

תסמונת קוסטלו: פנוטיפ קליני, גנוטיפ והנחיות ניהול

Kathryn C. Chatfield⁴ | מרני אקסלרד³ | Karen W. Gripp¹ | מורס² | אהרון
 חידקל⁵ | ויליאם דובינס⁶ | דניאל דויל⁷ | ברנווין קר⁸ | Angela E. Lin⁹ | דוד ד שוורץ³ | ברברה
 ג'ייסלס⁰¹ | Dawn Siegel¹¹ | Suma P. Shankar¹² | דייוויד א. סטיבנסון³¹ | מיהיר מ. תאקר⁴¹
 | ק' ניקול וויבר⁵¹ | סו מ. לבן⁶¹ | קתרין א. האואן²¹



1 המחלקה לגנטיקה רפואית, המחלקה לרפואת ילדים, בית החולים AI duPont לילדים, וילמינגטון, דלאוור
 2 מכון פרה, בינגהמטון, ניו יורק, ניו יורק
 3 מדר פסיכולוגיה, המחלקה לרפואת ילדים, Baylor College of Medicine, וסטון, טקסס
 4 המחלקה לקרדיולוגיה, המחלקה לרפואת ילדים, בית הספר לרפואה של אוניברסיטת קולורדו, אורורה, קולורדו
 5 המחלקה לריאות, המחלקה לרפואת ילדים, בית החולים AI duPont לילדים, וילמינגטון, דלאוור
 6 המחלקה לגנטיקה רפואית, בית החולים לילדים בסיאטל, סיאטל, וושינגטון
 7 חטיבה לאנדוקרינולוגיה, בית החולים AI duPont לילדים, וילמינגטון, דלאוור
 8 מרכז מנצ'סטר לרפואה גנומית, אוניברסיטת מנצ'סטר, מנצ'סטר, בריטניה
 9 היחידה לגנטיקה רפואית, המחלקה לרפואת ילדים, MassGeneral Hospital for Children, בוסטון, מסצ'וסטס
 חטיבה 10 לרפואת ילדים, בית החולים לילדים ארסמוס-MC סופיה, רוטרדם, הולנד
 11 המחלקה לרפואת עור, המחלקה הרפואית של ויסקונסין, מילוקי, ויסקונסין
 חטיבה 12 לרפואה גנומית, המחלקה לרפואת ילדים, אוניברסיטת קליפורניה דייז, סקרמנטו, קליפורניה
 חטיבה 13 לגנטיקה רפואית, המחלקה לרפואת ילדים, אוניברסיטת סטנפורד, פאלו אלטו, קליפורניה
 14 המחלקה לכירורגיה אורטופדית, בית החולים Victorian Clinical Genetics Services, Victoria, Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio
 15 Division of Human Genetics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Nemours-Alfred אוסטריה

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

gripp@nemours.org דוא"ל:

Street, Room #2284, Sacramento, CA 95817.
 MD, PhD, UC Davis MIND Institute, 2825 50th
 Katherine A. Rauen,
 rauen@ucdavis.edu דוא"ל:

מידע על מימון
 רשת נס ילדים; המכון הלאומי לדלקת פרקים ושירים ושולד ועור

מחלות, מספר מענק/פרס:
 R01AR062165

תקציר

תסמונת קוסטלו (CS) היא RASopathy הנגרמת על ידי הפעלת מוטציות קו הנבט ב
 HRAS. עקב ביטוי גנים HRAS בכל מקום, CS משפיע על מערכות איברים מרובות-
 אנשים ואנשים בעלי נטייה לסרטן. אנשים עם CS עשויים לסבול מ-
 מאפיינים קרניופציאליים חושניים, חריגות לב, גדילה והתפתחות
 עיכובים, כמו גם בעיות דרמטולוגיות, אורטופדיות, עיניים ונוירולוגיות;
 עם זאת, קיימת חפיפה ניכרת עם RASopathies אחרים. הערכה רפואית
 דורש הבנה של הפנוטיפ הרב-גוני. תת-מומחים עשויים
 בעלי ניסיון מוגבל בטיפול באנשים אלה בגלל הנדירות של
 CS. יתר על כן, ההצגה הפנוטיפית עשויה להשתנות עם הבסיס
 גנוטיפי. הנחיות אלו פותחו על ידי צוות בינתחומי של
 מומחים על מנת לעודד שיטות טיפול רפואיות בזמן ולספק רפואה
 הנחיות ניהול עבור המטפל הראשוני והמקצועי, כמו גם עבור
 המשפחות והפרטים המושפעים לאורך כל חייהם. הנחיות אלו הן

מבוסס על חוות דעת מומחה ואינם מייצגים הנחיות מבוססות ראיות בשל היעדר נתונים למצב נדיר זה.

מילות מפתח

תסמונת קוסטלו, מוטיציית HRAS, הנחיות ניהול, RAS/Mapk, RASopathy

1 | מבוא

לאכארה תסמונת נירור-התפתחותית חדשה בעלת ייחודיות מאפיינים גולגולתיים, משקל לידה גבוה עם כישלון לאחר מכן לשגשג, ואנומליות אקטודרליות כולל פפילומה באף היו דווח בשני ילדים שאינם קשורים ב-1791 וב-7791 (Costello, 1977; Costello, 1971). Costello, השם, תסמונת קוסטלו (CS; MIM 214080), הוחל לאחר מטופל שלישי עם מאפיינים קליניים עקביים היה ציון כבעל פנוטיפ דומה, (Der Kaloustian, Moroz, McIntosh, 1991) וטרס ובלייכמן, (1991) השכיחות מוערכת בכ-000,003/1 לידות חי. (Wilkie, 2012) CS היא אחת ה-RASopathies המששה קבוצה של גנטיקה רפואית תסמונות הנגרמות על ידי מוטיציית גנטיות בקו הנבט ברכיבים מווסתים של מסלול (MAPK) (Rauen, 2013; Tidyman & Rauen, 2016a). RAS/MAPK Mitogen-Activated Protein Kinase (RAS/MAPK) נתיב-הוא מסלול העברת אותות נחקר היטב עם חלבון RAS בהיותו הידרולאז קטן של גואנוזין טריפוספט, או GTPase הפועל כ- רכות איתות הפעלה-כיבוי בתוך התא. חלבון RAS מורכבים ממשפחה גדולה שולית של GTPases שבהם HRAS, NRAS, KRAS הם הנפוצים ביותר. נחקרו רק בגלל שהם עוברים מוטיציה תדיר בסרטן. RAS-ה לחלבון יש מספר משפיעים של מסלול במורד הזרם, מתוכם מסלול MAPK הוא המסלול הנחקר ביותר בשל תפקידו בגידול הגידול. ה-למסלול RAS/MAPK יש פונקציות סלולריות חיוניות כולל מחזור התא התקדמות, בידול, שעתוק, התפשטות, אפופטוזיס, וכושר תנועה. בגלל האופי החשוב של RAS בתפקוד הסלולרי, להפרעת המסלול במהלך הפיתוח יש השלכות רב מערכתיות quences (ראון, RASopathies-7). (2007) יש חוסר ויסות של מסלול זה נגרם מ-germline מוכוללים נירופיברומטוזיס סוג 1 (NF1), תסמונת נון (NS), תסמונת נון עם ריבוי lentiginos (NSML), שנקרא בעבר תסמונת (LEOPARD) תסמונת נון עם שיער אנגן רופף (NS-LAH), תסמונת קרדיו-פנים-עורית (CFC), מום נימי-תסמונת (מום עורקי - CM) (AVM), תסמונת Legius ולקויות אינטלקטואלית הקשורה ל-SYNGAP1- (Tidyman & Rauen, 2016b) למרות בנפרד כל תסמונת עשויה להיות נדיר, יחד RASopathies המייצגות קבוצה משותפת של ניו-תסמונות התפתחותיות רוכבות המשפיעות על יותר מ-1 מתוך 1,000 אנשים. CS משפיע על מספר מערכות איברים ומראה חפיפה פנוטיפית עם RASopathies אחרים. מסיבות אלה, פאנל בינלאומי של CS מומחים זומנו כדי ליצור הנחיות ניהול עבור שירותי בריאות אנשי מקצוע. מטרת העל של הנחיות אלו היא לסייע האבחנות הקליניות והמולקולריות, כמו גם הניהול הרפואי-טיפול של יחיד ל-CAS לאורך תוחלת חייהם על ידי אספקת התרופות הרבות ביותר לשכור מידע רפואי ומדעי למשפחות ולרפואה ספקים. קווים מנחים אלה פותחו על ידי חוות דעת מומחים

לא מייצגים הנחיות מבוססות ראיות בשל היעדר נתונים לכך מצב נדיר.

2 | גנטיקה מולקולרית

תסמונת קוסטלו נגרמת על ידי מוטיציה מוטצית הטרזוגוטי ספציפית HRAS-בגן שמור מאוד הממוקם על 15.5p11 ממוקד ההומולוג האונקוגני הנגיפי של סרקומה עכברוש של הארווי, HRAS (Aoki et al., 2005). HRAS מוטיציית HRAS הנרכשות באופן סומטי קשורות ל גידולים ספורדיים, CS הוא בדרך כלל תוצאה של הטרזוגוטי, דה נובו מוטיציית קו הנבט. (Kerr et al., 2006; van Steensel et al., 2006; Gripp et al., 2006; Estep, Tidyman, Teitell, Cotter, & Rauen, 2006; Gripp et al., 2006) מוטיציית HRAS הקשורות ל-SC גורמות לרווח של תפקוד, אשר גורם להפעלה מכוונת של חלבון RAS (Aoki et al., 2005) או חוסר ויסות מורכב יותר (Gripp et al., 2015; Gripp, Kolbe, & Rosenberger, 2017) RAS/MAPK. Brandenstein, & Rosenberger, 2017) רוב המוטיציית של HRAS נגזרות מצד אב וקשורות לגיל אבהי מתקדם (Aoki et al., 2005; Estep et al., 2006; Giannoulidou et al., 2013; Sol-Church, Stabley, Nicholson, Gonzalez, & Gripp, 2006; Zampino et al., 2007). Zampino et al., 2007) הוטיציה של SC-הוטיציה germline HRAS-במאשרת את האבחנה של CS ועשויה להבהיר האבחנה אצל אנשים שהפנוטיפ שלהם חופף עם אחרים RASopathies. HRAS עובר גרסאות חדשות, יש צורך בסקירה ואימות זהירים- (Grant et al., 2018). sary (Grant et al., 2018) מוטיציית HRAS מולקולרית של האבחנה הקלינית מסייע בבירור סיכונים בהתבסס על מתאמי גנוטיפ-פנוטיפ (טבלה 1). (2018) מרמז שמבוגרים שאובחנו קלינית עם CS לפני המחלה כעת יש לבדוק זיהוי של מוטיציית HRAS סיביות. קָשָׁל זיהוי מוטיציית HRAS נובעת לרוב מהפרט מושפע מתסמונת אחרת, בדרך כלל RASopathy אחרת (טבלה 2). (2018) יש לשקול פסיפס סומטי בפרט-אנשים עם מאפיינים קליניים התואמים עם CS אנשים עם מחלה קלה יותר הצגה של מאפיינים פנוטיפיים הכוללים רק מערכות איברים מוגבלות, Sol-Church, Stabley, Nicholson, Hoffman, & Gripp, 2017; Gripp, Stabley, Nicholson, Hoffman, & Sol-Church et al., 2009). (2009) בהתחשב בכך שרוב האנשים עם SC-יש מוטיציה דה נובו, הסיכון לאחים נמוך; עם זאת, מושפע דווח על אחים (Gripp et al., 2011) ופסיפס גונדאלי ב-הורה אושר במשפחה אחת. (Gripp, Stabley, et al., 2011)

3 | מוטיציית וגנוטיפי-מתאמי פנוטיפי

למרות שהנתונים מוגבלים לאור הנדירות של CS, גנוטיפ מסוים - דווח על מתאמי פנוטיפי (טבלה 3). (יותר מ-59%

טבלה 1 המלצות לטיפול בתסמונת קוסטלו

התלפוחית קלינית

מסקנה/המלצות: החשודים או יודעים כסובלים מתסמונת קוסטלו צריכים לעבור הערכה יסודית עם רפוא גנטיקה בעת האבחון. ייעוץ גנטיקה עם בדיקה גופנית מקיפה וסקירה של טרום לידתי, לאחר לידה, התפתחותי ומשפחתי

היסטוריה

בדיקה גנטית בתיאום על ידי איש מקצוע בתחום הגנטיקה חשובה לאישור האבחנה

רצף, HRAS או פאנל מוטציות נפוץ ואחריו ניתוח מלא אם הפאנל המשותף שלילי

פאנל HRASopathies רב-גנים אם האבחנה אינה ברורה או בדיקת HRAS שלילית

בדיקות נוספות עשויות להילקח בחשבון על ידי אנשי מקצוע בתחום הגנטיקה הרפואית, לרבות בדיקת מיקרו-מערך כרומוזומים ובדיקת אקסום

יש לשקול בדיקת הורים כאשר מתגלה וריאנט בעל משמעות לא ודאית או סימפטומים הורים

ציין

•לבידקות טרום לידתיות עקב ממצאי אולטרסאונד, שקול פאנל HRASopathies כבדיקת מדרגה ראשונה הניתנת לחפיפה בסימפטומים ומגבלות של הערכה פנוטיפית על ידי אולטרסאונד. יש לבצע בדיקות מולקולריות במבוגרים עם אבחנה קלינית של תסמונת קוסטלו כדי לאשר אבחנה ולהבהיר

סיכונים של תסמינים ספציפיים

ניהול שוטף: מעקב שנתי עם גנטיקה רפואית להמשך הערכת בריאות והפניות לפי הצורך לטיפול תת-מומחיות

קרדיולוגיה

בסיכון ל: היצרות שסתום ריאתי, קרדיומיופתיה היפרטרופית (HCM), הפרעות קצב, פגמים במחיצה, הרחבת אבי העורקים באבחון: התייעצות עם קרדיולוג ילדים •אקוקרדיוגרפיה (אקו), אלקטרוקרדיוגרמה (ECG) מוניטור הולטר

ניהול שוטף: מחלת לב ידועה:

מעקב קרדיולוגי על פי סוג וחומרת המחלה; טיפול פרטני לניהול רפואי, התערבות או תיקון/הקלה כירורגית עבור HCM שנפתרה לכאורה, שמור על מעקב אחר הישנות או שיפוץ עבור CVD אחרים שנפתרו לכאורה (לדוגמה הפרעת קצב, היצרות שסתום ריאתי) שמור על מעקב עבור מתנגרים או

מבוגר ללא מחלת לב ידועה

•אין מחלת לב ידועה:

גיל 0-2: (הערכה תכופה 3-6 חודשים) על ידי קרדיולוג ילדים עם א.ק.ג, אקו כל 6 חודשים הולטר עבור טכיקרדיה או קצב לא סדיר

גיל 2-20: הערכת קרדיולוג כל 2-3 שנים עם אקו וא.ק.ג, הולטר אם יש חשש לטכיקרדיה, בדיקת שומנים בצום הבסיסי בין הגילאים 11-9 הערכת לחץ דם עם ביקורי תחזוקה שגרתיים.

בגיל מבוגר (מעל 20 שנים): הערכת קרדיולוג עם אקו וא.ק.ג כל 2-1 שנים, פאנל שומנים כל 3-5 שנים, הערכת לחץ דם עם ביקורים שגרתיים לתחזוקה בריאותית, שקול אנגיוגרפיה ממוחשבת כלילית

(CTA) לנילו מחלת עורקים כליליים מוקדמת, שקול CTA אנגיוגרפיה של תהודה מגנטית אם אקו לב מרמז על הרחבת אבי העורקים

ניורולוגיה

בסיכון ל: Macrocephaly, Hydrocephalus, Chiari I מום, סריניקס, חבל קשור, התקפים

בעת האבחון: הפניה לניורולוגיה עם MRI מוח; חזור תוך שנתיים ראשונות לחיים, ~שנה לאחר מכן MRI •של עמוד השדרה התחתון עבור חוט קשור (עם תמונה אחת של כל עמוד השדרה לספירה מדויקת של גופי החוליות), פעם אחת בשנה

אבחון או עד גיל שנה

ניהול שוטף: בדיקות קליניות סדרתיות עם התמקדות בהליכה, הליכה בהליכה, רפלקסים בגידים, בריחת שתן וסימנים אחרים של מחלת חבל מתקדמת עקב סריניקס או חבל קשור

•חזור על מחקרי הדמיה לפי הצורך

תפקוד

ניורוקוגניטיב/פסיכולוגי

בסיכון ל: מוגבלות שכלית, ליקויי דיבור ושפה, ליקויי אורטופדי, איחור/חסר קנס ו

מוטוריקה גסה, תפקוד הסתגלותי לקוי

בעת האבחון: הפניה לשירותי הגיל הרך •הערכת דיבור ושפה מקיפה, לרבות מיומנויות אוראל-מוטוריות; טיפול כפי שצוין •שקלו ללמד שפת סימנים לליקויים

בדיבור/שפה ובעיות פה-מוטוריות •הערכת לתקשורת מגדילה או מסייעת, עם הכשרת הורים/מטפלים •הערכת רפוי בעיסוק ופיזיותרפיה •סקר להפרעה על

הספקטרום האוטטי •לחששות התנהגותיים: הפניה ל- פסיכולוג ילדים להערכה; ניתוח התנהגות יישומי (ABA) טיפול כמו

ציין

•להעריך ולטפל במתח הורי אפשרי; מסך לתסמיני דיכאון של הורים; לפנות לפסיכולוג לפי הצורך

(ממשיך)

טבלה 1 (המשך)

התלוצות קלינית

• לעודד אינטראקציות הדדיות ("לשרת ולהחזיר") בין הורה לילד • ליעץ להורים לגבי משאבים פדרליים, מדינתיים ו/או מקומיים לילדים עם עיכובים התפתחותיים/מגבלה אינטלקטואלית
ניהול שוטף: • התערבות מתמשכת והערכה חוזרת תקופתית על ידי דיבור/שפה, ריפוי בעיסוק ופיזיותרפיה

אנשי מקצוע

• הערכה נוירופסיכולוגית בגיל 4 שנים או כניסה לבית הספר, עם הערכה מחדש לפני מעברים גדולים • פיתוח תכנית חינוך פרטנית (IEP) עם הכניסה לבית הספר, לתכנות בית ספר מתאים (כולל כישורי חיים אפשריים ו/או הוראה בחינוך מיוחד); שנת לימודים מורחבת; לימוד עד גיל 21 שנים לפי העניין
• מתן שירותים נלווים בבית הספר לרבות: ריפוי בדיבור/שפה, ot/pt שירותי התמצאות וניידות, טכנולוגיה מסייעת או מגדילה • אם מתעוררות בעיות התנהגותיות בבית הספר, בית הספר צריך להשלים ניתוח התנהגותי תפקודי (FBA) כדי להודיע על התנהגות
תוכנית התערבות • (BIP) תכנון מעבר לאחר תיכון • לחששות התנהגותיים: הפניה לפסיכולוג ילדים להערכה; טיפול ABA; הדרכת הורים • (PMT) לדאגות חברתיות/רגשיות: הפניה לפסיכולוג ילדים להערכה, עם תשומת לב מיוחדת לחרדה, במיוחד

בכניסה לבית הספר; טיפול התנהגותי משפחתי/טיפול בחשיפה; PMT

אנדוקרינולוגיה

בסיכון: ל אי שגשוג, קומה נמוכה, מחסור בהורמון גדילה, היפוגליקמיה, התנגרות מאוחרת או מוקדמת
באבחון: • יש לפנות לאנדוקרינולוג

כיילוד אם היפוגליקמיה היא בעיה

בין גיל שנתיים ל-3 שנים לניטור גדילה

• השג TSH, T4, IGF-1, IGF BP3, IGF-1 לבדיקת מחסור בבלוטת התריס ו-HG.

ניהול שוטף: • מעקב אחר גדילה והפניה לאנדוקרינולוג להאצה או האטה משמעותית של מהירות הגובה • מחקרי גירוי GH לשקול ולהנחות על ידי אנדוקרינולוג בכל המטופלים • מעקב אחר סימנים של התנגרות מוקדמת או מאוחרת • החלפת ויטמין D3 600-1,000 יחידות לחולים עם מחסור בוויטמין D (25 OH Vit D <20 pg/mL)

גסטרואנטרולוגיה

בסיכון: ל אי שגשוג עקב קשיי האכלה ו/או בליעה, היצרות פילורית, ריפלוקס גסטרווושטי ו
חילוף חומרים מוגבר במנוחה, עצירות

בעת האבחון: • מדידות גדילה (באמצעות תרשימי גדילה ספציפיים לתסמונת, ותרשימי משקל לעומת אורך כלליים כדי לזהות כשלון ב

לשגשג

• יש לפנות לגסטרואנטרולוג לקשיי האכלה, ריפלוקס גסטרווושטי, אי שגשוג, הקאות ועצירות • הערכת תזונה על ידי דיאטנית • לקשיי האכלה: פנה לטיפול בהאכלה פנה למומחה אף אוזן גרון להערכת קשיי יניקה ובליעה, שקול מחקרי בליעה (FEES) (אנדוסקופיה גמישה), והערכת סיכון לסיבוכים נשימתיים (כלומר, דלקת ריאות שאיפה)

• להעריך ריפלוקס גסטרווושטי לפי המלצת גסטרואנטרולוג • אם קיים ריפלוקס גסטרווושטי: שקול אמצעים שמרניים כמו התאמות תזונתיות שקול טיפול במעכבי משאבת פרוטון או תרופה פרוקינטיטית שקול האכלה באמצעות צינורית nasogastric גסטרוסטומיה. גיל 2-4 חודשים ניהול שוטף: • מעקב קבוע להערכת גדילה, משקל ותזונה • הערכה וטיפול על ידי דיאטנית לאי שגשוג או קשיי האכלה • טיפול בהאכלה לקשיי האכלה מתמשכים להמצאת האכלה דרך הפה • הערכת התחלה מאוחרת ריפלוקס גסטרווושטי • שקול סיבוכים נוירולוגיים (כלומר מום קיארי) עם הקאות מתמשכות

מערכת הנשימה/
אף אוזן גרון

בסיכון: ל אנומליות מבניות בדרכי הנשימה העליונות והתחתונות, זיהומים תכופים, דום נשימה מרכזי וחסימתי, לב ריאה
מחלה

בעת האבחון: • הערכה לבעיות נפוצות בדרכי הנשימה.

ניהול שוטף: • הערכה וטיפול לפי הצורך

• מחקר שינה בקרב אנשים מבוגרים עם תסמינים המעידים על דום נשימה חסימתי

(ממשיך)

טבלה 1 (המשך)

התוצאות קלינית

בסיכון ל: בקיעת שיניים מאוחרת, אי-סתימה, נשיכה צולבת, ברוקסיזם ושחיקת אמיליים בעת האבחון: • הערכה דנטלית יסודית אצל רופא שיניים לילדים או כללי

ניהול שוטף: • היגיינת שיניים סדירה מתאימה • שקול תוספת פלואוריד להפחתת עששת

• טיפול משקם

• טיפול אורתודונטי לפי הצורך

• מגן פה מותאם עשוי להיחשב לטיפול בברוקסיזם

שריר-שלד

בסיכון ל: טלוס אנכי, פקטוס, דיספלזיה/סובלוקסציה של הירך, חוטי עקב הדוקים, התכווצויות כתפיים ומרפקים, סטייה אולנרית של פרקי כף היד, עקמת, אוסטאופניה/אוסטאופורוזיס וחולשה בעת האבחנה: • הפניה לאורטופד ילדים • הפניה לפיזיותרפיסט ניהול שוטף: • מעקב אחר עקמת באמצעות בדיקת כפיפה קדימה של אדם לפחות מדי שנה • צילומי רנטגן בהתאם לממצאים קליניים (למשל, סימפטומים) הנוגע לעקמת, טלוס אנכי, דיספלזיה של מפרק הירך) • טיפולים סטנדרטיים על ידי אורטופדים/פיזיותרפיסטים המבוססים על ממצאים קליניים (כגון, חיזוקים, ניתוחים, אורתוטיקה) • עידוד אימוני כוח ופעילות גופנית • ספיגה של צילומי רנטגן כפול אנרגיה אצל אנשים עם היסטוריה של שבר • הדמיית תהודה מגנטית של כל עמוד השדרה עבור עקמת מתקדמת במהירות, עיוות חדש בכף הרגל, או לפני

הליך כירורגי בעמוד השדרה

גניטורניארית

בסיכון ל: קריפטורכידזם או חריגות בשפתיים, מום בכליות, ריפלוקס vesicoureteral, מפשעתי, תא מעבר קרצינומה של שלפוחית השתן החל בגיל ההתבגרות באבחון: • בדיקה גופנית מפורטת • אולטרסאונד כליות

ניהול שוטף: • הפניה לאורולוגיה ומעקב באורולוגיה לפי הצורך • החל מגיל 10 שנים, בדיקת שתן שנתית להמטוריה הקשורה לסרטן שלפוחית השתן

רפואת עיניים

בסיכון ל: אמבליופיה, פטוזיס, ניסטגמוס, שגיאת שבירה, פזילה, היפופלזיה של עצב הראייה, ניוון אופטי, ליקוי ראייה קליפת המוח ועיכוב בהבשלה בראייה, קרטוקונוס בעת האבחון: • בדיקת עיניים על ידי רופא עיניים לילדים בלידה או בינקות מוקדמת • התערבות בהתאם לצורך

ניהול שוטף: • בדיקת עיניים לאחר 6 חודשים ומעקב כל 6 חודשים במשך שנתיים ראשונות; לאחר מכן מדי שנה לאחר מכן • טיפול בראייה תומך והערכה תפקודית על ידי תוכניות התערבות מוקדמת ומשאבי ראייה לראייה לקויה

ותפיסת עומק חריגה • עם הפרעות בעצב הראייה, MRI מוח לבדיקת מומים

אונקולוגיה

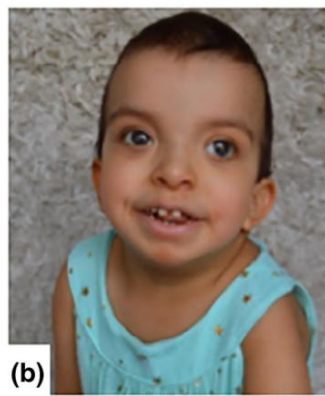
בסיכון ל: גידולים שפירים, רבדומיוסרקומה עוברית, קרצינומה של שלפוחית השתן, נירובלסטומה בעת האבחנה: • אם פחות מ-01 שנים; אולטרסאונד בטן ואגן טיפול שוטף: • חזור על אולטרסאונד בטן ואגן כל 3 חודשים עד גיל 10 • 8-10 בדיקת שתן שנתית מגיל 10 שנים. עיין להערכה לקרצינומה של שלפוחית השתן במקרים של המטוריה מתמשכת • חקירת תסמינים לא מוסברים לממאירות בסיסית

דַרְמַטוֹלוֹגְיָה

בסיכון ל: Papillomas, Palmoplantar keratoderma, acanthosis nigricans בעת האבחנה: • הפניה לרופא עור ילדים לפי הצורך ניהול שוטף: • מעקב אחר התפתחות פפילומות. ניתן להסיר אם סימפטומטי • מוניטור לקרטרומה פלמופלנטרית, עשוי להזדקק לטיפול מקומי • המלץ על הגנה מהשמש ואמצעי זהירות כדי למנוע התחממות יתר

בגרות

ניהול שוטף: • מעקב קרדיולוגי, תדירות תלויים באבחונים קודמים • הערכת/ניהול תסמיני ריפלוקס MRI • מוחי אם תסמינים של Chiari I



איור 2 תמונות של אנשים עם מוטציות HRAS missense נדירות יותר.
 (א) ילד בן 3 עם מוטציה p.F156L missense HRAS הטרוזיגוטית. (ב) ילדה בת 3 עם מוטציה HRAS p.Q22K missense הטרוזיגוטית. (ג) ילד בן שלוש וחצי עם מוטציה HRAS p.G12A missense הטרוזיגוטית. (ד) ילדה בת חמש וחצי עם מוטציה HRAS p.G12C missense הטרוזיגוטית. (ה) ילדה בת 6 עם מוטציה HRAS p.G13C missense הטרוזיגוטית. (ו) הטרוזיגוטית.

גבר בן 26 עם מוטציה HRAS p.G13D missense הטרוזיגוטית [ניתן לראות את דמות הצבע ב-wileyonlinelibrary.com]

Smith, Podraza, & Proud, 2009; Van den Bosch et al., 2002).

הידרמניוס קיים ביותר מ-7% ויכול להיות קשור להפחתה בליעת עובר (Lin et al., 2009; Myers et al., 2014; Smith et al., 2009; Van den Bosch et al., 2002). עוברים עם CS נוטים להיות גדולים עבור הריון גיל המגדול בין כישלון לשגשג ועיכובי צמיחה שנראו לאחר לידה (Lin et al., 2009; Quezada & Gripp, 2007; Smith et al., 2009; Van den Bosch et al., 2002). SC היא ספציפית למדי ל-SC (Myers et al., 2014). צירים מוקדמים נפוצים, וכך גם הצורך בשלב מוקדם לידה עקב סיבוכים מגידול יתר של העובר, פוליהידרמניוס או מצוקה עוברית. (Lin et al., 2009; Piccione et al., 2009; Smith et al., 2009). ממצאי אולטרסאונד עשויים לכלול מקרוצפליה, ventriculomegaly קצר-עצמות ארוכות קצובות, ופיאלקטזיס. מאפיינים עובריים רבים וקדם לידתי ממצאי אולטרסאונד חופפים עם NS, או CFC, המדגישים את החשיבות של בדיקות מולקולריות.

5 | מחלת לב וכלי דם

מחלות לב וכלי דם נוכחות ב-58% מהאנשים, כולל קרדיומיופטיה היפר-טרופית (HCM), מומי לב מולדים (CHD), הפרעות קצב ו/או יתר לחץ דם. מחלות לב וכלי דם הן התורם העיקרי לתחלואה ולתמותה בשנים הראשונות לחיים (Lin et al., 2011; Gelb, Roberts, & Tartaglia, 2015; Lin et al., 2011). המהווה 75% ממופיע ב-6% (Lin et al., 2011). Hyper-trophy יכול להיות אסימטרי/מחיצה או קונצנטרית, עם חדר שמאל או

מעורבות דו-חדרית (Lin et al., 2011). הקורס הקליני משתנה מ צורה קטלנית חמורה של יילודים, לצורה הקלה עד בינונית טיפוסית של HCM נראה ברובו (Burkitt-Wright et al., 2012; Lorenz et al., 2012). בעוד שעדיין נותר לאסוף נתוני היסטוריה טבעית ארוכת טווח, מעקב אחר 146 חולים בטווח גילאי חודש עד 40 שנים (עם רק 13 אנשים מעל 18 שנים) מצביע על כך שלרבים היו חולים כרוניים או פרו-הפירטרופיה גרסיבית, (37%) לרבע היה מחלה יציבה, ושבריר (14%) היה שיפור או אפילו רזולוציה (Lin et al., 2011). CHD מזוהה ב-5% מהאנשים (Lin et al., 2011). פול-היצרות מסתם monary valve (PVS) ההשכיח ביותר (15-20%) והוא עשוי להיות מלווה subvalvar או supervalvar pulmonary היצרות, וחדר ימין כפול. ברוב החולים עם PVS החסימה הקלה-בינונית אינה דורשת התערבות. מומים במחיצת פרוזודורים (ASD) אינם שכיחים (5-7%) אחר נדיר ליקויים כוללים פגם במחיצת חדרי הלב, הפרעות במסתם המיטרלי, התעבות אבי העורקים או היצרות, מסתם אבי העורקים הדו-צדדי, קוארקטציה של אבי העורקים, פטנט ductus arteriosus והרחבת שורש אבי העורקים. קורו-אנומליות בעורק הארי דווחו בדגימות נתיחה, מופעלת כמחלה כללית מוקדמת, וסיב שריר כלילית דיספליה (Kerr et al., 2006; Lin et al., 2011). הפרעות קצב פרוזודוריות שכיחות מאוד ב-SC, נראות אצל למעלה מ-5%, ומאופיינות בדרך כלל כטיקידיות פרוזודוריות לא חוזרות (NRAT), טיקידיה פרוזודורית חוץ רחמית, מולטיפוקל, או טיקידיה פרוזודורית כאוטית (ליון et al., 2018; Lin et al., 2011). טיקידיות פרוזודוריות שאינן נכנסות לעיתים קרובות מאובחנים בשנה הראשונה לחיים והם יציבים או חולפים ב-7%.

אנשים (Gripp et al., 2015) סתם לא מוכרזים, נטול מתקדם של *ringomyelia* ועוד שראו כי הפרעות קצב חדריות נדירות.

Chiari I, או חבל קשור והנירו-

השלכות לוגיות תורמות להתפתחות עקמת, התפתחות

דיספלזיה אופמנטלית של מפרק הירך, גיד calcalear הדוקים ויד או רגל

חריגות בעמדה. התקפים מתרחשים בשכיחות מוגברת (Kerr

et al., 2006) והם מטופלים כמו באוכלוסייה הכללית. לא מיוחד

סוג או גיל הופעת ההתקפים שולט. בשל הסיכון להיפ-

היפוגליקמיה ארינסולינמית אצל תינוקות צעירים (Gripp et al., 2015) או היפוגליקמיה

הקשורה למחסור בהורמון גדילה אצל אנשים מבוגרים, (Gripp & Figueroa, 2000)

(Gripp, Scott Jr., Nicholson, התקפים חדשים.

צריך לבקש הערכה של היפוגליקמיה.

ניהול נירולוגי ב-SC הוא לכל החיים והפנייה לנירולוגיה חשובה באבחון (טבלה

1). בדיקות קליניות סדרתיות צריכות להתמקד

על הפרעות בהליכה כולל הליכה בהליכה, רפלקסים בגידים ועוד

סימנים של מחלת חוט מתקדמת לאט. כאשר Chiari I מום או

ringomyelia היא סימפטומטית או מראה התקדמות משמעותית במחקרי הדמיה,

יש לציין יעוץ נירוכירורגי. זה מוביל לעתים קרובות ל

דקומפרסיה של הפוסה האחורית, ולעיתים דקומפרסיה חוזרת. (Gripp et al., 2010)

לחששות של חוט קשור, הדמיית עמוד השדרה התחתון

באבחון או עד גיל שנה מסומן. כי חוט קשור יכול

קשה לזהות בוודאות במחקרי הדמיה, מדד גבוה

של חשד צריך להישאר ואנשים סימפטומטיים צריכים להיות

תמונה מחדש. נתונים ראשוניים מצביעים על כך שלאנשים רבים עם CS עשויים להיות

שש חוליות מותניות, ולכן חשוב לספור את

רמת החוליה מעמוד השדרה הצווארי ומטה כדי לוודא כראוי

רמת הקונוס.

7 פונקציה נירוקוגניטיבית |

מוגבלות אינטלקטואלית מתרחשת אצל 80% מהאנשים עם CS (Axelrad

et al., 2009; Cesarini et al., 2009). קצנשטיין, שורץ, הופקינס וגריפ, (Cesarini et al., 2009).

2011; הרוב נופל בטווח קל עד בינוני,

כשבערך אחד מכל חמישה מראה ליקוי חמור יותר, ואחד מתוך

10 מצגי ביצועים נמוכים מממוצע לממוצע. נוזל לא מילולי

ההיגיון הוא כוח יחסי, כאשר כ-2% מהאנשים נופלים

בטווח הממוצע הנמוך, ואילו חשיבה מילולית וחזיתית-מרחבית

כישורים הם תחומי חולשה יחסית. עדויות ראשוניות מצביעות על כך שלאנשים עם

המוטציה G13C missense. קיש תפקוד קוגניטיבי ואדפטיבי טוב יותר. (Gripp et al., 2011)

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

רוב האנשים עם CS מראים עיכוב בדיבור/שפה, עם

מילים ראשונות המתרחשות בדרך כלל בין השנה הראשונה והשנייה

של החיים. (Gripp, Stabley, et al., 2011) תחילת הדיבור לעתים קרובות חופפת

עם פתרון בעיות האכלה מוקדמות וסבילות לפה

הזנות. (Gripp & Lin, 2012) ליקוי דיבור/מוטורי נמשך, (White et al., 2005) למרות

שרוב האנשים מסוגלים לדבר במשפטים מלאים עד הבגרות (Hopkins et al., 2010)

וכמה אנשים לומדים בהצלחה את שפת הסימנים. (White et al., 2005) הערכות

סטנדרטיות חושפות יכולות שפה כלליות

בטווח קל עד בינוני של מוגבלות (Axelrad et al., 2009;

Schwartz et al., 2013) אם כי הבנת שפה פונקציונלית

עשוי להיות טוב יותר בסביבות מוכרות. שפה אקספרסיבית היא

בגלל השכיחות הגבוהה של מחלות לב וכלי דם, יש צורך ביעוץ קרדיולוגי דחוף

לילדים עם אבחנה של CS. ההערכה כוללת אקו לב, (ECHO) אלקטרוקרדיוגרפיה

(ECG) וניטור טלמטריה מתמשך או הולטר. HCM

NRAT-ונוטים להופיע בינקות, ולכן מעקבים תכופים-

לאנס ב-2 השנים הראשונות לחיים מתאים. הערכה מחדש מוקדמת

הילדות מוכתבת על ידי חריגות, עם מרווחים שנקבעו

לפי גיל בהעדר מחלות לב וכלי דם (טבלה 1). לטפול-

הטיפול HCM-בכולל טיפולים רפואיים להפחתת קצב הלב וחסמימת הזרימה בהתאם

להנחיות שפורסמו. (Gersh et al., 2011) חסימת יציאה חמורה טופלה באמצעות

מחיצה

כריתת שריר. טיפול אנטי-אריטמי קונבנציונלי של NRATs

על ידי אלקטרופזיולוג ילדים יעיל ברוב החולים

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

Kertesz, Friedman, & Fenrich, 2004) תיקון כירורגי של CHDs הוא

לעתים נדירות נחוץ. מעט ידוע אם HCM ואחרים

מחלת שריר הלב יכולה להתפתח בגילאים מבוגרים יותר. כל הפרטים עם

CS, אפילו אלה שעברו ECHO תיקון בעבר או שעברו

תיקון כירורגי של CHD כילדים צעירים, צריך רכב תקופתי-

הערכה מחדש של דיאק על ידי קרדיולוג. יתר לחץ דם, (Estep et al.,

2006; Lin et al., 2011) ומומות פתאומי (לפי הנראה לבבי) לא

נדיר. (Lin et al., 2011) בהתחשב בסיכון להפרעות קרדיולוגיות נרכשות

ופורגרסיביות, בדיקת HCM עם

GCE-iECHO, מחלה כללית מוקדמת, ליפידודופתיה ויתר לחץ דם מוצדקים לאורך

כל החיים. (Gersh et al., 2011) קצרו

תוצאות ארוכות טווח של ניתוח ב-SC אינן מתוארות, אך גבוהות יותר

יש לשקול תמותה כירורגית הקשורה למחלות נלוות.

6 ממצאים נירולוגיים |

ממצאים נירולוגיים שכיחים וכוללים מבניים ותפקודיים

חריגות. ממצאי מערכת העצבים המרכזית המבנית כוללים אבסולוטים

או מקרוצפליה יחסית, התרחבות חדרים, צפיפות בחלק האחורי

פוסה שעשויה להיות חמורה מספיק כדי לעמוד בקריטריונים של Chiari 1 malforma-

ולעתים רחוקות מום של Dandy-Walker (Delrue, Chateil, Arveiler, &

לאקומב, 2010; Gripp, Hopkins, Doyle, & Dobyns, 2003; גריפ ולין,

2006; Gripp & Lin, 2012) אמנם ממצאים אלה עשויים להיות נוכחים בשלב מוקדם

מינקות, הם יכולים להתקדם. הצפיפות בפוסה האחורית היא לפחות חלקית

ניתן לייחס בעיקר להיפופליה של הפוסה האחורית הגרמית למרות האחורי הרגיל

נפח המוח. (Calandrelli et al., 2015) שילוב של אינפנטילי טיפוס

צמיחת מוח ואולי מוטציה HRAS מונעת עם

ירידה בגודל הפוסה המוחית ושינוי בצורת הגולגולת נוטה

פריצת שקדים מוחית שכאשר היא חמורה מופיעה Chiari 1-כהיווצרות לקויה. (2009)

(Calandrelli et al., 2015; Paquin, Hordo, Kaplan, & Miller,

האחורית ובקע שקדים מוחיים-

תנועה דרך הפורמן מגנום יכולה לעכב את נוזל עמוד השדרה המוחין

זרימה, תורמת להגדלת החדרים ולהיווצרות. *ringomyelia*

Syringomyelia עלולה לגרום לתסמינים של מערכת העצבים היקפית כגון

כמו חולשה, כאב או תחושה חריגה. חוט קשור יותר נוח

ממאשר משתקף בספרות ויש לחשוך בכל

8 | חברתית, רגשי, ו תפקוד התנהגותי

תינוקות ופעוטות עם CS תוארו כאופייני

מסוגר, עצבני ורגישות יתר למגע, אשר עשוי להיות

קשורים להאכלה בסיסית וסיבוכים רפואיים (Galéra

et al., 2006; Gripp et al., 2010; Kawame et al., 2003).

הקשיים והעצבנות יורדים עם הזמן (White et al., 2005).

ילדים רבים מתחילים לגיל 4 שנים מראים גם תסמינים מוגברים של הפרעת הספקטרום

האוטיסטי (Adviento et al., 2014) אם כי זה

לא ברור אם ילדים גדולים יותר עשויים לצאת מתוך מצגת דמוית אוטיסטי (2018).

(Schwartz et al., 2017; Young, Perati, Weiss, & Rauen,

מאוחר יותר בילדות ובגיל ההתבגרות, מיומנויות חברתיות מתגלות כקורב משפחה

כוח, במיוחד בקרב נשים. לאנשים יש אדם מובהק-

פרופיל עליות ככל שהם מתבגרים, כולל נעימות וחוש הומור

(Bizaoui, Gage, Brar, Rauen, & Weiss, 2018)

כחברותי וידידותי (Gripp & Lin, 2012).

אנשים עם CS חווים שיעורי הפנמה גבוהים

בעיות, כולל חרדת פרידה וחרדת בית ספר (אקסלרד

et al., 2006; Galéra et al., 2006; Kawame et al., 2003).

טומים נוטים להיות הנפוצים ביותר אצל גברים ואנשים עם גלגל שיניים נמוך יותר

יכולת יצירתית, מה שמצביע על כך שהם מוצאים את בית הספר מלחיץ. הַרְדָּה

יש להעריך בילדים בגיל בית ספר. ילדים עשויים להגיב

גם להתערבות משפחתית לחרדה עם דגש על

טיפול בחשיפה. הורים עשויים גם ליהנות מתמיכה כבעלי א

ילד מורכב מבחינה רפואית יכול להיות מלחיץ.

כמחצית מהאנשים מראים בעיות התנהגות קלות כגון

התקפי זעם וחוסר ציות (Axelrad et al., 2009) אם כי

בהשוואה למדגמים נורמטיביים, בעיות התנהגות מועטות יחסית

דיווח (Alfieri et al., 2014; Axelrad, Glidden, Nicholson, & Gripp,

2004) במבוגרים CS, ההורים דיווחו כי איכות החיים קשורה ביחס הפוך

לבעיות רפואיות (Hopkins et al., 2010).

9 | ממצאים אנדוקרינולוגיים

אנדוקרינולוגיות שכיחות ב-CS כוללות היפראאינסוליניזם של יילודים,

היפוגליקמיה, מחסור בהורמון גדילה (GH) ובעיות עם

בגרות. יילודים ותינוקות נמצאים בסיכון גבוה להיפוגליקמיה ו

יש לבדוק מיד לאחר הלידה ובמהלך הרפואה המתמשכת

טיפול קל בשנה הראשונה. רמות הסוכר בדם צריכות להיות פחות מ-07 מ"ג/ד"ל

להתייחס לפי המלצת האגודה האנדוקרינית לילדים-

תאריכים (Thornton et al., 2015) וסוכר בדם שווה או קטן ממנו

50 מ"ג/ד"ל צריך לקבל דגימת אבחון (גלוקוז, GH, אינסולין,

קורטיזול, בטא-הידרוקסי-בוטיראט) שהושג באותו זמן כדי להגדיר את

אטיולוגיה של סוכר נמוך בדם כדי להנחות את הטיפול. היפר-אינסוליניזם של

יילודים (Alexander et al., 2005; Sheffield et al., 2015) מחסור ב-HG

(Gregersen & Viljoen, 2004; Stein, Legault, Daneman, Weksberg, &

Hamilton, 2004) ותסמונת השלכה מאוחרת עקב גסטרוסטומיה ו

פונדופליקציה יכולה לגרום או לתרום להיפוגליקמיה (קלבריה,

Gallagher, Simmons, Blinman, & De León, 2011) כאשר כל אחד מהם דורש

ניהול רפואי ספציפי. תינוקות או אנשים צעירים לעתים קרובות לפני

נשלח עם גלוקוז נמוך בסרום עקב מחסור ב-HG ותסמינים עלולים

בדרך כלל גרוע יותר מהבנת השפה, כנראה בגלל דיבור

ו/או קשיי ניסוח. פיתוח אוצר המילים עשוי להאיץ-

נמחקים מעט בגיל ההתבגרות או בבגרות המוקדמת.

הערכה נירופסיכולוגית של קשב היא מאתגרת, כפי ש-

המשתתפים התקשו להבין את כיווני המשימות. הוֹרָה

הדו"ח מצביע על בעיות קשב אצל כשליש מהאנשים עם (Alfieri et al., 2014).

CS אם כי תשומת הלב היא ככל הנראה

להתאים להתפתחות הכללית. זיכרון מילולי הוא

בדרך כלל בטווח קל עד בינוני של מוגבלות (Axelrad et al.,

2010; Dileone et al., 2009; שוורץ וחב', 2013) לעומת זאת, מילולית

זיכרון זיהוי נראה נחסך במידה רבה, נופל בממוצע הנמוך

לטווח ממוצע (Schwartz et al., 2013) זיכרון למידע נרטיבי-

מפותח טוב יותר מזיכרון עבור מידע פחות מובנה-

כגון רשימות מילים. זיכרון חזותי-מרחבי נע בין קל ל

מוגבלות חמורה (Axelrad et al., 2009; Axelrad, Nicholson, Stabley, Sol-

Church, & Gripp, 2007; Dileone et al., 2010).

נראה כחולשה יחסית. חסרים מוטוריים עדינים מאפיינים

רוב הפרטים ומורכבים על ידי חריגות ביד במיקום

ומגבלות תנועה.

היכולות האקדמיות הן בדרך כלל ברמת בית הספר המוקדמת.

בהתבסס על בדיקות סטנדרטיות, רוב האנשים משיגים מילה בסיסית

מיומנויות קריאה ואיות בין גן לכיתה ב'

רמה, בעוד שמעטים מתקדמים לרמה של כיתות ד'-ו'. חישוב מתמטי

הכישורים נופלים בדרך כלל ברמת גן עד כיתה ג'. קריאת com-

נטייה ומיומנויות פתרון בעיות במתמטיקה יישומיות נטויות להיות פחותות

מפותח היטב (Schwartz et al., 2013).

התנהגות מסתגלת תואמת בדרך כלל לאינטלקטואל

תפקוד. כישורים חברתיים נוטים להיות מפותחים יותר, ואילו תרגול

כישורי החיים היומיומיים נוטים להיות חלשים יותר, בין השאר בשל אי-

יכולת. לנשים יש מיומנויות חברתיות ותקשורתיות טובות יותר,

וכישורי חיים יומיומיים טובים יותר באופן בינוני. רוב האנשים עם CS

להשיג מידה מוגבלת של עצמאות כמבוגרים, להיות מסוגלים להאכיל,

לנקות ולהלביש את עצמם במינימום עזרה (White et al., 2005)

ויותר ממחציתם יכולים לחפש באינטרנט בעצמם; אולם,

רובם אינם מסוגלים להשלים משימות מורכבות יותר כגון ניהול

כסף (Hopkins et al., 2010).

רוב האנשים עם CS דורשים תכנות מיוחד ב

בית ספר, בדרך כלל במיקום כישורי חיים (טבלה 1). ילדים בארה"ב

יש לתת תכנית חינוך פרטנית מקיפה.

ניתן להקל על הלמידה על ידי הטמעת תוכן בנרטיב עבור-

מחצלות, וניתן להעריך את הידע בצורה הטובה ביותר באמצעות מחצלות רב-ברירה,

המועדפות על פני שאלות פתוחות יותר. יְלָדִים

יש להפנות להערכת דיבור/שפה כדי להמליץ

תיקונים לריפוי בדיבור ולהערכת טכנולוגיה מסייעת-

כדי לקבוע אם מכשיר תקשורת מסייע עשוי

להוכיח מועיל. שימוש במכשיר תקשורת מסייע או תמונה

מערכת תקשורת Exchange מסייעת לילדים להתפתחות

מוגבלויות מתקשרות (גאנץ, דייויס, לונד, גודוויין וסימפסון,

2012) ניתן ללמד ילדים עם בעיות דיבור חמורות יותר סימן

שָׁפָה. עבור ליקויים מוטוריים, יש להפנות אנשים לעיסוק

טיפול טיפולי ופיזיותרפי, ובבית הספר, אורינטציה וניידות

יש להשלים גם הערכת ישות.

כוללים סינקופה או התקפים. השכיחות של מחסור ב-HG כפי שהוגדר על ידי תוצאת בדיקת גירוי הורמון גדילה חריגה עשויה להגיע עד (Gripp et al., 2010; Estep et al., 2006) 30% (נמונים שלא פורסמו). התבגרות מאוחרת או לא מוסתת עשויה לנבוע מהקשר בין מאגרי שומן בגוף לבין התחלת התפתחות גיל ההתבגרות. יחיד-לאנשים עם CS בדרך כלל מסת שומן נמוכה בגוף והתבגרות מאוחרת (White et al., 2005). ההנחיות העדכניות של החברה האנדוקרינית לילדים קובעות-טען כי נקבות ללא התפתחות של מאפייני מין משניים עד גיל 14 וגברים ללא התפתחות של מאפייני מין משניים עד גיל 15 יש להעריך גורמים להיפוגונדיזם, כגון כמו מחסור בגונדוטרופין או כשל גונדאלי. גם התבגרות מוקדמת תוארה (al., 2006). Kerr et al.) האטיולוגיה שלו צריכה להיות שונה-נאכל בין עלייה מוקדמת באות המרכזי להתבגרות (גונדו מוקדם-עליית טרופין) או תפקוד אוטונומי של סטרואיד מין המייצר גונדה או גידול אחר. התרחשו גידולים שונים המייצרים הורמונים כגון היפראאינסוליניזם מוקדי (Dickson et al., 2004; Gripp et al., 2016) ואדנומה של פארתירואיד (Cakir, Arici, Tacoy, & Karayalcin, 2004). הערכה למחסור ב-HG כוללת מדידה של רמות גורם הגדילה של אינסולין (IGF) ואחריה בדיקת גירוי GH (טבלה 1). ברגע שמתקבלת אבחנה של מחסור ב-HG, אך לפני הטיפול עם תחילת GH, יש להשלים הערכה לבבית יסודית. מטופלים צריכים להיות במעקב כל 6 חודשים במשך השנה הראשונה של GH תחילת לפיתוח קרדיומיפתיה היפרטרופית. יחיד-אנשים המטופלים ב-HG צריכים לעקוב אחר ההנחיות הקיימות למעקב אחר rhabdomyosarcoma (Gripp et al., 2002) הורמון גדילה הוא מיטוגן שעלול להשפיע על קצב הגדילה של תאים ניאופלסטים. המטרה של תחילת GH הוא מניעת אפיוזדות היפוגליקמיות וה עלייה אנקדוטית בטונוס ובכוח השרירים, במקום צמיחת גובה מוגברת. אין נתוני תוצאות שהושגו באופן שיטתי זמן כדי לתעד את היתרון של החלפת GH. טיפול בהיפראאינסוליניזם בגיל מוקדם עשוי לכלול דיאזוקסיד עם מעקב צמוד אחר מצב הלב. ניהול מתאים לגיל ההתבגרות-בעיות טל תליות בגובה ובגיל העצמות של המטופל ובתחילת הטיפול של החלפת סטרואידים מיניים עשויה להידחות להגדלת הגובה הסופי. יש לחקור את צפיפות המינרלים של העצם בחולים עם איחור גיל ההתבגרות, ואם נמוך, עשוי להיות מטופל בסידן, ויטמין D, סטרואיד, מין תחילת, או ביספוספונטים. הורמון משררר גונדוטרופין לפני-ניתן להשתמש nists-בלגורמים מרכזיים להתבגרות מוקדמת וגידולים עשויים לדרוש כריתה.

10 | ממצאים גסטרואנטרולוגיים

בעיות האכלה חמורות ואי שגשוג הן כמעט אוניברסליות לידים צעירים עם CS. קשיי האכלה כוללים לינוקו הפרעות בתפקוד הבלעיה, ריפלוקס קיבה-וושטי חמור וסלידה דרך הפה. הפרעות בתפקוד היניקה והבלעיה החלשות מקורן בעובר תקופה ולהמשיך לתוך הילדות. הגורמים התורמים הם מק-מחלת ריפלוקס גסטרו-וופיאלי (GERD) עם הקאות נרחבות, עצבנות ושינה מופרעת היא

נושא תכוף ומשבית (Leoni et al., 2016; Kawame et al., 2003) השילוב של GERD וקשיי בליעה תורמים חוסר עלייה במשקל וסיבוכים נשימתיים כמו חנק ו

דלקת ריאות שאיפה. סלידה דרך הפה יכולה להיות מופעלת על ידי גירויים שליליים כמו חנק, הקאות, מיקום צינורות אף, ותחושת סורי קשיי אינטגרציה. מצב כללי ירוד עם לב ו ביטויים ריאתיים של CS כמו גם היפוטוניה כללית יכולים לתרום לצריכה ירודה דרך הפה (Lo et al., 2008; Digilio et al., 2008; Myers et al., 2014). היצרות פילורית שכיחה יחסית (5/58) אינן (Gripp et al., 2008; Digilio et al., 2008) ויש לקחת בחשבון בתינוקות בגילאי 2-4 חודשים עם הקאות פרוגרסיביות. אנשים יכולים להראות הפרעת תנועתיות במערכת העיכול עם פסאודו-מעיים חסימה ועצירות כרונית. למרות טיפול נרחב והאכלה משלימה, תינוקות יכולים בעלי מראה אופייני של תת תזונה, שיכול להסוות תכונות דיסמורפיות חושיות, ובכך חומקות מההכרה הקלינית של תסמונת (Chiu et al., 2016; Zampino et al., 2007). הבדלים בהאכלה-הקשיים פוחתים עם הזמן ורוב הילדים לוקחים הנות דרך הפה בין לבין גיל 2-4 שנים. למרבה הפלא, הטעמים המקובלים הראשונים הם לרוב חריפים וחזקים (Gripp & Lin, 2006). רוב בני הנוער והמבוגרים אוכלים באופן עצמאי (Abe et al., 2012; Hopkins et al., 2009; White et al., 2005). אנשים עם מוטציית HRAS p.G13C עשויות להיות בעיות האכלה מתון יותר ולאורך זמן מוגבל (Gripp, Stabley, et al., 2011). הטיפול בקשיי האכלה מורכב ודורש א צוות רב תחומי המורכב מרופא ילדים, גסטרואנטרולוג, דיאטנית, ומטפל בהזנה (טבלה 1). אמצעים שמרניים כמו מיקום, פורמולה היפואלרגנית או מעובה, תזונה מעורבת והאכלות תכופות או מתמשכות זכו להצלחה מוגבלת. טיפול עם מעכבי משאבת פרוטון עשויים להיות בעלי ערך. סוכנים פרוקינטיים צריכים להיות נשקול אם יש חשד להפרעת תנועתיות במערכת העיכול. אולם, לתרופות אלו עשויות להיות השפעות שליליות חשובות שעלולות להוביל אליהן הפרעת קצב. מחקרי בליעה, כולל אנדוסקופיה גמישה, ותוספות הדמיית מערכת העיכול מופעלת לעתים קרובות בהערכה וניהול של דיספאגיה, ריפלוקס גסטרו-וופיאלי וריאות. שְאִיפָה. רוב התינוקות זקוקים לצינור אף או גסטרוסטומיה מלעורית (et al., 2016). Leoni) מיקום של agastroduodenal ייתכן שיהיה צורך בצינור גסטרוג'ונלי, ג'ונסטומיה או פונדופליקציה עקב ריפלוקס חמור או פגיעה בתנועתיות הקיבה (Lightdale & Gremse, 2013). GERD של מבוגרים עשוי להיות קשור למום קיארי (Hopkins et al., 2010; White et al., 2005). של מום קיארי, GERD גם אצל אנשים מבוגרים ראוי להערכה נירולוגית ואולי MRI מוחי. לאנשים עם CS יש הוצאה מוגברת של אנרגיה למנוחה (Leoni et al., 2016) נמדד על ידי קלורומטריה עקיפה, ככל הנראה משקף עלייה חילוף חומרים בסיסי תאי ותורם לכישלון לשגשג למרות צריכת קלוריות יומית נורמלית עד גבוהה (Leoni et al., 2016). פורסמו תרשימי גדילה נורמטיביים עבור יחידים CS המקבלים טיפול רפואי (Sammon et al., 2012).

11 | דרכי נשימה ו

מחלת ריפלוקס גסטרו-וופיאלי

מחלות נלוות ריאתיות ודרכי אוויר מורכבות קיימות באופן משמעותי שיעור החסר של יילודים ותינוקות עם CS (Gomez-Ospina et al., 2016; Myers et al., 2014),

אנשים מתרשמים בילדים ומבוגרים; מרמזות על מיופיה בסיסית (Tidyman,

אגן כליות מורחב/פיאלקטאיזם/הידרונפרוזיס, ואנומליות מערכת איסוף כליות; 2012; *Diels & Realer, 2001; Digilio et al., 2008; Estep et al., 2006*.)

Lin et al., 2009; Lo et al., 2008; 2012) אבנים בכליות עלולות

מתרחשים בילדים ומבוגרים; (Assadi et al., 1999; Gripp, Stabley, et al., 2006;

Sol-Church et al., 2009) שלפוחית השתן תועדה (Assadi

et al., 1999). חריגות גניטורנאריות נוספות כוללות קריפטורכידים, כמו

נצפה RASopathies-באחרים, הידרוצלה, בקע מפשעתי, היפופלסטי

labia, labia minora ובלבול (Kakir et al., 2004; Digilio et al., 2008; Gripp, Stabley, et al., 2011;

Smith et al., 2009), (2003-

דיווחים נקודתיים על דיברטיקולה של שלפוחית השתן. פפילומה של שלפוחית השתן ומעבר

קריצינומה של תאי שלפוחית השתן עשויה להופיע מהילדות המאוחרת ועד לבגרות,

להמלצות סקר ראה סעיף המטולוגיה/אונקולוגיה. של הכליות

יש לשקול אולטרסאונד באבחון עם מעקב מתאים

עם אורולוגיה לפי הצורך (טבלה 1).

15 | ממצאי עיניים

לרוב האנשים עם CS יש ממצאים בעיניים ובעיות ראייה

עם פזילה, ניסטגמוס ושגיאות שבירה כגון קוצר ראייה, היפר-אופיה ואסטיגמטיה

(Estep et al., 2006; Gripp, Lin, et al., 2006). א

מחקר חתר הרוב נזקק לעדשות מתקנות לשבירה

שגיאות, קוצר ראייה הוא השכיח ביותר. (Shankar & Rauen, 2009) יותר מ

ל-5% היו פזילה, חוסר תפיסת עומק וחדות ראייה מופחתת.

דווח על פוטופוביה עם הימנעות מאור שמש בהיר במספר

של יחידים. פטוזיס נפוץ לרבים עם ראש מפצה

יציבה. אנשים רבים עוברים ניתוח לתיקון פזילה

בינקות או בילדות מוקדמת, כאשר אקזטרופיה נפוצה יותר.

ניסטגמוס קיים אצל אנשים ללא עצב ראייה או רשתית

בעיות ועשויות להצטמצם עם הגיל. אמבליופיה היא ממצא שכיח

(Shankar & Rauen, 2009) לשני אנשים היה קרטוקונוס (קוסטלו,

1996; Gripp & Demmer, 2013) ממצאי המקטע האחורי כוללים אופטיקה

שניונים עצביים החל מדיסקים אופטיים היפופלסטיים ועד קטנים אך נורמליים

דיסקים אופטיים מופיעים, שולי דיסק אופטיים מוטים ולא סדירים,

פיגמנטיה פפילרית ואטרופיה. ניוון רשתית התרחש בשניים

יחידים. (Pierpont, Richards, Engel, Mendelsohn, & Summers, 2017)

ניהול בעיות עיניים ב-CS הוא לכל החיים וצריך להתחיל מוקדם

כדי למנוע אובדן ראייה ואמבליופיה (טבלה 1). שגיאות שבירה ועוד כמה

פזילה מנוהלות על ידי עדשות מתקנות, וכן, פטוזיס ופזילה

עשוי להזדקק לניתוח. כאשר מצויינים בעיות בעצב הראייה, MRI במוח כן

ירידה מומלצת ובלתי מוסברת בראייה עשויה לדרוש חשמל

רטינוגרמה להערכת ניוון רשתית. רפואת עיניים לילדים

הערכות צריכות להתחיל בלידה או בזמן האבחון וההתייחסות

להתמיד כל 6 חודשים בשנתיים הראשונות לחיים מאשר בשנה או כדרך קבע

המלצת הקשרים העיוניים להועיל. ריפוי בעיסוק ופיזיותרפיה עשוי להיות

נדרש למתיחה וחיוזוק בגיל צעיר.

16 | המטולוגיה ואונקולוגיה ממצאים

14 | ממצאים גניטורניריים

לפני הלידה, אנומליות בכליות קיימות עד 83% מהעוברים עם ICS

כוללים כליות אקוגניות וכן אגן כליות מורחב ופיאלקטטיס

(Lorenz et al., 2012; Myers et al., 2014). כליה לאחר לידה מתועדת

מחקרים קליניים המוכיחים שמוטציות ב-CS פוגעות בוויסות השלד

מיוגנה, מספקת ראיות נוספות שיש לאנשים עם CS

מיופיה מהותית. (Tidyman et al., 2011) כמעט שלושה רבעים

יש התכווצויות של גיד אכילס שבדרך כלל מתבטאות בהליכת אצבעות-

using (Detweiler et al., 2013; Yasir et al., 2003). טולוס אנכי מולד

(17-28% מהפרטים) מופיעה בלידה או זמן קצר לאחריה. רגל אחרת

מתרחשים עיוותים כגון pes planus (53%), xtalipes equinovarus (2%)

חריגות חד-צדדיות פרוגרסיביות ברגל, במיוחד בילדות, עלולות

מציין חוט קשור ויש לחקור אותו כראוי.

התכווצויות כתפיים ומרפקים מתרחשות ב-56% ו-5% מהאנשים,

בהתאמה. (Detweiler et al., 2013) בנוסף לכיפוף המרפקים

עקבות, סטייה אולנרית בשורש כף היד (63%) עשויה להיות נוכחת. רדיאלי

תת-סבוב ראש או נקע במרפק עלולים להתרחש. היד-יד

עיוותים אופייניים וכוללים היפר-noisnetxe קצרים ורחבים

ספרות וכן סטייה אולנרית. חולשת אחיזת היד שכיחה ו

ייתכן, בין השאר, בגלל מיקום היד ושורש כף היד, אם כי

חולשת שרירים פנימית דווחה RASopathies-באחרות

(Stevenson et al., 2012).

הפניה לאורטופדיה ופיזיותרפיה עבור, לפחות, בסיס-

הערכת קו מסומנת עבור כל האנשים עם CS (טבלה 1). (רדי-)

גרפים הם אבחון לדיספליזיה של מפרק הירך ובמקרים כאלה הפניה ל

אורתופדיה מסומנת מכיוון שקיימת סבירות גבוהה להזדקק לניתוח

התערבות. בכל ביקור רופא, יש לבצע הערכה של אנשים

עקמת עם מבחן כפיפה קדימה של אדם. (Adams, 1865) הפניה ל

אורטופדיה לפי הצורך לטיפול מתאים בעקמת. ב

באופן כללי, ניתן לראות התקדמות מהירה של עקמת אצל אנשים עם

מעורבות מערכת העצבים המרכזית. בהתחשב במערכת העצבים המרכזית

ממצאים כגון מום Chiari I, Syringomyelia וחוט קשור

שכיחות, יש לשקול MRI של כל עמוד השדרה בפרט

חולים עם עקמת, במיוחד עם התקדמות מהירה.

אם מתרחשים שברים, יש לבצע בדיקת ספיגת קרני רנטגן כפולה.

נחשב, אבל יש לקחת בחשבון את הקומה הקטנה של יחידים CS

בעת פירוש התוצאות. ייתכן שתוסף ויטמין D

נחוץ לשמירה על ריכוז מספיק של 25-הידרוקסיוויטמין D בסרום-

tion. האורטופד יעזור להעריך את המפרק התכוף

חריגות. טיפול בלחץ בגיד אכילס הוא לעתים קרובות שילוב של

מדינה של פיזיותרפיה וסד, למרות הזרקת רעלן בוטוליזם-

דברים נוסו באופן אנקדוטי. ניתוח עשוי להידרש אם כן

עמיד לטיפולים אלו. הישנות של לחץ בגיד אכילס

עשוי להיראות ועלול לחייב ניתוח חוזר. עבור חוזים משותפים,

עידוד יציבה נכונה ומתיחות, כמו גם פעילות מעל הראש

לילדים ולמבוגרים עם CS יש סיכון מוגבר לממירות, בעיקר לרבומוסרקומה עוברית

בילדות המוקדמת,

סרטן שלפוחית השתן בגיל ההתבגרות ובחיים הבוגרים המוקדמים, ונירובלסטומה

& Escobedo-Chavez, 2000; Franceschini et al., 1999; Gripp et al., 2002; (Flores-Nava, Canun-Serrano, Moysen-Ramirez, Parraguire-Martinez, Kerr et al., 1998; Sigaudy et al., 2000; Urakami et al., 2002).

מסקירה של 268 מקרים שפורסמו, הסיכון המצטבר

עבור סרטן עד גיל 20 היה 15% (קראץ, רפיסון, ריד, האסל, &

רוזנברג, Rhabdomyosarcoma. 2011) דווח ב

19 חולים, (7%) קרצינומה שלפוחית השתן ב-4, (1%) וניורובלסטומה ב-

19% (Robbins et al., 2016). היולדות הגבוהה

הסיכון לממאירות אושר במחקר מבוסס אוכלוסיה ב

ילדים עד גיל 14 בגרמניה שהפנינו תקן-

יחס שכוחות גדל של (Kratz et al., 2011). 42.4 (5.1-153.2)

בשלב זה לא נקבע בוודאות אם הממאירות

הסיכון משתנה בהתאם למוטציה הבסיסית. בהתחשב בכך של-8% מהאנשים עם CS

HRAS p.G12S מוטציה missense-הוזהו שולטת גם בחולים עם ממאירות. בנוסף לממאירות,

מספר

של נגעים שפירים דווחו כולל, ganglioneuroblastoma

אפיתילומה מסויידת של הצוואר וציסטות פרטובליות אפיתל,

נירומה אקוסטית ופולפ בקיבה; (Di Rocco & Dodero, 2003;

Martin & Jones, 1991; Suri & Garrett, 1998; Zampino et al., 1993).

מבוגרים, פיברואדנומטויוס בשד, פפילומה תוך-תכולית, פארתירואיד

דווח על פפילומה ופפילומה מקלעת כוראיד. (White et al., 2005)

כצפוי להפרעה כה נדירה, אין הוכחות לכך

אשר לבסס פרוטוקול סקר, מבחינת ההשפעה על תמותה

ותחלואה. בהתבסס על המלצות ספרות, בדיקה גופנית-

אולטרסאונד בטן ואגן מוצעים בכל פעם

3 חודשים עד גיל 10-8 שנים, ובדיקת שתן שנתית מגיל

10 (טבלה). (Gripp et al., 2002; Villani et al., 2017); 1 בבדיקת ניורובלסטומה הסתבכה על ידי

הוכחה של חריגה

קטכולאמינים בשתן בהיעדר ניורובלסטומה בחולים עם CS; כתוצאה מכך, זה כבר לא מומלץ

(Bowron, Scott,

Brewer, & Weir, 2005). למרות הממאירות עם גבוה מאוד

הסיכון היחסי ב-CS הוגדרו היטב כפי שתואר לעיל, זה נשאר

לא ברור אם יש סיכון מוגבר למחלות ממאירות אחרות, אבל עם א

סיכון יחסי נמוך יותר, כפי שניתן לראות ב-1FN. (Narrod, Stiller, & Lenoir, 1991).

17 | ממצאים דרמטולוגיים

המאפיינים הדרמטולוגיים ב-CS הם ייחודיים וחלקם ייחודיים

ל-CS. לרוב המוחלט של אנשים עם CS שיער מתולתל (95.7%)

עם התקרחות פרונטו-טמפורלית; (30.4%) סיגל, מאן, קרול וראואן,

(2012) השיער נוטה להיות דליל, שביר וגדל לאט. בניגוד לכך, הציפורניים והרגליים גדלות

במהירות. הציפורניים נוטות להיות

שביר ודק. הגבות המלאות והעבות הן תכונה נפוצה (47.8%) המבדילה בין CS לבין אנשים עם

CFC שיש להם רזה,

גבות דלילות. תסמונת שיער אנגן רופף דווחה אצל א

תת-קבוצה של אנשים עם (Gripp, Stabley, et al., 2011) HRAS p.G13C

ולחלקם היו רסיס ארוכים מאוד, שדרשו קיצוץ קבוע.

לעתים קרובות מתחילות להתפתח פפילומות באף האף והקדמי

ציפורניים, המופיעות מינקות ועד לבגרות מוקדמת, המופיעים ב

71.7% מהיחידים. מקומות אחרים כוללים את הפנים, אונות האוזניים ו

אזור פרינאום. הפפילומות נוטות להיות רכות, בצבע בשר וקטנות, לרוב בגודל של 3-4 מ"מ בלבד

(Siegel et al., 2012). היפרקרטיזם

מתפתח באזורי לחץ על כפות הידיים והסוליות. הפלמופלנטר הזה

קרטרודרמה הופכת למשמעותית וסימפטומטית דרך העשרה

שנים בכשלושה רבעים מהמטופלים. כפות הידיים והסוליות

בולטים בקמטים עמוקים עם עור רפוי, מקומט או מיותר.

הזעת יתר וריח גוף חריג. (Morice-Picard et al., 2013; Siegel et al., 2012) ישנם כמה מקרים

מדווחים של הכללה חמורה

cutis laxa בתקופה הינקותית, שהשתפרה עם הזמן (גירשה,

Lewis, Phadke, & Kutsche, 2010). Acanthosis nigricans, היפר-

עור פיגמנטי וקטיפתי בצוואר הגב, בית השחי ובתדירות נמוכה יותר

ידיים גב דווחו בכשליש. הגיל בהצגה של אקנתוזיס ניגריקנים יכול לנוע מהילדות המוקדמת

דרך גיל ההתבגרות.

הערכה קבועה על ידי רופא עור ילדים חשובה

לעקוב אחר ממצאים דרמטולוגיים, בעיקר פפילומות ופלמופלנטר

keratoderma אשר עשוי לדרוש טיפול (טבלה). (1) פפיל הפנים-

palmpoplantar keratoderma ilomas יכול להיות השפעה שלילית על

איכות חיים עקב סטיגמטיזציה, כאב ופגיעה תפקודית.

אין טיפולים שאושרו על ידי FDA-הלפפילומות או pal-moplantar keratoderma טיפולים

שימושו לפפילומות

כוללים כריתת חיתוך, קריוטרפיה, צריבה וקרם imiquimod-איך-

אי פעם, אלה בדרך כלל מספקים תועלת זמנית בלבד והנגעים מתמשכים

לאחר מכן חוזרים על עצמם. Palmoplantar keratoderma מנוהל עם מקומי

טזארטון, קרם אוריאה וקולוף פיזי. תיאור מקרה אחד תואר

שיפור של acanthosis nigricans לאחר טיפול עם איזטרטינואין עבור

אקנה נודולוציסטי. (Falto-Aizpurua, Choudhary, & Connelly, 2015)

(Sriboonnark, Aurora,

לאנשים עם CS שיש שיעור גבוה של עור רגיש ואקזמה-

טווס דרמטיטיס. זה יכול לגרום לגירוד ואי נוחות. אקזמה צריכה

להיות מנוהלת עם טיפול בעור רגיש. השימוש במוצר ללא ריח

צינורות (כולל סבון, קרם לחות וחומר ניקוי כביסה) מועילים

למניעת גירוי בעור. קרמי לחות עבים ומשחות

יעילים יותר כמרכיבים מאשר קרמים. במקרים מסוימים, מרשם-

יש צורך בסטרואידים מקומיים. הגנה מהשמש, לרבות שימוש בכובעים, ביגוד מגן, משקפי שמש

ומסנן קרינה, חשובה.

יש למרוח מחדש את קרם ההגנה כל שעתיים בחוץ, במיוחד אם

שחייה או הזעה.

18 | בעיות בבגרות

יש מעט מאוד ספרות המתארת את החששות הבריאותיים הספציפיים אליהם

מבוגרים עם CS. שני מחקרים מתארים דאגות בריאותיות ב-22 מבוגרים

(16 שנים ומעלה) עם CS (Abe et al., 2012; White et al., 2005). (68%) 15 סבלו

מפתולוגיה קרדיוסקולרית, ל-8 אנשים היו

קרדיומופתיה מבודדת, חמישה אנשים סבלו מקרדיומופתיה ו

הפרעת קצב, לאדם אחד הייתה צניחה של המסתם המיטרלי והרגורגיטיצה,

ולאדם אחד הייתה רגורגיטיצה של מסתם ריאתי ותלת-חולי.

כאשר משוים קבוצה זו של 22 פרטים לחתך רחב

קבוצה של אנשים עם CS (מכלל הגילאים 61) אנשים, גיל ממוצע 12 שנים, 13 מעל גיל (18) השכיחות של קרדיומיופתיה היא קבוע, (65%) בעוד שנראה שהפרעת קצב נפוצה בקרב צעירים-קבוצת (Abe et al., 2012; Levin et al., 2018; Lin et al., 2011; White et al., 2005). הגיל התפרצות של בעיות לב ומעקב אורך של קרדיומיופתיה הוא במידה רבה פחות מדווח. רק ארבעה מה-22 מבוגרים שהוזכרו בעבר היה גיל התחלת קרדיומיופתיה מסופק עם שניים שאובחנו כמבוגרים, גיל 16 ו-26 שנים, בהתאמה (Abe et al., 2012; White et al., 2005). מבוגר-הופעת GERD דווחה בארבעה מתוך 17 מבוגרים (White et al., 2005) שלושה מהם אובחנו מאוחר יותר עם מום Chiari I בעוד GERD היא בעיה נפוצה באוכלוסייה הכללית, הפוטנציאל הקשר למום Chiari I אצל מבוגר עם CS חשבו. מבין 14 מבוגרים עם הדמיית מוח, ארבעה אובחנו עם קיארי I malformation (Abe et al., 2012; White et al., 2005). להמשיך לבגרות. בעיות ספציפיות שדווחו במבוגרים כוללות קרטוקונוס בשני אנשים, וניוון רשתית בשני אנשים-als, וניוון רשתית בשני אנשים, וניוון רשתית בשני אנשים, אמבליופיה, ניסטגמוס והיפרמטרופיה (Gripp & Demmer, 2013; White et al., 2005). אצל מבוגרים. עד כה, הממאירות היחידה שדווחה במבוגרים עם CS היה קרצינומה של תאי מעבר של שלפוחית השתן (ביוקרס, Hercegovic, & Zwarthoff, 2014; White et al., 2005). נמוכה עשויה להוות בעיה עבור מבוגרים עם CS (Leoni et al., 2014; White et al., 2005). et al., 2005). נמוכה עשויה להוות בעיה עבור מבוגרים עם CS (Leoni et al., 2014; White et al., 2005). יתכנו מחלות נלוות אחרות לצפיפות עצם נמוכה, לכן, הקשר הסיבתי עם CS אינו ברור. מחקר שנערך לאחרונה דיווח על צפיפות עצם בקבוצה של אנשים עם CS כולל ארבעה אנשים מעל גיל 18. בעוד שצפיפות העצם הייתה נמוכה בשלושה מהאנשים ארבעה פרטים (עמוד השדרה המתני וכל הגוף ציוני, <2> זאף אחד מהם ליחידים במחקר היה שבר (Leoni et al., 2014). יתוחי פדים המבוצעים אצל אנשים מבוגרים כוללים התארכות עשר כף הרגל ואיחוי עמוד השדרה. לאדם אחד היה ירך מלא החלפה בגיל 19. תכונות פיזיות של אנשים עם CS משתנות עם הגיל, עם התגבשות תווי הפנים, אובדן ודילול שיער. איכות של בדרך כלל מדווחים שהחיים טובים אצל מבוגרים עם CS (Hopkins et al., 2010). דאגה מרכזית אחת שראויה לחקירה נוספת היא תסמיני חרדה (נובר, תצפית שלא פורסמה). תפקוד קוגניטיבי נראה יציב לאורך זמן אך נחקר בצורה גרועה במבוגרים. בין קבוצה של 16 מבוגרים שנסקרו לאחרונה עם גיל ממוצע של 24.75 שנים (חציון 22.5 שנים, טווח 16-38 שנים, SD 6.5) גורים עם הוריהם, שניים גרים בבית קבוצתי, ואחד גר באופן עצמאי למחצה. דירה ליד הוריה. שלושה אנשים לומדים בתוכנית מכללה. כולם משתתפים בפעילויות יומיומיות כגון התנדבות או עבודה במשרה חלקית. לאור הסבירות הגבוהה שאדם מבוגר עם CS ידרוש סיוע לכל החיים בפעילויות של חיי היומיום, זה כן חשוב שהורים או מטפלים יתחילו לתכנן מוקדם לתמיכה מתמשכת בבנם או בתם הבוגרים עם CS. תוחלת החיים זקוקה למחקר נוסף, אך כפי שהוכח מהמחקרים

לסיכום לעיל, אנשים רבים שורדים לבגרות. בין

23 נפטרים סיכמו בשנת 2011 רק שניים נפטרו

כמבוגרים (Lin et al., 2011) שניהם היו זכרים שמתו בפתאומיות, בגיל

74-127 שנים, בהתאמה. בן 27 ידע קשה קרדיומיופתיה היפרטרופית, הפרעות קצב והרחבת אבי העורקים עולה. בן 47 היה האדם המבוגר ביותר שדווח על חי עם CS זמן מותו ולפני כן היה לו אקו לב תקין-גרם. במקרה של מוות בלתי צפוי, זה יכול להיות מועיל לקבל מראה נשקל בחומרה אם נתיחה או שימור רקמות/DNA רצוי ותהיה תוכנית מתאימה. בנוסף לשגרה בדיקת החששות הספציפיים ל-CS (טבלה 1), חשוב לעשות זאת להדגיש המלצות שגרתיות לתחזוקה בריאותית של מבוגרים, כגון כבדיקת לחץ דם ושומנים בדם שנתי בכל האנשים וממוגרפיה אצל נשים.

19 | תקציר

תסמונת קוסטלו (CS) היא RASopathy עקב הפעלת קו הנבט מוטציות בגן HRAS. בשלב הטבע בכל מקום שבו HRAS מתבטא, CS היא תסמונת מורכבת המשפיעה על ריבוי מערכות איברים ואנשים נטים לסרטן. כמו אחרים RASopathies-לליחיד CS יש מאפיינים גולגולתיים ייחודיים, רכב-חריגות דיאק, עיכובים בגדילה והתפתחות, כמו גם דרמטו-בעיות לוגיות, אורטודיות, עיניות וניורולוגיות. זה חיוני ש מטופלים יוערכו על ידי מומחים וימשיכו במעקב בעוד א גישה קבועה ורב תחומית. המלצות אלו היו פותח על ידי צוות בין-תחומי של מומחים עם המטרה הכוללת לספק לספקי שירותי בריאות את שירותי הבריאות בזמן שיטות עבודה והנחיות לניהול רפואי עבור אנשים עם CS לאורך תוחלת חייהם. עם זאת, בגלל ההיסטוריה הטבעית המלאה של CS מידע לא ברור ומתקבל באופן שיטתי לגבי היתרונות של המלצות ההנהלה הללו חסרות כרגע, הטיפול הזה ההנחיות ישוקנו בעתיד.

תודות

המחברים רוצים להודות למשפחות ולעבר NIH-השנתמך מפגשים מדעיים של RASopathy שהובילו לאינטראקציה בין הרופאים, המשפחות והחוקרים. בנוסף, המחברים אסירי תודה ל-רשת משפחת תסמונת קוסטלו על תמיכתם הנלהבת, הסיוע-הערות מתחשבות בפיתוח הנחיות אלה. עבודה זו נתמכה חלקית על ידי המכון הלאומי לדלקת פרקים ומחלות שרירים ושלד ועור (R01AR062165 (KAR) רשת ניסים לילדים (SPS)

ניגוד אינטרסים

אין לא אסדר.

ORCID

וויליאם דובינס <https://orcid.org/0000-0002-7681-2844>

שחר סיגל <https://orcid.org/0000-0002-8209-122X>

דיוויד א. סטיבנסון <https://orcid.org/0000-0001-8601-0020>

קתרין א. ראואן <https://orcid.org/0000-0003-1719-7228>

הפניות

- Abe, Y., Aoki, Y., Kuriyama, S., Kawame, H., Okamoto, N., Kurosawa, K., ... Matsubara, Y. (2012). שכוחות ומאפיינים קליניים של תסמונת קוסטלו ורסמונת קרדיו-פנימ-עורית בפי: ממצאים מסקר אפידמיולוגי ארצי. כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית.
- חלק א', 851(5). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35292> Adams, W. (1865). חלק א', 1083–1094. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35292>
- הרצאות על פתולוגיה וטיפול בצורות לרוחב ואחרות של עקמומיות של עמוד השדרה. לונדון: צ'רצ'יל.
- Adviento, B., Corbin, IL, Widjaja, F., Desachy, G., Enrique, N., Rosser, T., ... Weiss, LA (2014). תכונות אוטוים 101951-101952. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101951>
- ical Genetics, 51(1), 10–20. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101951>
- ב-RASopathies. Journal of Medical Genetics, 51(1), 10–20. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101951>
- S., Ramadan, D., Alkhayyat, H., Al-Sharkawi, I., Backer, KC, El-Sabban, F., & Hussain, K. (2005). Alexander, P., Piccini, G., Caciolo, C., Perrino, F., Gambardella, ML, Mallardi, M., ... Vicari, S. (2014). חלק א', 942. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31011>
- Alfieri, P., Piccini, G., Caciolo, C., Perrino, F., Gambardella, ML, Mallardi, M., ... Vicari, S. (2014). חלק א', 942. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31011>
- כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק א', 934–942. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31011>
- Aoki, Y., Niihori, T., Kawame, H., Kurosawa, K., Ohashi, H., Tanaka, Y., ... Matsubara, Y. (2005). HRAS גורמות לתסמונת קוסטלו. גנטיקה של הטבע, 1641(10), 1038–1040. <https://doi.org/10.1038/ng1641>
- F. K., Scott, C. I., Jr., McKay, C. P., Nicholson, L., Cafone, M., Hopp, L., & Fattori, D. A. (1999). Assadi, H. (1999). חלק א', 13(1), 57–59. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31011>
- Assadi, H. (1999). חלק א', 13(1), 57–59. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31011>
- Axelrad, ME, Gliden, R., Nicholson, L., & Gripp, KW (2004). ומאפיינים התנהגותיים של תסמונת קוסטלו. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30140>
- of Medical Genetics Part A, 128A(4), 396–400. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30140>
- American Journal of Medical Genetics Part A, 128A(4), 396–400. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30140>
- אקסלרד, ME, Nicholson, L., Stabley, DL, Sol-Church, K., & Gripp, KW (2007). חלק א', 341(42). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31968>
- DD, Fehlis, J., Stabley, D., Sol-Church, K., & Gripp, KW (2009). חלק א', 3185–3193. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31968>
- Axelrad, ME, Schwartz, ME, Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Hopkins, E., & Gripp, KW (2011). חלק א', 21(2). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33126>
- Axelrad, ME, Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Hopkins, E., & Gripp, KW (2011). חלק א', 21(2). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33126>
- והתנהגותי של אנשים עם תסמונת קוסטלו: סקירה. כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק ג', סמינרים בגנטיקה רפואית, 10.1002/ajmg.c.30299 Beukers, W., Hercegovac, A., & Zwarthoff, EC (2014). <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30299>
- Beukers, W., Hercegovac, A., & Zwarthoff, EC (2014). <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30299>
- 157C (2), 115–122. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30299>
- HRAS בטרנסקריפציה שלפוחית השתן בגיל צעיר והקשר האפשרי לתסמונת קוסטלו. כתב העת האירופי לגנטיקה אנושית, 22, 837–839. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30299>
- Cakir, M., Arici, C., Tacoy, S., & Karayalcin, U. (2004). חלק א', 421(2). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20361>
- Calabria, AC, Gallagher, PR, Simmons, R., Blinman, 196–199. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20361>
- (2011) מעקב לאחר ניתוח ואיתור של הפיגוליקמיה לאחר ארוחה ליתוח פונדופלסטי בילדים. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.049>
- R., D'Apollito, G., Marco, P., Zampino, G., Tartaglione, T., & Colosimo, C. (2015). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.049>
- Pediatrics, 159(4), 597–601.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.049>
- The Journal of Pediatrics, 159(4), 597–601.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.049>
- Cesarini, L., Alfieri, P., Pantaleoni, F., Vasta, I., Cerutti, M., Petrangeli, V., ... The Neuroradiology Journal, 28(3), 254–258. <https://doi.org/10.1177/197140091592549>
- The Neuroradiology Journal, 28(3), 254–258. <https://doi.org/10.1177/197140091592549>
- זמפניו, ג' (2009) פרופיל קוגניטיבי של הפרעות הקשורות לויסות לקוי של מפר MAPK/RAS. חלק א', 941(2). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32488>
- Leung, GK, Chow, CB, & Chung, BH (2009). חלק א', 941(2). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32488>
- Chiu, AT, Zhu, L., Mok, GT, 140–146. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32488>
- (2016) לפני ואחרי טרנספורמציה תזונית של דיסמופוזיס במקרה של תסמונת קוסטלו. כתב העת האירופי לגנטיקה רפואית, 10.1016/j.ejmg.2016.10.001 Costello, JM (1971). <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.10.001>
- Costello, JM (1971). <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.10.001>
- 59(11), 573–576. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.10.001>
- Costello, JM (1977). חלק א', 397. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.10.001>
- Costello, JM (1977). חלק א', 397. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.10.001>
- 13(2), 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.10.001>
- Costello, JM (1996). חלק א', 20203. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320620203>
- Costello, JM (1996). חלק א', 20203. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320620203>
- American Journal of Medical Genetics, 62(2), 199–201. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320620203>
- Marca, G., Vasta, I., Scarano, E., Rigante, M., De Feo, E., Mariotti, P., ... Della, D. (2006). חלק א', 257–262. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31076>
- Marca, G., Vasta, I., Scarano, E., Rigante, M., De Feo, E., Mariotti, P., ... Della, D. (2006). חלק א', 257–262. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31076>
- 257–262. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31076>
- Delrue, MA, Chateil, JF, Arveiler, B., & Lacombe, D. (2003). חלק א', 321(3). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20330>
- Delrue, MA, Chateil, JF, Arveiler, B., & Lacombe, D. (2003). חלק א', 321(3). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20330>
- Watters, AK, & Blaichman, S. (1991). חלק א', 305. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20330>
- Watters, AK, & Blaichman, S. (1991). חלק א', 305. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20330>
305. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20330>
- Der Kaloustian, VM, Moroz, B., McIntosh, N., American Journal of Medical Genetics, 41(1), 69–73. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20330>
- Der Kaloustian, VM, Moroz, B., McIntosh, N., American Journal of Medical Genetics, 41(1), 69–73. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20330>
- 69–73. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20330>
- Detweiler, S., Thacker, MM, Hopkins, E., Conway, L., & Gripp, KW (2013). חלק א', 161(8). <https://doi.org/10.1002/ajmg.d.161>
- Detweiler, S., Thacker, MM, Hopkins, E., Conway, L., & Gripp, KW (2013). חלק א', 161(8). <https://doi.org/10.1002/ajmg.d.161>
- 161(8). <https://doi.org/10.1002/ajmg.d.161>
- Di Rocco, M., & Doderio, P. (2003). חלק א', 1949–1949. <https://doi.org/10.1002/ajmg.d.161>
- Di Rocco, M., & Doderio, P. (2003). חלק א', 1949–1949. <https://doi.org/10.1002/ajmg.d.161>
- 1949–1949. <https://doi.org/10.1002/ajmg.d.161>
- American Journal of Medical Genetics, 118A(2), 199. <https://doi.org/10.1002/ajmg.d.161>
- American Journal of Medical Genetics, 118A(2), 199. <https://doi.org/10.1002/ajmg.d.161>
199. <https://doi.org/10.1002/ajmg.d.161>
- Dickson, PI, Briones, NY, Baylen, BG, Jonas, AJ, French, SW, & Lin, HJ (2004). חלק א', 4(4). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30288>
- Dickson, PI, Briones, NY, Baylen, BG, Jonas, AJ, French, SW, & Lin, HJ (2004). חלק א', 4(4). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30288>
- 4(4). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30288>
- 402–405. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30288>
- A., Capolino, R., Chiarini Testa, MB, Esposito, G., de Renzi, A., ... Dallapiccola, B. (2008). חלק א', 628. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0558-0>
- A., Capolino, R., Chiarini Testa, MB, Esposito, G., de Renzi, A., ... Dallapiccola, B. (2008). חלק א', 628. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0558-0>
628. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0558-0>
- Dileone, M., Profice, P., Pilato, F., Alfieri, P., European Journal of Pediatrics, 167(6), 621–628. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0558-0>
- Dileone, M., Profice, P., Pilato, F., Alfieri, P., European Journal of Pediatrics, 167(6), 621–628. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0558-0>
- 621–628. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0558-0>
- Lazzaro, V. (2010). חלק א', 588. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.191072>
- Lazzaro, V. (2010). חלק א', 588. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.191072>
- 588 (Pt 18), 3445–3456. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.191072>
- MA, Cotter, PD, & Rauen, KA (2006). חלק א', 112. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>
- MA, Cotter, PD, & Rauen, KA (2006). חלק א', 112. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>
112. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>
- ajmg.a.31078. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>
- 140 (1), 8–16. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>
- Serrano, S., Moysen-Ramirez, S. G., Parraguire-Martinez, S., & Escobedo-Chavez, E. (2002). חלק א', 609. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>
- Serrano, S., Moysen-Ramirez, S. G., Parraguire-Martinez, S., & Escobedo-Chavez, E. (2002). חלק א', 609. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>
609. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>
- Flores-Nava, G., Canun-Gaceta Médica de México, 136(6), 605–609. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>
- Flores-Nava, G., Canun-Gaceta Médica de México, 136(6), 605–609. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>
- 605–609. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>

- M., Marazita, ML, ... Pallos, D. (2002). תסמונת כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק א', *1742*. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31456> Hart, TC, Zhang, Y., Gorry, MC, Hart, PS, Cooper, 70, 943-954. SO51 גורמת לפיברומטוסיס חניכיים תורשתית מסוג. *1*. *American Journal of Human Genetics*, 70, 943-954.
- J., Uriz, I., Lapin, M., Kristjansdottir, K., Peterson, USS, ... Andresen, BS (2017). HRAS יכולה לקבוע את סוג הפנורמה והתדירות של תסמונת קוסטלו בטרנס. *10.1371/journal.pgen.1006039* PLoS Genetics, 12(5), e1006039. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006039>
- Hennekam, RC (2003). תסמונת קוסטלו: סקירה כללית. כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית חלק ג': סמינרים בגנטיקה רפואית, *10019*. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10019> 48. *117C(1)*, 42-48.
- Krepkovich, KE, Axelrad, ME, Sol-Church, K., Stabley, DL, ... Gripp, KW (2010). Hopkins, E., Lin, AE, כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק א', *1*(25), 84-90. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10019>
- H., Matsui, M., Kurosawa, K., Matsuo, M., Masuno, M., Ohashi, H., ... Fukushima, Y. (2003). Kawame, תיחום נוסף של ההתנתות-מאפיינים יוראליים וניורולוגיים בתסמונת קוסטלו. כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק א', *1*(811), 8-14. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10236>
- Kerr, B., Delrue, M.A., Sigaudy, S., Perveen, R., Marche, M., Burgelin, I., ... שחור, ג'י. (2006) מתאם גנוטיפ-פנוטיפ בסידרום קוסטלו: ניתוח מוטציות HRAS ב-34 מקרים. *43(5)*, 401-405. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.040352> *Journal of Medical Genetics*, 43(5), 401-405.
- B., Eden, OM, Dandamudi, R., Shannon, N., Quarrell, O., Emmerson, A., ... Donnai, D. (1998). Kerr, תסמונת קוסטלו: שני מקרים עם rhabdomyosarcoma עורבית. כתב עת לגנטיקה רפואית. *1039*. *35* (12), 1036-1039.
- Kratz, CP, Rapisuwan, S., Reed, H., Hasle, H., & Rosenberg, PS (2011). סרטן בתסמונת Noonan, Costello, Cardiofaciocutaneous ו-LEOPARD. כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק ג', סמינרים בגנטיקה רפואית, ... *157C(2)*, 83-89. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30300> Leoni, C., Onesimo, R., Giorgio, 157C(2), 83-89.
- ומפניו, ג'י. (2016) הבנת כשל גדילה בסידרום קוסטלו: הגברת הוצאת האנרגיה במנוחה. כתב העת לרפואת ילדים, *2016*. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.076> Leoni, C., Stevenson, DA, ... Lin, AE (2018). ירידה בצפיפות המינרלים של העצם בתסמונת קוסטלו. גנטיקה מולקולרית ומטבוליזם, *2018*. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.08.007> Levin, MD, Saitta, SC, Gripp, KW, Wenger, TL, Ganesh, J., Kalish, JM, ... Lin, AE (2018). <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.08.007> ברקדימויפתיה הפירטופית בחולי RASopathy.
- Genetics Part A, 176(8), 1711-1722. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38854> American Journal of Medical Genetics Part A, 176(8), 1711-1722.
- Lightdale, JR, & Gremse, DA. (2013). רפואת ילדים, *1240-3102.sdep131(5)*, e1684-e1695. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1240> הפטולוגיה ותזונה, *1240-3102.sdep131(5)*, e1684-e1695.
- Alexander, ME, Colan, SD, Kerr, B., Rauen, KA, Noonan, J., ... Gripp, KW (2011). Lin, AE, ניתוחים קליניים, פתולוגיים ומולקולריים של הפרעות קרדיוסקולריות בתסמונת קוסטלו: תסמונת נתיב Ras/MAPK. כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק א', *3*(551), 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). מאפיינים טרום לידתיים של תסמונת קוסטלו: ממציא אולטרסאונד וטכניקה פרוודורית. אבחון טרום לידתי, *2276*. <https://doi.org/10.1002/pd.2276> Lo, IF, Brewer, C., Shannon, N., Shorto, J., Tang, B., Black, G., ... Kerr, 29(7), 682-690. <https://doi.org/10.1002/pd.2276>
- (2008) ביטוי ילדים חמורים של תסמונת קוסטלו. כתב העת *45(3)*, 167-171. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.054411>
- Kiper, PO, Alanay, Y., Boduroglu, K., Zenker, M., & Rosenberger, G. (2013). Lorenz, S., Lissowski, C., Simsek-BAUOR המתת HRAS: היבטים חדשים של הפתוגנזה המולקולרית שבבסיס תסמונת קוסטלו. גנטיקה מולקולרית אנושית, *10.1093/hmg/ddt014* 1653. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt014> 22(8), 1643-1653.
- Lorenz, S., Petersen, C., Kordaß, U., Seidel, H., Zenker, M., & Kutsche, K. (2012). שני מקרים עם מהלך קטלני חמור של תסמונת קוסטלו הקשורים p.G12C HRAS. *55(11)*, 615-619. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.07.007> *Journal of Medical Genetics*, 55(11), 615-619.
- Martin, RA, & Jones, KL (1991). תיחום של תסמונת קוסטלו. *1*(1), 42-48.
- K., Delrue, MA, Arveiler, B., Fergelot, P., Taib, A., ... Boralevi, F. (2013). Morice-Picard, F., Ezzedine, American Journal of Medical Genetics, 41(3), 346-349. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320410316> ובתסמונת קרדיו-עורית: דיווח של 18 מקרים וסקירת ספרות. רפואת עור ילדים, *30(6)*, 665-673. <https://doi.org/10.1111/j.1472-4031.12171.x>
- Moroni, I., Bedeschi, F., Luksch, R., Casanova, M., D'Incerti, L., Uziel, G., & Selicorni, A. (2000). תסמונת קוסטלו: תסמונת נטייה לטרנס? דיסמורפולוגיה קלינית. *9(4)*, 265-268.
- Myers, A., Bernstein, JA, Brennan, ML, Curry, C., Esplin, ED, Fisher, J., ... Hudgins, L. (2014). מאפיינים סב-לידתיים של RASopathies התסמונת נוגן תסמונת קרדיו-עורית ותסמונת קוסטלו. *10.1002/ajmg.a.36737* (11), 461-471. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36737> 2814-2821.
- Narrod, SA, Stiller, C., & Lenoir, GM (1991). תסמונת קוסטלו: תסמונת נטייה לטרנס? דיסמורפולוגיה קלינית. *9(4)*, 265-268. *British Journal of Cancer*, 63, 993-999.
- Paquin, A., Hordo, C., Kaplan, DR, & Miller, FD (2009). H-Ras אללים של סינדרום קוסטלו מווסתים את התפתחות קליפת המוח. *2009*. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2009.04.010> Corsello, G. (2009). Piccione, M., Piro, E., Pomponi, MG, Matina, F., Pietrobono, R., Candela, E., ... *330(2)*, 440-451. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2009.04.010> קוסטלו עקב מוטציה HRAS G13C נדירה. כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק א', *3*(941), 487-489. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32674>
- Pierpont, ME, Richards, M., Engel, WK, Mendelsohn, NJ, & Summers, CG (2017). בנים עם תסמונת קוסטלו עקב המוטציה p.Gly13Cys HRAS. כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק א', *5*(173), 1342-1347. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38110> Quezada, E., & Gripp, KW (2007). תסמונת קוסטלו והפרעות נלוות. חוות דעת נוכחית ברפואת ילדים, *19(6)*, 636-644. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32674>
- 1097/MOP.0b013e3282f161dc Rauen, KA (2007). HRAS Rauen, KA (2007). HRAS *71* (2), 101-108. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00743.x> סקירה שנתי של גנומיקה וגנטיקה אנושית, *091212-153523*. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153523> 14, 355-369.
- Reinker, KA, Stevenson, DA, & Tsung, A. (2011). Sol-Church, K., Stabley, DL, Holbrook, J., Sahraoui, R., Sadreameli, A., Conard, K., ... Orthopedics, 31(5), 599-605. <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e318220396e> Robbins, Journal of Pediatric Medical Genetics, 11(1), 1-11. כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק א', *3*(551), 486-507.
- Salerno, JC, Kertesz, NJ, Friedman, RA, & Fenrich, AL (2004). פרודורית תלוי בגיל: תוצאות וטיפול בילדים מתחת לגיל 3 או > 3 שנים. כתב העת של *29(7)*, 682-690. <https://doi.org/10.1002/pd.2276>

- 43(3), 438–444. <https://doi.org/10.1300.3002.gk/6101>
- MR, Doyle, D., Hopkins, E., Sol-Church, K., Stabley, DL, McGready, J., ... Gripp, KW (2012). Sammon, תרשימי גדילה נורמטיביים עבור אנשים עם תסמונת קוסטלו. כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק א', 851(11). EJ, Stabley, DL, Sol-Church, K., Gripp, KW, & Axelrad, ME (2017). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35534> Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Highley, 2692–2699. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38174>, חלק א', 1300. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38174>, חלק א', 173(5), 1294–
- JM, Hopkins, E., Stabley, DL, Sol-Church, K., Gripp, KW, & Axelrad, ME (2013). Schwartz, DD, Katzenstein, זיכרון מילולי אצל מתבגרים ומבוגרים צעירים עם תסמונת קוסטלו: ראיות לשימור יחסי בויכוח ההכרה. כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק א', 161(9), 2258–2265. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36078> Shankar SP, Rauen KA. (2009). מוטציה חוזרת של HRAS-125G נגרמת לפנוטיפ עיני משתנה בתסמונת קוסטלו; (252/F PB#40) The American Society of Human Genetics, Honolulu, HI, 23 באוקטובר 2009.
- BS, Yip, S., Ruchelli, ED, Dunham, CP, Sherwin, E., Brooks, PA, ... Lee, A. (2015). שפילד, קרדו-מיופתיה היפרטרפית מולדת קטלנית גוש הלבלב וזה מורפולוגית נלג מקודי של הפראינסולניום מולד בניתן עם תסמונת קוסטלו. דיווח מקרה וסקירת הספרות. פתולוגיה ילדים והתפתחות נפשית. 18(3), 237–244. [https://doi.org/10.2350/14-07-1525-](https://doi.org/10.2350/14-07-1525-18(3), 237-244)
- Siegel, DH, Mann, JA, Krol, AL, & Rauen, KA (2012). חוסר יסוד ראס בהתפתחות. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10744.x> British Journal of Dermatology, 166(3), 601–607.
- Sigaudy, S., Vitto, G., David, A., Vigeron, J., Lacombe, D., Moncla, A., ... פיליפ, נ' (2000). תסמונת קוסטלו: דיווח על שישה חולים כולל אחד עם רבדומיוסרקומה עוברית. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32778> European Journal of Pediatrics, 159(3), 139–142.
- Smith, LP, Podraza, J., & Proud, VK (2009). אולטרסאונד טרום לידתי של תסמונת קוסטלו. כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק א', 941(4), 779–784. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32778>
- Zenker, M., Sol-Church, K., & Gripp, KW (2009). Noonan, והפרעות קשורות - עניין של דה-רגולציה. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32778> Ras Signaling. באול, שוויץ: קארגר.
- K., Stabley, DL, Demmer, LA, Agbulos, A., Lin, AE, Smoot, L., ... Gripp, KW (2009). Sol-Church, העברה מוזכר לזכר של תסמונת Cos-tello מוטציה HRAS G12S בירישה מאב עם פסיפס סומטי. כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק א', 941(3), Gonzalez, IL, & Gripp, KW (2009). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32639> Sol-Church, K., Stabley, DL, Nicholson, L., 321–315.
- humu.20381 (2006). הטיה אבהית במקור הורי של מוטציות HRAS בתסמונת קוסטלו. מוטציה אנושית, 20381. <https://doi.org/10.1002/humu.20381>, 27(8), 736–741.
- Sriboonnark, L., Aurora, H., Falto-Aizpurua, L., Choudhary, S., & Connelly, EA (2015). תסמונת קוסטלו עם אקנה נודולוציסטי חמור: שיפור משמעותי בלתי צפוי של אקנתוזיס ניגריקנים לאחר טיפול פומי באיוטרטינואין. דיווחי מקרים ברפואת ילדים, 11(2), R., & Hamilton, J. (2004). <https://doi.org/10.1155/2015/934865> Stein, RI, Legault, L., Daneman, D., Weksberg, 2015, 934864–934865.
- מחסור בהורמון גדילה בתסמונת קוסטלו. כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק א', 921(2), S., Tidyman, WE, Carey, JC, Viskochil, DH, Stevens, A., ... Rauen, KA (2012). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30187> Stevenson, DA, Allen, 166–170. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30187> Stevenson, DA, Allen, שרירים היקפיים ב
- RA Sopathies. Muscle & Nerve, 46(3), 394–399. <https://doi.org/10.1002/mus.23324>
- DA, Schwarz, EL, Carey, JC, Viskochil, DH, Hanson, H., Bauer, S., ... Pasquali, M. (2011). Stevenson, ספיגת עצם בתסמונת של מסלול Ras/MAPK נגנטיקה קלינית. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01619.x> 80(6), 566–573. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01619.x>
- Stevenson, DA, & Yang, FC (2011). הפנוטיפ של השרירים והשלד של RASopathies. American Journal of Medical Genetics Part C, 157C(2), 90–103. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30296>
- Suri, M., & Garrett, C. (1998). תסמונת קוסטלו עם ניורמה אקוסטית וקטרקט. האם לוקוס קוסטלו מקושר לניוירופיברומטוסיס מסוג 22q? <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30296> 7(2), 149–151.
- Takahashi, M., & Ohashi, H. (2013). מומים קרניופציליים ושיניים בתסמונת קוסטלו: הערכה מפורטת באמצעות טומוגרפיה ממוחשבת בשורות מרובות גלאים. אנומליות מולדות (קייטו). Society. (2015).
- PS, Stanley, CA, De Leon, DD, Harris, D., Haymond, MW, Hussain, K., ... Thornton, Pediatric Endocrine Society. (2015). <https://doi.org/10.1111/cega.12004> Thornton, 53(2), 67–72. <https://doi.org/10.1111/cega.12004> Thornton, לילדים להערכה וניהול של הפנוליקמה מתמשכת ביילודים, תינוקות וילדים. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057> The Journal of Pediatrics, 167(2), 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>
- 2015.03.057
- Tidyman, WE, Lee, HS, & Rauen, KA (2011). השלד בתסמונת קוסטלו ותסמונת קרדו-פנים-עורית: השלכות התפתחותיות של הפעלת Ras/MAPK של קו הנבט על מיונוה. כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק ג', סמינרים בגנטיקה רפואית, & Rauen, KA (2016a). <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30298> Tidyman, WE, 157C(2), 104–114. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30298> Tidyman, WE, ה-RASopathies.
- 4(3), 57–64. דוחות רפואה גנטית נוכחית. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30298> Tidyman, WE, & Rauen, KA (2016b). ה-RASopathies. גנטיקה מולקולרית אנושית, 25, R123–R132.
- Urakami, S., Igawa, M., Shiina, H., Shigeno, K., Kikuno, N., & Yoshino, T. (2002). קרצינומה של תאי מעבר חוזרת אצל ילד עם תסמונת קוסטלו. כתב העת לאורולוגיה, 168(3), 1133–1134.
- den Bosch, T., Van Schoubroeck, D., Fryns, JP, Naulaers, G., Inion, AM, & Devriendt, K. (2002). Van מצמצא טרום לידתי בהריון תאומים מונוגוטי עם תסמונת קוסטלו. <https://doi.org/10.1002/pd.333> אבחון טרום לידתי, 22(5), 415–417. <https://doi.org/10.1002/pd.333>
- der Burgt, I., Kupsky, W., Stassou, S., Nadroo, A., Barroso, C., Diem, A., ... Zenker, M. (2007). מניפולציה הנגרמת על ידי מוטציות HRAS הנבט: השלכות על התמינויות מיוגנית מופרעת בנוחות הפעלה מוכנת של HRAS כתב עת לגנטיקה רפואית, 462. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.049270> HRAS כתב עת לגנטיקה רפואית, 44(7), 459–
- van Ravenswaaij-Arts, C.M., Bijlsma, E., Schrander-Stumpel, C.T., & van Geel, M. (2006). <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.049270> van Ravenswaaij-Arts, C.M., Bijlsma, E., Schrander-Stumpel, C.T., & van Geel, M. (2006). HRAS G12S בחולים הולנדים עם תסמונת קוסטלו. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2006.0047.x> דרמטולוגיה ניסויית, 15(9), 731–734. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2006.0047.x>
- A., Greer, MC, Kaslish, JM, Nakagawara, A., Nathanson, KL, Pajtlar, KW, ... Kratz, CP (2017). Villani, המלצות למעקב אחר סרטן באנשים עם RASopathies ממצבים גנטיים נדירים אחרים עם סיכון מוגבר לסרטן. מחקר סרטן קליני. J., Gardner, N., Stabley, D., Sol-Church, K., ... Hopkins, RJ (2014). <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0631> Weaver, KN, Wang, D., Cnota, e83–e90. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0631> Weaver, KN, Wang, D., Cnota, 23(12), תסמונת קוסטלו קטלנית מוקדמת עקב התלפת HRAS Tandem Base (G12E). <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0631> HRAS Tandem Base (G12E) p.G12E) OA.1 (c.35_36GC>AA; [https://doi.org/10.2350/14-05-1488-17\(6\), 421-430](https://doi.org/10.2350/14-05-1488-17(6), 421-430)
- SM, Graham, JM, Jr., Kerr, B., Gripp, K., Weksberg, R., Cyttrynbaum, C., ... Bankier, A. (2005). White, הפנוטיפ למבוגרים בתסמונת קוסטלו. כתב העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק א', 921(2), <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30747> White, 136(2), 128–135. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30747>
- Xu, F., Wang, HJ, Lin, ZM, & Yu, B. (2015). מוטציה שכיחה חוזרת HRAS-בהורמנת לתסמונת קוסטלו קלה בחולה סיני. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30747>

98. דרמטולוגיה קלינית, גריפ, קאמפ, ווייס, וראטי, וראו (2018). *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 14(2), 265–272. <https://doi.org/10.1002/humu.20431>. מוטציה אנושית, 28(3), 265–272. <https://doi.org/10.1002/humu.20431>.
99. גריפ, קאמפ, ווייס, וראטי, וראו (2018). *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 14(2), 265–272. <https://doi.org/10.1002/humu.20431>. מוטציה אנושית, 28(3), 265–272. <https://doi.org/10.1002/humu.20431>.

כתב Young, O., Perati, S., Weiss, LA, & Rauen, KA (2018). העת האמריקאי לגנטיקה רפואית. חלק א, M., Segni, G., Martini-Neri, ME, & Neri, G. (1993). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38641> Zampino, G., Mastroiacovo, P., Ricci, R., Zollini, 176(4), 1027–1028. תיחום קליני נוסף, הגדרה גנטית של ההיסטוריה הטבעית ונוסלוגיה. 1320470210. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320470210> Medical Genetics, 47(2), 176–183. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320470210> American Journal of

Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, et al. כיצד לצטט מאמר זה: תסמונת קוסטלו: פנוטיפ קליני, גנוטיפ והנחיות ניהול. *ajmg.a.61270* Part A. 2019;179A: 1725–1744. <https://doi.org/10.1002/AmJMedGenet>