفة محددة في مجرى الهواء الثابت مثل تضيق تحت المزمار،

أو مشكلة مجرى الهواء العلوي أو السفلي الديناميكي مثل مجرى الهواء

تليين. سوف يقوم تخطيط النوم بتقييم السيطرة على التنفس والتنفس.

تأكد من وجود أو عدم وجود اضطراب في التنفس أثناء النوم. إضافي

قد يشمل التصوير التصوير المقطعي المحوسب لتوفير تقييم أكثر تفصيلاً لحمة الرئة ومع التباين الوريدي، تقييم

أكثر تفصيلاً.

تقييم تدفق الدم الرئوي. المساعدة في خطة التخدير-

نينغ هو دور مهم لاستشاري الرئة، تعاونية،

ويفضل النهج متعدد التخصصات وينطوي على الخبرة و

مهارات طبيب الرئة وأخصائي الأنف والأذن والحنجرة. تقييم الإمكانيات

التفاعلات القلبية الرئوية، وخاصة في المرضى الذين يعانون من تشوهات خلقية

أمراض القلب، وضمان التغذية الآمنة والفعالة وخطة التغذية قد يتطلب مدخلات من أمراض القلب، وأمراض الجهاز

الهضمي.

علاج النطق، وأخصائيو التغذية.

## 12 | نتائج طب الأسنان والفم

ربما تكون مشكلات الأسنان والفم في مرض CS هي الأكثر خطورة على الإطلاق

اعتلالات را. الأفراد الذين يعانون من مرض CS لديهم عادات فموية بما في ذلك دفع اللسان الثانوي، ووضعية الفم

المفتوح، والإفراط في طحن الأسنان/صيرير الأسنان، مما يؤدي إلى عضة مفتوحة أمامية مع عضة معكوسة خلفية

(Goodwin et al., 2014) لدى الأفراد زيادة كبيرة في حدوث سوء الإطباق من الدرجة الثالثة (37%) حيث يكون

الفك العلوي -

يتم وضع الضرس الأول اللاري خلف الضرس الأول الفك السفلي

(جودوين، أوبروي، وآخرون، 2014) الأغلبية لديها ضيقة وعالية

الحنك المقوس مع سماكة في الفك العلوي الخلفي والحافة السنخية الفك الأمامية. يمكن أن تساهم مشكلات سوء

الإطباق والحنك في انقطاع التنفس الانسدادي أثناء النوم. تضخم اللثة أمر شائع (هارت وآخرون، 2002) معظم (93%)

لديهم تأخر في نمو الأسنان

غالبًا ما توصف الأطراف بأنها رقيقة وتفتقر إلى العضلات. تشير التشوهات غير الطبيعية في خزعات العضلات إلى وجود اعتلال عضلي كامن (Tidyman, 2011; Li, وراوبن, 2007) مع الكيمياء الحيوية في المختبر تظهر دراسات كالتالي أن طفرات CS تؤدي إلى خلل تنظيم الهيكل العظمي تكوين عضلي، مما يوفر دليلاً إضافيًا على أن الأفراد الذين يعانون من مرض CS لديهم اعتلال عضلي جوهري (Tidyman et al., 2011). ما يقرب من ثلاثة أرباع لديهم تقلصات في وتر العرقوب والتي تظهر عادة على شكل المشي على أصابع القدم (2003; Yassir et al., 2013; Detweiler et al., الكاحل العمودي الخلقى (17-28%) من الأفراد) تم ملاحظته عند الولادة أو بعدها بفترة قصيرة. قدم أخرى تحدث تشوهات مثل Talipes Equinovarus (2٪) أو pes Planus (53٪). قد تحدث تشوهات تدريجية في القدم من جانب واحد، خاصة في مرحلة الطفولة تشير إلى سلك مربوط ويجب فحصه بشكل مناسب. تحدث تقلصات الكتف والمرفق عند 65% و55% من الأفراد، على التوالي (ديتويلر وآخرون, 2013). بالإضافة إلى تقلصات اتناء المرفق، قد يكون هناك انحراف زندي عند الرضع (63٪) شعاعي.

قد يحدث خلع في الرأس أو خلع في المرفق. معصم اليد

التشوهات مميزة وتشمل قصيرة وواسعة قابلة للتمدد

الأرقام وكذلك الانحراف الزندي. ضعف قبضة اليد أمر شائع و

قد يرجع ذلك جزئيًا إلى وضع اليد والمعصم

تم الإبلاغ عن ضعف العضلات الداخلي في حالات IRASopathies الأخرى

(ستيفنسون وآخرون, 2012)

يشار إلى الإحالة إلى جراحة العظام والعلاج الطبيعي، على الأقل، لتقييم خط الأساس لجميع الأفراد الذين

يعانون من CS (الجدول 1). مذياع-

الرسوم البيانية هي تشخيصية لخلل التنسج الوركي وفي مثل هذه الحالات يتم الرجوع إليها

يشار إلى جراحة العظام حيث أن هناك احتمال كبير للحاجة إلى عملية جراحية

تدخل. في كل زيارة للطبيب، ينبغي تقييم الأفراد

الجنف مع اختبار آدم لانحناء الأمامي (أدمز, 1865) الإحالة إلى

جراحة العظام حسب الحاجة لإدارة المناسبة للجنف. في

بشكل عام، يمكن رؤية التقدم السريع للجنف لدى الأفراد الذين يعانون من

تورط الجهاز العصبي المركزي، ونظرًا لأن الجهاز العصبي المركزي

نتائج مثل التشوه الخياري الأول، وتكهف النخاع، والحبل المربوط

شائعة، ينبغي أخذ التصوير بالرنين المغناطيسي للعمود الفقري بأكمله في الاعتبار بشكل فردي

-حالات الجنف، وخاصة مع التقدم السريع.

في حالة حدوث كسور، يجب إجراء قياس امتصاص الأشعة السينية ثنائي الطاقة.

Sidered، ولكن المكانة الصغيرة لأفراد CS تحتاج إلى النظر فيها

عند تفسير النتائج قد تكون مكملات فيتامين د

اللازمة للحفاظ على تركيز كاف من 25-هيدروكسي فيتامين د في المصل.

نشوتها. سيكون طبيب العظام مفيدًا لتقييم المفصل المتكرر

تشوهات، غالبًا ما يكون علاج ضيق وتر العرقوب مزيجًا من

أمة العلاج الطبيعي والتجبير، على الرغم من التسمم بالحقن التسممي

لقد تمت تجربة هذه الأمور بشكل متناقل. قد تكون هناك حاجة لعملية جراحية إذا كان الأمر كذلك

مقاومة لهذه العلاجات. تكرار ضيق وتر العرقوب

يمكن رؤيته وقد يتطلب تكرار الجراحة، بالنسبة للتقلصات المشتركة،

تشجيع الوضعية الصحيحة والتمدد، بالإضافة إلى الأنشطة العامة.

العلاقات قد تكون مفيدة، قد يكون العلاج المهني والجسدي

اللازمة للتمدد والتدعيم في سن مبكرة.

تشمل الحالات الشاذة الكلى الصدى، والكلية خارج الرحم، والكلية المتضخمة،

توسع الحوض الكلوي / انخماص الحويصلة / استسقاء الكلية، والشذوذات في نظام جمع الكلى (ديكسون وآخرون،

2004؛ ديجيليو وآخرون، 2008؛ جريب وآخرون، 2012

لين وآخرون، 2009؛ لولو وآخرون، 2008؛ لورينز وآخرون، 2012). قد تكون حصوات الكلى

تحدث عند الأطفال والبالغين (Asadi et al., 1999; Gripp, Stabley, et al., 2006; (Asadi et al., 2009)

Sol-Church et al., وتم توثيق حصوات المائة (Asadi

وآخرون, 1999) تشمل التشوهات البولية التناسلية الإضافية الخصية الخفية، مثل

لوحظ في حالات IRASopathies الأخرى، القبلة المائية، الفتق الإربي، نقص التنسج

الشفرين الصغيرين أو الشفرين الصغيرين البارزين (2004; Digilio et al., 2008; (Kakir et al., 2009)

جريب، ستالي، وآخرون، 2011؛ هينيكام، 2003؛ سميت وآخرون، 2009) و

تقارير mdotal من رتج المائة، ورم المائة الحليمي والانتقالي

قد ينشأ سرطان الخلايا في المائة من مرحلة الطفولة المتأخرة إلى مرحلة البلوغ،

للحصول على توصيات الفحص، راجع قسم أمراض الدم/الأورام، كلوي

يجب أخذ الموجات فوق الصوتية في الاعتبار عند التشخيص مع المتابعة المناسبة

مع المسالك البولية حسب الحاجة (الجدول 1).

## 15 نتائج طب العيون

غالبية الأفراد المصابين بـ CS لديهم نتائج في العين ومشاكل في الرؤية

مع الحول والرأرأة والأخطاء الانكسارية مثل قصر النظر وقرط الحركة

الأفيون والاستجماتيزم (ستيب وآخرون, 2006؛ جريب، لين، وآخرون, 2006) في

دراسة مقطعية كانت الأغلبية بحاجة إلى عدسات تصحيحية لانكسار الضوء

الأخطاء، وقصر النظر هو الأكثر شيوعًا (Shankar & Rauen, 2009) أكثر من

وكان 50% منهم يعانون من الحول، ونقص في إدراك العمق، وانخفاض في حدة البصر.

تم الإبلاغ عن رهاب الضوء مع تجنب ضوء الشمس الساطع في عدد

من الأفراد. تدلي الجفون أمر شائع لدى العديد من الأشخاص الذين لديهم رأس تعويضي

المواقف، يضع العديد من الأفراد لجراحة تصحيح الحول

في مرحلة الطفولة المبكرة أو الطفولة المبكرة، مع كون الحول الوحشي أكثر شيوعًا.

كانت الرأرأة موجودة لدى الأفراد الذين ليس لديهم عصب بصري أو شبكية

مشاكل وقد تقل مع التقدم في السن. الحول هو نتيجة شائعة

(شانكار وروين, 2009) كان هناك شخصان مصابان بالقرنية المخروطية (كوستيلو،

1996؛ جريب وديمير, 2013) نتائج الجزء الخلفي تشمل البصرية

تغيرات عصبية تتراوح من الأقراص البصرية ناقصة التنسج إلى صغيرة ولكن طبيعية

ظهور الأقراص البصرية، وهوامش القرص البصري المائلة وغير المنتظمة، والمحيط

تصغح حليمي وضهور. حدث ضمور الشبكية في اثنين

الأفراد (بيرنونت، ريتشاردز، إنجل، مندلسون، وسمرز, 2017)

إن إدارة مشاكل العين في مرض CS تستمر مدى الحياة ويجب أن تبدأ مبكرًا

لمنع فقدان البصر والحول (الجدول 1). الأخطاء الانكسارية وبعضها

تتم إدارة الحول عن طريق العدسات التصحيحية، وتدلي الجفون والحول

قد تحتاج لعملية جراحية. عند ملاحظة مشاكل في العصب البصري، يتم إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ

إن انخفاض الرؤية الموصى به وغير المربر قد يتطلب استخدامًا كورائيًا

مخطط الشبكية لتقييم ضمور الشبكية. طب عيون الأطفال

وينبغي أن تبدأ التقييمات عند الولادة أو في وقت التشخيص والولادة.

استمر كل 6 أشهر خلال السنتين الأوليين من الحياة مقارنة بالسنة أو على النحو الموصى به.

بتوصية من طبيب العيون.

## 16 أمراض الدم والأورام

### الموجودات

الأطفال والبالغون المصابون بـ CS لديهم خطر متزايد للإصابة بالأورام الخبيثة، قبل

في الغالب بالنسبة للسرطان العظمية المخططة الجينية في مرحلة الطفولة المبكرة،

سرطان المائة في مرحلة المراهقة وأوائل حياة البالغين، والورم الأرومي العصبي

## 14 نتائج الجهاز البولي التناسلي

قبل الولادة، توجد تشوهات كلوية في ما يصل إلى 83% من الأجنة المصابة بـ CS و

تشمل الكلى الصدى وكذلك الحوض الكلوي المتوسع وانخماص الحويصلة

(لورينز وآخرون, 2012؛ مايرز وآخرون, 2014) توثيق الكلى بعد الولادة

(فلوريس نافا، كاتون سيرانو، مويسن راميريز، باراجوير مارتينيز، &

إسكوبيدو شافيز، 2000: فرانشيسكي وآخرون، 1999: جريب وآخرون، 2002:

كير وآخرون، 1998: موروني وآخرون، 2000: سيغودي وآخرون، 2000: اوراكاما

وآخرون، 2002: مراجعة 268 حالة منشورة، الخطر التراكمي

بالنسبة للسرطان عند عمر 20 عامًا كانت (Kratz, Rapisuwon, Reed, Hasle, & Rosesnberg, 2011) 15% تم

الإبلاغ عن الساركومة العضلية المخططة في 19 مريضًا (7%) وسرطان المثانة في (1%) 4 والورم الأرومي العصبي في

(1%) 5 الحد الأقصى من خطر الإصابة بالساركوما العضلية المخططة الجينية يحدث حتى سن 6 سنوات (et al., 2002)

(Gripp) وتتسبب غالبية الأورام

في البطن أو الحوض (روبنز وآخرون، 2016: الطفولة العالية

تم تأكيد خطر الإصابة بالأورام الخبيثة في دراسة أجريت على السكان في

الأطفال حتى سن 14 عامًا في ألمانيا والتي أظهرت نسبة حدوث موحدة تبلغ (5.1-153.2) 42.4 كراتز وآخرون، 2011)

لم يتم تحديده بشكل قاطع في هذا الوقت إذا كان الورم خبيثًا

يختلف الخطر باختلاف الطفرة الأساسية. نظرًا إلى أن 80% من الأفراد

مع CS لديها HRAS p.G12S هذه الطفرة الخاطئة هي السائدة

وأيضًا في المرضى الذين يعانون من الأورام الخبيثة. بالإضافة إلى الأورام الخبيثة، هناك عدد

تم الإبلاغ عن آفات حميدة بما في ذلك الورم الأرومي العقدي العصبي،

ورم ظهاري متكلس في الرقبة والخراجات المجاورة للبووق الظهارية،

ورم العصب السمعي وسليمة المعدة: (Di Rocco & Dodero, 2003)

مارتن وجونز، 1991: سوري وغاريت، 1998: زامبينو وآخرون، 1993: في

تم الإبلاغ عن ورم غدي ليفي في الثدي، وورم حليمي داخل القناة، وورم حليمي للغدة الدرقية، وورم الصغيرة المشيمية

(الأبيض)

وآخرون، 2005)

وكما هو متوقع لمثل هذا الاضطراب النادر، لا يوجد دليل على ذلك

والتي ستبني بروتوكول الفحص، من حيث التأثير على الوفيات

والمراضة. بناءً على توصيات الأدبيات، تم إجراء الفحص البدني

يُفترض إجراء فحص بالموجات فوق الصوتية للبطن والحوض كل 3 أشهر حتى سن 10-8 سنوات، وإجراء تحليل بول سنوي

بداً من سن 10 سنوات (الجدول 1: غريب وآخرون، 2002: فيلاني وآخرون، 2017: فحص الخلايا العصبية

لقد كان الورم الأرومي الروماتيزم معقدًا بسبب ظهور حالات غير طبيعية

الكاتيكولامينات البولية في غياب ورم الخلايا البدائية العصبية في المرضى

مع CS: ونتيجة لذلك، لم يعد هذا موصى به (بورون، سكوت،

بروير، ووير، 2005) على الرغم من أن الأورام الخبيثة ذات المخاطر النسبية العالية جدًا في CS قد تم تعريفها جيدًا كما هو

موضح أعلاه، إلا أنها لا تزال قائمة

من غير الواضح ما إذا كان هناك خطر متزايد للإصابة بأورام خبيثة أخرى، ولكن مع خطر نسبي أقل، كما رأينا في NF1

(نارود، ستيلر، ولينوار، 1991)

## 17 | النتائج الجلدية

السمات الجلدية في مرض CS مميزة والعديد منها فريد من نوعه

إلى CS. الغالبية العظمى من الأفراد المصابين بـ CS لديهم شعر مجعد (95.7%) مع حاصة أمامية صديعة (Rauen, 2012)

& Siegel, Mann, Krol, 30.4%: يميل الشعر إلى أن يكون متفرقًا وهشًا وبطيء النمو. في بحدع

تراست، أظافر اليدين والقدمين تنمو بسرعة. الأظافر تميل إلى أن تكون

هشة ورفيعة. الحواجب الكثيفة والكاملة هي سمة مشتركة

(47.8%) يميزون CS عن الأفراد الذين لديهم مركبات الكربون الكلورية فلورية والذين لديهم نحافة،

حواجب متفرقة. تم الإبلاغ عن متلازمة الشعر السائب في مجموعة فرعية من الأفراد الذين يعانون من (Gripp, Stabley,

HRAS p.G13C وآخرون، 2011) وكان لدى بعضهم رموش طويلة جدًا، الأمر الذي يتطلب تشخيصًا منظمًا.

غالبًا ما تبدأ الأورام الحليمية بالتطور على منطقة الأنف والأمام

ناريس، يظهر منذ الطفولة وحتى مرحلة البلوغ المبكر، ويحدث في

71.7% من الأفراد. وتشمل المواقع الأخرى الوجه، وفصيصات الأذن، و

منطقة العجان. تميل الأورام الحليمية إلى أن تكون ناعمة، وذات لون اللحم، و

صغيرة الحجم، وغالبًا ما يبلغ حجمها 3-4 مم فقط (Siegel et al., 2012) فرط التقرن

ينطور في مناطق الضغط على الراحين والأخصمين. هذا الراجي الأخصمي

يصبح تقران الجلد ملحوظًا ويظهر أعراضًا خلال سنوات المراهقة لدى حوالي ثلاثة أرباع المرضى. تتميز راحة اليد والأخصم

بالتجاعيد العميقة ذات الجلد المترهل أو المتعدد أو الزائد عن الحاجة.

من الشائع أن يكون لدى المرضى لون بشرة أعمق مقارنة بشترتهم

أفراد الأسرة. الأغلبية تعاني من عدم تحمل الحرارة المفرط

التعرق ورائحة الجسم غير العادية (Siegel et al., 2013: Morice-Picard)

وآخرون، 2012) هناك عدد قليل من الحالات المبلغ عنها شديدة المعمة

تهزل الجلد في فترة الطفولة، والذي يتحسن مع مرور الوقت (جيريشا،

لويس، فادكي، وكوتشي، 2010) الشواك الأسود، جلد سميك، شديد التصبغ، مخملي على الرقبة الظهرية، والإبطين،

وفي حالات أقل

تم الإبلاغ عن الأيدي الظهريّة في الثلث تقريبًا. العمر عند

يمكن أن يتراوح عرض الشواك الأسود من مرحلة الطفولة المبكرة

من خلال مرحلة المراهقة.

من المهم إجراء تقييم منتظم من قبل طبيب الأمراض الجلدية للأطفال

مراقبة النتائج الجلدية، وخاصة الأورام الحليمية والراحية الأخصمية

تقرن الجلد، والذي قد يتطلب العلاج (الجدول 1: حليمية الوجه-

يمكن أن يكون للورم والتقرن الجلدي الراجي الأخصمي تأثير سلبي على نوعية الحياة بسبب الوصمة والألم والضعف

الوظيفي.

لا توجد علاجات معتمدة من إدارة الأغذية والعقاقير (FDA) للأورام الحليمية أو الورم الحليمي.

القرنية المخروطية. العلاجات التي تم استخدامها للأورام الحليمية

وتشمل استئصال القصاص والعلاج بالتبريد والكي وكريم الإيميكيمود، كيف-

من أي وقت مضى، هذه عموماً توفر فائدة مؤقتة فقط والاقات نارت.

تكرر باستمرار. تتم إدارة تقران الجلد النحلية باستخدام التازاروتين الموضعي وكريم اليوريا والتقشير الجسدي. وصف أحد

تقارير الحالة تحسن الشواك الأسود بعد العلاج بالليزر وترتيتينون لعلاج حب الشباب العقدي (Connelly, &

Sriboonnark, Aurora, Falto-Aizpurua, Choudhary,

الأفراد الذين يعانون من مرض CS لديهم نسبة عالية من حساسية الجلد والأكزيما.

التهاب الجلد. هذا يمكن أن يسبب الحكّة وعدم الراحة. ينبغي الأكزيما

يمكن إدارتها بالعناية بالبشرة الحساسة. استخدام المنتجات الخالية من العطور

تعتبر الفئوات (بما في ذلك الصابون والمرطب ومنظفات الغسيل) مفيدة لمنع تهيج الجلد. تعتبر الكريمات والمرام

المرطبة السميكة أكثر فعالية كمطريات من المستحضرات. في بعض الحالات، يوصف-

هناك حاجة إلى المنشطات الموضعية. الحماية من الشمس، بما في ذلك استخدام

تعتبر القبعات والملابس الواقية من الشمس والنظارات الشمسية والواقى من الشمس أمرًا مهمًا.

يجب إعادة وضع واقى الشمس كل ساعتين أثناء وجودك بالخارج، خاصة إذا كنت في الخارج

السياحة أو التعرق.

## 18 | قضايا في مرحلة البلوغ

هناك القليل جدًا من الأدبيات التي تصف المخاوف الصحية الخاصة بهذا المرض

البالغين الذين يعانون من مرض CS. تصف دراستان المخاوف الصحية لدى 22 شخصًا بالغًا

(16 عامًا فما فوق) مع (Abe et al., 2012; White et al., 2005) JCS

هؤلاء، (68%) 15 لديهم أمراض القلب والأوعية الدموية، وثمانية أفراد لديهم

اعتلال عضلة القلب المعزول، وكان خمسة أفراد يعانون من اعتلال عضلة القلب و

عدم انتظام ضربات القلب، كان أحد الأفراد يعاني من هبوط الصمام التاجي وقلس، وكان فرد واحد يعاني من قلس

الصمام الرئوي وثلاثي الشرفات.

عند مقارنة هذه المجموعة المكونة من 22 فردًا بمقطع عرضي

مجموعة من الأفراد المصابين بمرض CS من جميع الأعمار (61 فردًا، متوسط العمر 12 سنة، 13 سنة فوق 18 سنة)، تكون نسبة الإصابة باعتلال عضلة القلب ثابت (65٪ -) في حين يبدو أن عدم انتظام ضربات القلب شائع في مجموعة الشباب White (Lin et al., 2011؛ Abe et al., 2012؛ Levin et al., وآخرون، 2005). عمر ظهور مشاكل القلب والمتابعة الطويلة من اعتلال عضلة القلب لا يتم الإبلاغ عنها إلى حد كبير، أربعة فقط من 22 شخصًا بالغًا تمت الإشارة إليهم سابقًا كانوا في سن بداية اعتلال عضلة القلب تم تقديم شخصين تم تشخيصهما على أنهما بالغين، يبلغان من العمر 16 عامًا و 26 عامًا على التوالي (آبي وآخرون، 2012؛ وايت وآخرون، 2005). تم الإبلاغ عن ارتجاع المريء عند البالغين في أربعة من 17 شخصًا بالغًا (وايت وآخرون، 2005) و تم تشخيص إصابة ثلاثة منهم لاحقًا بالنشوء الخياري الأول. بينما ارتجاع المريء هو مشكلة شائعة في عموم السكان، والإمكانيات بعد الارتباط مع تشوه Chiari I لدى شخص بالغ مصاب بـ CS أمرًا مهمًا. ومن بين 14 شخصًا بالغًا خضعوا لتصوير الدماغ، تم تشخيص إصابة أربعة منهم بالخيارية التشوه (آبي وآخرون، 2012؛ وايت وآخرون، 2005). مخاوف الرؤية الاستمرار في مرحلة البلوغ، وتشمل المشاكل المحددة التي تم الإبلاغ عنها لدى البالغين القرنية المخروطية لدى شخصين، وضور الشبكية لدى شخصين بالإضافة إلى المخاوف الأكثر شيوعًا مثل قصر النظر، واللابؤرية، والحول، والرأفة، وطول النظر (Gripp & Demmer, 2013؛ وايت وآخرون، 2005). يبدو أن الأورام والأورام الخبيثة نادرة في البالغين. حتى الآن، تم الإبلاغ عن الورم الخبيث الوحيد لدى البالغين المصابين بـ CS كان سرطان الخلايا الانتقالية في المثانة (بيوكرز، هرسكجوفاك، وزفارتوف، 2014؛ وايت وآخرون، 2005). قد يمثل انخفاض كثافة العظام مشكلة بالنسبة للبالغين الذين يعانون من مرض CS (Leoni et al., 2014؛ وايت وآخرون، 2005). في حين أن الأفراد قد يعانون من أعراض انخفاض كثافة العظام قد تكون هناك أمراض مصاحبة أخرى لانخفاض كثافة العظام، ولذلك، فإن العلاقة السببية مع CS غير واضحة. دراسة حديثة تم الإبلاغ عن كثافة العظام في مجموعة من الأفراد المصابين بـ CS، بما في ذلك أربعة الأفراد الذين تزيد أعمارهم عن 18 عامًا. بينما كانت كثافة العظام منخفضة في ثلاثة من أربعة أفراد (العمود الفقري القطني والجسم كله درجات  $-2 < Z < -1$  شيء من ذلك كان الأفراد في الدراسة يعانون من كسر (ليونى وآخرون، 2014). أورتو- تشمل العمليات الجراحية التي يتم إجراؤها لدى كبار السن جراحة العقبى العشرية دون تطويل واندماج العمود الفقري. فرد واحد كان لديه الورك الكلي استبدال في سن 19. تغيير السمات الجسدية للأفراد المصابين بـ CS مع تقدم العمر خشونة ملامح الوجه، وتساقت الشعر وترققه. جودة يُقال إن الحياة جيدة عمومًا لدى البالغين المصابين بمتلازمة CS (هوبكنز وآخرون، 2010). أُنحذ المخاوف الرئيسية التي تستحق المزيد من البحث هو أعراض القلق (ويفر، ملاحظة غير منشورة). الوظيفة المعرفية يبدو مستقرًا مع مرور الوقت ولكن لم تتم دراسته بشكل جيد عند البالغين. ضمن مجموعة من 16 شخصًا بالغًا تم استطلاعهم مؤخرًا بمتوسط عمر 24.75 عامًا (المتوسط 22.5 سنة، المدى 16-38 سنة، الانحراف المعياري 13 (6.5) يعيشون مع آباءهم يعيش اثنان منهم في منزل جماعي، ويعيش أحدهما بشكل شبه مستقل في منزل جماعي شقة بالقرب من والديها. ثلاثة أفراد يحضرون حفلة جامعية غرام. يشارك الجميع في الأنشطة اليومية مثل العمل التطوعي أو الجزئي. العمالة الوقت. في ضوء الاحتمال الكبير أن يكون الشخص البالغ مصابًا بـ CS سيتطلب مساعدة مدى الحياة في أنشطة الحياة اليومية من المهام للوالدين أو مقدمي الرعاية أن يبدأوا التخطيط مبكرًا للاستمرارية الدعم المستحق لابنهم أو ابنتهم البالغة المصابة بـ CS. الحياة المتوقعة- تانسى في حاجة إلى مزيد من الدراسة، ولكن كما يتضح من الدراسات تلخيص أعلامه، العديد من الأفراد البقاء على قيد الحياة حتى مرحلة البلوغ، ضمن تم تلخيص 23 شخصًا متوفى في عام 2011. توفي اثنان فقط كبالغين (لين وآخرون، 2011). وكلاهما من الذكور الذين ماتوا فجأة في سنهم

74 و 27 سنة على التوالي. وكان الشاب البالغ من العمر 27 عامًا يعرف بشدة اعتلال عضلة القلب الضخامي، وعدم انتظام ضربات القلب، وتوسع الأهر الصاعد نشوئها. كان الرجل البالغ من العمر 47 عامًا هو أكبر شخص على قيد الحياة تم الإبلاغ عنه مصابًا بمرض CS وقت وفاته وكان في السابق يعاني من ضربات القلب الطبيعية. غرام. في حالة الوفاة غير المتوقعة، قد يكون من المفيد إجراء فحص مسبق يعتبر بشدة ما إذا كان تشريح الجثة أو الحفاظ على الأنسجة / الحمض النووي المطلوب ووضع الخطة المناسبة. بالإضافة إلى البروتين فحص المخاوف الخاصة بـ CS (الجدول 1)، من المهم التأكيد على التوصيات الروتينية للحفاظ على صحة البالغين، مثل مثل فحص ضغط الدم والدهون السنوي لدى جميع الأفراد والتصوير الشعاعي للثدي عند النساء.

## 19 ملخص

متلازمة كوستيلو (CS) هي اعتلال RASopathy بسبب تنشيط السلالة الجرثومية الطفرات في الجين HRAS. نظرًا للطبيعة في كل مكان فيها يتم التعبير عن CS، HRAS هي متلازمة معقدة تؤثر على متعددة أجهزة الأعضاء والأفراد معرضون للإصابة بالسرطان. مثل الآخر اعتلالات RA، يتمتع أفراد CS بسمات قحفية وجهية مميزة، شذوذات قظرية، وتأخر في النمو والتطور، بالإضافة إلى أمراض جلدية. القضايا المنطقية والعظمية والعينية والعصبية. فمن الضروري أن يتم تقييم المرضى من قبل المتخصصين ومواصلة المتابعة في أ نهج منظم ومتعدد التخصصات، وكانت هذه التوصيات تم تطويره من قبل فريق متعدد التخصصات من الخبراء لتحقيق الهدف العام لتزويد مقدمي الرعاية الصحية بالرعاية الصحية في الوقت المناسب الممارسات والمبادئ التوجيهية للإدارة الطبية للأفراد الذين يعانون من CS طوال فترة حياتهم. ومع ذلك، لأن التاريخ الطبيعي الكامل لـ CS لا توجد بيانات واضحة ويتم الحصول عليها بشكل منهجي فيما يتعلق بفوائد هذه التوصيات الإدارية غير متوفرة حاليًا، وهذه الرعاية سيتم تحسين المبادئ التوجيهية في المستقبل.

شكر وتقدير

المؤلفون يود أن يشكر الأسر والمعاهد الوطنية للصحة الماضية المدعومة الاجتماعات العلمية RASopathy التي أدت إلى التفاعل بين الأطباء cians والأسر والباحثين. وبالإضافة إلى ذلك، فإن المؤلفين ممنون ل شبكة عائلة متلازمة كوستيلو على دعمهم الحامسي ومساعدتهم والتعليقات المدروسة في تطوير هذه المبادئ التوجيهية. تم دعم هذا العمل جزئيًا من قبل المعهد الوطني لانتهاج المفاصل والأمراض العضلية الهيكلية والجلدية (KAR) R01AR062165 و شبكة محجرة الأطفال (SPS).

تضارب المصالح

لا أحد.

أوركيد



وليام دوبينز 2844-7681-0000-0000 <https://orcid.org/0000-0002-7681-2844>



داون سيجل 122X-8209-0002-0000 <https://orcid.org/0000-0002-8209-122X>



ديفيد أ. ستيفنسون 0020-8601-0001-0000 <https://orcid.org/0000-0001-8601-0020>



كاترين أ. راون 7228-1719-0003-0000 <https://orcid.org/0000-0003-1719-7228>



86(2), 174-179. المجلة الأمريكية لعلم الوراثة الطبية. 86(2), 174-179. سرطان المائدة في متلازمة كوستيلو: تقرير عن مريض ولد لأبوين من الأقارب ومراجعتهم. المجلة الأمريكية لعلم الوراثة الطبية. 86(2), 174-179. وديمبر، لوس أنجلوس. (2013). القرنية المخروطية في متلازمة كوستيلو.

المجلة الأمريكية لعلم الوراثة الطبية. الجزء أ. 1161(5), 1132-1136. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35816>

Galéra, C., Delrue, MA, Goizet, C., Etchevoyhen, K., Taupiac, E., Sigaudy, S., ... Lacombe, D. (2006). السمات السلوكية والمزاجية للأطفال المصابين بمتلازمة كوستيلو. المجلة الأمريكية لعلم الوراثة الطبية. الجزء أ. 140(9), 968-974.

جريب، كي ديليو، هوبكنز، إي، دويل، دي، ودوينز، ديليو بي. (2010). ارتفاع معدل حدوث تضخم المخيخ التدريجي بعد الولادة في متلازمة كوستيلو: فرط نمو الدماغ المرتبط بطفرات HRAS كسبب محتمل لتضخمات الدماغ والجلل الشوكي الهيكلية. المجلة

الأمريكية لعلم الوراثة الطبية. الجزء أ. 1251(5), 1168-1168. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33337>

Sol-Church, K., Stabley, DL, Axelrad, ME, Doyle, D., ... Lin, AE (2011). تحليل المظهر للأفراد المصابين بمتلازمة كوستيلو (توليد لولبوميل HRAS في العائل الوراثي للوراثة الطبية للجلل الشوكي في) النتائج غير المستهدفة، وخصائص المشاركين، ومرحلة التنفيذ. البحث في إعاقات النمو. doi.org/10.1016/j.ridd.2011.09.023

13-19. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.205.01.002>

HRASopathies. التقدم في أمراض القلب لدى الأطفال. 205.01.002. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.205.01.002>

706-716. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32227>

683-690. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32227>

683-690. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32227>

Gersh, BJ, Maron, BJ, Bonow, RO, Dearani, JA, Fifer, MA, Link, MS, ... الجمعية الأمريكية لجراحة الصدر. الجمعية الأمريكية لجراحة الصدر. الجمعية الأمريكية لتخطيط صدى

القلب. الجمعية الأمريكية لأمراض القلب النووية، جمعية فشل القلب الأمريكية، جمعية إيقاع القلب، جمعية تصوير الأوعية الدموية للقلب والأوعية الدموية والتدخلات، جمعية جراحي الصدر. (2011). إرشادات ACCF/AHA لعام 2011 لتشخيص وعلاج اعتلال عضلة

القلب الضخامي: ملخص تنفيذي: تقرير من مؤسسة الكلية الأمريكية لأمراض القلب / فرقة العمل التابعة لجمعية القلب الأمريكية بشأن إرشادات الممارسة. مجلة جراحة الصدر والقلب والأوعية الدموية. (2013). Goriely, A. (2013). <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

Giannouladou, M., McVean, G., Taylor, IB, 142(24), 2761-2796. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

110(50), 2015-2075. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>

- Zhang, Y., Gorry, MC, Hart, PS, Cooper, M., Marazita, ML, ... Pallos, D. (2002). متلازمة. المجلة الأمريكية لعلم الوراثة الطبية. الجزء 1. 45(3). 167-171. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.054411>
- لورينز، إس، ليسوسكي، سي، سيمسليك-كبير، بي أو، أفاناي، واي، بودورويغلو، كيه، زنكر، إم، آند روزنجر، جي. (2013) التحليل الوظيفي للازدواجية (p.E63\_D69dup) في منطقة التبدل آمن HRAS: جوانب جديدة من التسبب في الجزئية الكاملة وراء متلازمة كوستيلو. علم الوراثة الجزئية البشرية. 10.1093/hmg/ddt014 Lorenz, S., Petersen, C., Kordaß, U., Seidel, H., Zenker, M., & Kutsche, K. (2013). 1643-1653. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt014>
- (2012) الحالتان مع مسار قاتل شديد لمتلازمة كوستيلو المرتبطة بـ D21G.pgHRAS p.G12C. المجلة الأوروبية لعلم الوراثة الطبية، 55(11). 615-619. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.07.007>
- مارتن، RA، ووجوز، (1991) ترسيم متلازمة كوستيلو. المجلة الأمريكية لعلم الوراثة الطبية، Morice-Picard, F., Ezzedine, K., Delrue, MA, Arveiler, B., Fergelot, P., (2013). 346-349. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320410316> F. المظاهر الجلدية في كوستيلو ومتلازمة القلب والأوعية الدموية: تقرير عن 18- حالة ومراجعة الأدبيات. طب الأمراض الجلدية لدى الأطفال، 10. 1111/pde.12171، 1665-673. <https://doi.org/10.1111/pde.12171>
- موروني، آي، بيديشي، إف، لوكش، آر، كارولفا، إم، دينسيرتي، إل، أوزيل، جي، وسيليكووني، أ. (2000) متلازمة كوستيلو: متلازمة مهينة للسرطان؟ خلل التشوه السريري، 9(4). 265-268.
- مايرز، أ. برنشتاين، جيه إيه، بريمان، إم إل، كاري، سي، سيلين، إي دي، فيشر، جيه، ... هودجينز، إل. (2014) مميزات الفترة المحيطة بالولادة لاعتلالات RASopathies: متلازمة نوتان ومتلازمة القلب والأوعية الدموية ومتلازمة كوستيلو. المجلة الأمريكية لعلم الوراثة الطبية. الجزء 1. 461(11). 2814-2821. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36737>
- نارود، إس إيه، ستيلر، سي، ولينوار، جي إم (1991) تقدير الميراث جزيء بلي من سرطان الطفولة. المجلة البريطانية للسرطان، 63. 993-999.
- باكين، أ. هوردو، سي، كابلان، دي آر، وميلر، إف دي (2009) تنظم أليات H-Ras المتلازمة كوستيلو التطور القشري. البيولوجيا التنموية، jrydbio.2009.04.010 Piccione, M., Piro, E., Pomponi, MG, Matina, F., Pietrobono, R., Candela, E., ... Corsello, G (2009). 440-451. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.04.010> 330(2). 440-451. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.04.010> 487-489. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32674> 9(4). 487-489.
- بيرونوتي، مي، ريتشاردز، إم، إنجل، ديليو كيه، مندلسون، نيوجيرسي، وسفرز، سي سي (2017) ضمور الشبكية لدى ولدين مصابين بمتلازمة كوستيلو بنسب طفرة HRAS p.Gly13Cys. المجلة الأمريكية لعلم الوراثة الطبية. الجزء 1. 38110(2). 1342-1347. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38110> 173(5). 1342-1347. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38110> 19(6). 636-644. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38110>
- Levin, MD, Saitta, SC, Gripp, KW, Wenger, TL, Ganesh, J., Kalish, JM, ... Lin, AE (2018). يحدث عدم انتظام دقات القلب الأذيني غير العائد بشكل مستقل عن اعتلال عضلة القلب الضحامي لدى مرضى RASopathy. المجلة الأمريكية لعلم الوراثة الطبية الجزء 1. 38854(8). 1711-1722. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38854>
- لاينديل، جي آر، وجريس، دا. (2013) الارتجاع المعدي المريئي: إرشادات الإدارة لطبيب الأطفال. طب الأطفال، 154(2). 1695-1698. <https://doi.org/10.1542/ajp.2012.2276> Lo, IF, Brewer, C., Shannon, N., Shorto, (2008) المظاهر الوليدية الشديدة لمتلازمة كوستيلو. مجلة 1240-3102.sdep131(5). 1684-e1695. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33857> 3(3). 486-507.
- Lin, AE, O'Brien, B., Demmer, LA, Almeda, KK, Blanco, CL, Glasow, PF, ... Gripp, KW (2009). كوستيلو: نتائج الموجات فوق الصوتية وعدم انتظام دقات القلب الأذيني. التشخيص قبل الولادة، 37(7). 682-690. <https://doi.org/10.1002/pd.2276> Lo, IF, Brewer, C., Shannon, N., Shorto, (2008) المظاهر الوليدية الشديدة لمتلازمة كوستيلو. مجلة



