

Síndrome de Costello: Fenótipo clínico, genótipo e diretrizes de tratamento

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

¹ Divisão de Genética Médica, Departamento de Pediatria, Hospital Infantil Al duPont, Wilmington, Delaware

² Instituto Ferre, Binghamton, Nova York, Nova York

³ Seção de Psicologia, Departamento de Pediatria, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

⁴ Seção de Cardiologia, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade do Colorado, Aurora, Colorado

⁵ Divisão de Pneumologia, Departamento de Pediatria, Hospital Infantil Al duPont, Wilmington, Delaware

⁶ Divisão de Genética Médica, Hospital Infantil de Seattle, Seattle, Washington

⁷ Divisão de Endocrinologia, Hospital Infantil Al duPont, Wilmington, Delaware

⁸ Centro de Medicina Genômica de Manchester, Universidade de Manchester, Manchester, Reino Unido

⁹ Unidade de Genética Médica, Departamento de Pediatria, MassGeneral Hospital for Children, Boston, Massachusetts

¹⁰ Divisão de Pediatria, Erasmus MC-Hospital Infantil Sophia, Roterdã, Holanda ¹¹ Departamento de Dermatologia,

Faculdade de Medicina de Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin ¹² Divisão de Medicina Genômica,

Departamento de Pediatria, Universidade da Califórnia Davis, Sacramento, Califórnia ¹³ Divisão de Genética Médica, Departamento de

Pediatria, Universidade de Stanford, Palo Alto, Califórnia ¹⁴ Departamento de Cirurgia Ortopédica, Hospital Infantil Nemours-

Alfred I. duPont, Wilmington, Delaware ¹⁵ Divisão de Genética Humana, Faculdade de Medicina da Universidade de Cincinnati, Centro

Médico do Hospital Infantil de Cincinnati, Cincinnati, Ohio ¹⁶ Serviços de Genética Clínica Vitoriana, Hospital Infantil Real, Victoria, Austrália

Correspondência

Karen W. Gripp, MD, FAAP, FACMG, Al duPont Hospital for Children, 1600 Rockland Rd, Wilmington, DE 19803.
E-mail: kgripp@nemours.org

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

Informações de financiamento

Childrens Miracle Network; Instituto Nacional de Artrite e Doenças Musculoesqueléticas e da Pele Doenças, Número de Subvenção/Prêmio: R01AR062165

Resumo

A síndrome de Costello (SC) é uma RASopatia causada pela ativação de mutações da linha germinativa em HRAS. Devido à expressão ubíqua do gene HRAS, o CS afeta vários sistemas de órgãos. sistemas e indivíduos são predispostos ao câncer. Indivíduos com SC podem ter doenças características craniofaciais marcantes, anomalias cardíacas, crescimento e desenvolvimento atrasos, bem como problemas dermatológicos, ortopédicos, oculares e neurológicos; no entanto, existe uma sobreposição considerável com outras RASopatias. Avaliação médica requer uma compreensão do fenótipo multifacetado. Os subespecialistas podem têm experiência limitada no cuidado desses indivíduos devido à raridade de CS. Além disso, a apresentação fenotípica pode variar com o fator subjacente genótipo. Estas diretrizes foram desenvolvidas por uma equipe interdisciplinar de especialistas, a fim de incentivar práticas oportunas de assistência médica e fornecer assistência médica diretrizes de gestão para o prestador de cuidados primários e especializados, bem como para as famílias e os indivíduos afetados ao longo de sua vida. Estas diretrizes são

com base na opinião de especialistas e não representam diretrizes baseadas em evidências devido a a falta de dados para essa condição rara.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de Costello, mutação HRAS, diretrizes de tratamento, RAS/MAPK, RASopatias

1 | INTRODUÇÃO

Uma síndrome neurodesenvolvimental aparentemente nova com características distintas características craniofaciais, alto peso ao nascer com subsequente falha em prosperar, e anomalias ectodérmicas, incluindo papiloma nasal, foram relatadas em duas crianças não relacionadas em 1971 e 1977 (Costello, 1971;

Costello, 1977). O epônimo, síndrome de Costello (CS; MIM 214080), foi aplicado após um terceiro paciente com características clínicas consistentes ter sido observado como tendo um fenótipo semelhante (Der Kaloustian, Moroz, McIntosh, Watters, & Blaichman, 1991). A prevalência é estimada em

~1/300.000 nascidos vivos (Abe et al., 2012; Goriely & Wilkie, 2012).

A CS é uma das RASopatias, que são um grupo de doenças genéticas médicas síndromes causadas por mutações genéticas da linha germinativa em componentes e reguladores da via RAS/Proteína Quinase Ativada por Mitógeno (MAPK) maneira (Rauen, 2013; Tidyman & Rauen, 2016a). O caminho RAS/MAPK caminho é uma via de transdução de sinal bem estudada com a proteína RAS sendo uma pequena guanosina trifosfato hidrolase, ou GTPase, atuando como um centro de sinalização liga-desliga dentro da célula. As proteínas RAS consistem em uma grande família família de GTPases, das quais KRAS, NRAS e HRAS são as mais comuns. comumente estudados porque são frequentemente mutados no câncer. O RAS a proteína possui vários efetores da via a jusante, dos quais o A via MAPK é a mais bem estudada devido ao seu papel na tumorigênese. A via RAS/MAPK tem funções celulares essenciais, incluindo o ciclo celular progressão, diferenciação, transcrição, proliferação, apoptose e motilidade. Devido à natureza importante do RAS na função celular, perturbar o caminho durante o desenvolvimento tem consequências multissistêmicas (Rauen, 2007). As RASopatias têm disfunções derivadas da linha germinativa regulação desta via e incluem neurofibromatose tipo 1 (NF1), Síndrome de Noonan (SN), Síndrome de Noonan com lentigos múltiplos (NSML, anteriormente chamada de síndrome LEOPARD), síndrome de Noonan com cabelos anágenos soltos (NS-LAH), síndrome cardio-facio-cutânea (CFC), síndrome de malformação capilar-malformação arteriovenosa (CM-AVM), síndrome de Legius e deficiência intelectual relacionada a SYNGAP1 (Tidyman & Rauen, 2016b). Embora individualmente cada síndrome possa ser raras, juntas as RASopatias representam um grupo comum de neu-síndromes do desenvolvimento que afetam mais de 1 em cada 1.000 indivíduos. A SC afeta múltiplos sistemas orgânicos e mostra sobreposição fenotípica com outras RASopatias. Por estas razões, um painel internacional de CS especialistas foram convocados para criar diretrizes de gestão para os cuidados de saúde profissionais. O objetivo geral destas diretrizes é auxiliar na os diagnósticos clínicos e moleculares, bem como o manejo médico desenvolvimento de indivíduos com CS ao longo de sua vida, fornecendo o mais atual alugar informações médicas e científicas para famílias e médicos provedores. Estas diretrizes foram desenvolvidas por opinião de especialistas e não

não representam diretrizes baseadas em evidências devido à falta de dados para este doença rara.

2 | GENÉTICA MOLECULAR

A síndrome de Costello é causada por uma mutação ativadora heterozigótica específica em HRAS, um gene altamente conservado localizado em 11p15.5 e que codifica o homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Harvey, HRAS (Aoki et al., 2005). Embora as mutações HRAS adquiridas somaticamente estejam associadas a tumores esporádicos, o CS é tipicamente o resultado de mutações germinativas heterozigóticas de novo no HRAS (Estep, Tidyman, Teitell, Cotter e Rauen, 2006; Gripp et al., 2006; Kerr et al., 2006; van Steensel et al., 2006). As mutações HRAS associadas à CS resultam em ganho de função, o que causa ativação constitutiva da proteína RAS (Aoki et al., 2005) ou desregulação mais complexa (Gripp et al., 2015; Gripp, Kolbe, Brandenstein, & Rosenberger, 2017) da via RAS/MAPK.

A maioria das mutações HRAS são derivadas paternalmente e associadas a idade paterna avançada (Aoki et al., 2005; Estep et al., 2006; Giannoulatou Português e outros, 2013; Sol-Church, Stabley, Nicholson, Gonzalez, & Gripp, 2006; Zampino et al., 2007). A identificação de um agente associado à CS conhecido A mutação da linha germinativa HRAS confirma o diagnóstico de SC e pode esclarecer o diagnóstico em indivíduos cujo fenótipo se sobrepõe a outros RASopatias. Para novas variantes, uma revisão e validação cuidadosas são necessárias. sário (Grant et al., 2018). Confirmação molecular do diagnóstico clínico auxilia no esclarecimento de riscos com base em correlações genótipo-fenótipo (Tabela 1). Isto implica que os adultos clinicamente diagnosticados com SC antes da a identificação de mutações causadoras de HRAS deve agora ser testada. Falha identificar uma mutação HRAS é mais comumente devido ao indivíduo ser afetado por uma síndrome diferente, normalmente outra RASopatia (Tabela 2). No entanto, o mosaïcismo somático deve ser considerado em indivíduos indivíduos com características clínicas consistentes com SC ou indivíduos com uma doença mais branda apresentação de características fenotípicas envolvendo apenas sistemas orgânicos limitados (Gripp et al., 2017; Gripp, Stabley, Nicholson, Hoffman, & Sol-Church, 2006; Sol-Church et al., 2009). Dado que a maioria dos indivíduos com Os CS têm uma mutação de novo, o risco para os irmãos é baixo; no entanto, os afetados irmãos foram relatados (Gripp et al., 2011) e mosaïcismo gonadal em um dos pais foi confirmado em uma família (Gripp, Stabley, et al., 2011).

3 | MUTAÇÕES E GENÓTIPO–CORRELAÇÕES DE FENÓTIPOS

Embora os dados sejam limitados dada a raridade da SC, algumas correlações genótipo-fenótipo foram relatadas (Tabela 3). Mais de 95%

TABELA 1 Recomendações para o tratamento da síndrome de Costello

Especialidade clínica	Recomendações
Genética molecular	<p>Em risco de: Todos os indivíduos com suspeita ou conhecimento de ter síndrome de Costello devem passar por uma avaliação completa com um médico genética</p> <p>No diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consulta genética com exame físico completo e revisão de antecedentes pré-natais, pós-natais, de desenvolvimento e familiares. história • O teste genético coordenado por um profissional de genética é importante para confirmar o diagnóstico <ul style="list-style-type: none"> Sequenciamento HRAS ou painel de mutação comum seguido de análise completa se o painel comum for negativo Painel de RASopatias multigênicas se o diagnóstico não for claro ou o teste HRAS for negativo Testes adicionais podem ser considerados por profissionais de genética médica, incluindo microarray cromossômico e testes de exoma • O teste parental deve ser considerado quando uma variante de significado incerto é detectada ou os sintomas parentais são observado • Para testes pré-natais devido a achados de ultrassom, considere o painel RASopatias como um teste de primeira linha, dada a sobreposição de sintomas e limitações da avaliação fenotípica por ultrassom • O teste molecular deve ser feito em adultos com diagnóstico clínico de síndrome de Costello para confirmar o diagnóstico e esclarecer riscos de sintomas específicos <p>Gestão contínua: •</p> <p>Acompanhamento anual com genética médica para avaliação contínua da saúde e encaminhamentos conforme necessário para cuidados de subespecialidade</p>
Cardiologia	<p>Em risco de: Estenose da válvula pulmonar, cardiomiopatia hipertrófica (CMH), arritmia, defeitos septais, dilatação aórtica</p> <p>No diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consulta com cardiologista pediátrico • Ecocardiograma (eco), eletrocardiograma (ECG), monitor Holter <p>Gestão contínua: • Doença cardíaca conhecida:</p> <p>Acompanhamento cardiológico com base no tipo e gravidade da doença; cuidados individualizados para tratamento médico, intervenção ou correção/palição cirúrgica Para HCM aparentemente resolvido, manter vigilância para recorrência ou remodelação • Para outras DCV aparentemente resolvidas (ex. arritmia, estenose da válvula pulmonar) manter vigilância para adolescente ou adulto sem doença cardíaca conhecida</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma doença cardíaca conhecida: <ul style="list-style-type: none"> Idade 0–2: Avaliação frequente (3–6 meses) por cardiologista pediátrico com ECG, eco a cada 6 meses Holter para taquicardia ou ritmo irregular Idade 2–20: Avaliação cardiológica a cada 2–3 anos com eco e ECG, Holter se houver preocupação com taquicardia, triagem de lipídios em jejum basal entre 9–11 anos, avaliação da pressão arterial com visitas de rotina para manutenção da saúde Idade adulta (>20 anos): avaliação por cardiologista com eco e ECG a cada 1–2 anos, painel lipídico a cada 3–5 anos, avaliação da pressão arterial com visitas de rotina para manutenção da saúde, considerar angiotomografia coronária computadorizada (CTA) para detecção precoce de doença arterial coronária, considere CTA ou angiografia por ressonância magnética se o ecocardiograma sugerir dilatação aórtica
Neurologia	<p>Em risco de: macrocefalia, hidrocefalia, malformação de Chiari I, siringe, medula presa, convulsões</p> <p>No diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Encaminhamento para neurologia com ressonância magnética cerebral; repetir nos primeiros 2 anos de vida, ~1 ano depois • Ressonância magnética da coluna inferior para medula presa (com uma imagem de toda a coluna para contagem precisa dos corpos vertebrais), uma vez por diagnóstico ou por idade de 1 ano <p>Gestão contínua: • Exames clínicos seriados com foco na marcha, marcha na ponta dos pés, reflexos tendinosos, incontinência e outros sinais de doença progressiva da medula devido à siringe ou medula presa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Repita os estudos de imagem conforme necessário
Função neurocognitiva/psicológica	<p>Em risco de: deficiência intelectual, deficiência de fala e linguagem, deficiência ortopédica, deficiência/atraso na coordenação motora e habilidades motoras brutas, funcionamento adaptativo prejudicado</p> <p>No diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Encaminhamento para serviços de primeira infância • Avaliação abrangente da fala e da linguagem, incluindo habilidades motoras orais; terapia conforme indicado • Considere o ensino da linguagem de sinais para déficits de fala/linguagem e motores orais • Avaliação para comunicação aumentativa ou assistiva, com treinamento de pais/cuidadores • Avaliação de terapia ocupacional e fisioterapia • Triagem para transtorno do espectro autista • Para preocupações comportamentais: encaminhamento para um psicólogo infantil para avaliação; terapia de análise comportamental aplicada (ABA) conforme indicado • Avaliar e abordar o possível estresse parental; rastrear sintomas depressivos dos pais; encaminhar ao psicólogo conforme necessário

(Continua)

TABELA 1 (Continuação)

Especialidade clínica	Recomendações
	<ul style="list-style-type: none"> • Incentivar interações recíprocas (“servir e retribuir”) entre pais e filhos • Aconselhar os pais sobre recursos federais, estaduais e/ou locais para crianças com atrasos no desenvolvimento/deficiência intelectual <p>Gestão contínua: •</p> <p>Intervenção contínua e reavaliação periódica por fonoaudiologia, terapia ocupacional e fisioterapia profissionais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaliação neuropsicológica aos 4 anos de idade ou entrada na escola, com reavaliação antes das principais transições • Desenvolvimento de um plano educacional individualizado (IEP) na entrada na escola, para programação escolar apropriada (incluindo possíveis habilidades para a vida e/ou instrução de educação especial); ano escolar estendido; escolaridade até os 21 anos de idade, conforme apropriado • Prestação de serviços relacionados na escola, incluindo: terapia da fala/linguagem, ot/pt, serviços de orientação e mobilidade, tecnologia assistiva ou aumentativa • Se surgirem problemas comportamentais na escola, a escola deve concluir uma análise comportamental funcional (FBA) para informar um comportamento <ul style="list-style-type: none"> • Plano de intervenção (BIP) • Planejamento de transição pós-ensino médio • <p>Para preocupações comportamentais: encaminhamento a um psicólogo infantil para avaliação; terapia ABA; treinamento de gerenciamento parental (PMT) • Para preocupações sociais/emocionais: encaminhamento a um psicólogo infantil para avaliação, com atenção especial à ansiedade, especialmente na entrada na escola; terapia comportamental familiar/terapia de exposição; TPM</p>
Endocrinologia	<p>Em risco de: deficiência de crescimento, baixa estatura, deficiência de hormônio do crescimento, hipoglicemia, puberdade precoce ou tardia</p> <p>No diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Encaminhar para endocrinologista <ul style="list-style-type: none"> Como recém-nascido, se a hipoglicemia for um problema Entre 2 e 3 anos para monitoramento do crescimento • Obter TSH, T4 livre, IGF-1 e IGF BP3 para rastrear deficiência de tireoide e GH • Avaliação nutricional incluindo concentração de 25-hidroxivitamina D e medidas de crescimento <p>Gestão contínua: • Monitorar o crescimento e encaminhar ao endocrinologista para aceleração ou desaceleração significativa da velocidade de crescimento • Estudos de estimulação de GH a serem considerados e direcionados pelo endocrinologista em todos os pacientes • Monitorar sinais de puberdade precoce ou tardia • Reposição de vitamina D3 600–1.000 unidades para pacientes com deficiência de vitamina D (25 OH Vit D <20 pg/mL)</p>
Gastroenterologia	<p>Em risco de: Falha no desenvolvimento devido a dificuldades de alimentação e/ou deglutição, estenose pilórica, refluxo gastroesofágico e aumento do metabolismo em repouso, constipação</p> <p>No diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medidas de crescimento (usando gráficos de crescimento específicos da síndrome e gráficos gerais de peso versus comprimento para detectar falha em florescer) • Encaminhar ao gastroenterologista para dificuldades de alimentação, refluxo gastroesofágico, retardo de crescimento, vômitos e constipação • Avaliação nutricional por nutricionista • Para dificuldades de alimentação: encaminhar para <ul style="list-style-type: none"> terapia de alimentação Encaminhar ao otorrinolaringologista para avaliação de dificuldades de sucção e deglutição, considerar estudos de deglutição e FEES (endoscopia flexível) e avaliar o risco de complicações respiratórias (ou seja, pneumonia por aspiração) • Avalie o refluxo gastroesofágico conforme recomendado pelo gastroenterologista • Se o refluxo gastroesofágico estiver presente: Considere <ul style="list-style-type: none"> medidas conservadoras como ajustes alimentares Considere o tratamento com inibidor da bomba de prótons ou medicamento procinético Considere a alimentação por sonda nasogástrica ou gastrostomia Considere a funduplicatura ou jejunostomia • Avalie a estenose pilórica para vômitos aos 2–4 meses de idade Manejo contínuo: • Acompanhamento regular para avaliar o crescimento, peso e nutrição • Avaliação e tratamento por nutricionista para falha de crescimento ou dificuldades de alimentação • Terapia de alimentação para dificuldades persistentes de alimentação para estimular a alimentação oral • Avalie o refluxo gastroesofágico de início tardio • Considere complicações neurológicas (ou seja, malformação de Chiari) com vômitos progressivos
Respiratório/ Otorrinolaringologia	<p>Em risco de: Anomalias estruturais das vias aéreas superiores e inferiores, infecções frequentes, apneia central e obstrutiva, cardiopulmonar doença</p> <p>No diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaliação de problemas comuns das vias aéreas. <p>Gestão contínua: • Avaliação e tratamento conforme necessário</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudo do sono em idosos com sintomas sugestivos de apneia obstrutiva

(Continua)

TABELA 1 (Continuação)

Especialidade clínica	Recomendações
Dental	<p>Em risco de: Erupção dentária tardia, má oclusão, mordida cruzada, bruxismo e erosão do esmalte</p> <p>No diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uma avaliação dentária completa com dentista pediátrico ou geral <p>Gestão contínua: • Higiene dentária regular adequada • Considerar flúor adicional para diminuir a cárie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuidados restauradores • Tratamento ortodôntico conforme necessário • <p>Protetor bucal personalizado pode ser considerado para tratar bruxismo</p>
Músculo-esquelético	<p>Em risco de: tálus vertical, pectus, displasia/subluxação do quadril, tendões calcâneos tensos, contraturas do ombro e cotovelo, desvio ulnar dos pulsos, escoliose, osteopenia/osteoporose e fraqueza</p> <p>No diagnóstico: •</p> <p>Encaminhamento para ortopedista pediátrico • Encaminhamento para fisioterapeuta</p> <p>Tratamento contínuo: •</p> <p>Monitorar a escoliose usando o teste de flexão para frente de Adams pelo menos uma vez por ano • Radiografias dependendo dos achados clínicos (por exemplo, sintomas relacionados à escoliose, tálus vertical, displasia do quadril) • Tratamentos padrão por ortopedistas/fisioterapeutas com base nos achados clínicos (por exemplo, órteses, cirurgia, órteses) • Incentivar o treinamento de força e a atividade física • Absorciometria de raios-X de dupla energia em indivíduos com histórico de fratura •</p> <p>Imagem por ressonância magnética de toda a coluna para escoliose rapidamente progressiva, deformidade do pé de início recente ou antes</p> <p>procedimento cirúrgico da coluna vertebral</p>
Geniturinário	<p>Em risco de: criptorquidia ou anomalias labiais, malformação renal, refluxo vesicoureteral, hérnia inguinal, células transicionais carcinoma da bexiga com início na adolescência</p> <p>No diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exame físico detalhado • <p>Ultrassonografia renal</p> <p>Gestão contínua: •</p> <p>Encaminhamento para urologia e acompanhamento com urologia, conforme necessário • A partir dos 10 anos, análise de urina anual para hematúria associada ao câncer de bexiga</p>
Oftalmologia	<p>Em risco de: ambliopia, ptose, nistagmo, erro de refração, estrabismo, hipoplasia do nervo óptico, atrofia óptica, deficiência visual cortical e maturação visual tardia, ceratocone</p> <p>No diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exame oftalmológico por oftalmologista pediátrico no nascimento ou na primeira infância • Intervenção conforme apropriado <p>Gestão contínua: • Exame oftalmológico aos 6 meses e acompanhamento a cada 6 meses durante os primeiros 2 anos; depois anualmente depois disso •</p> <p>Terapia de suporte da visão e avaliação funcional por programas de intervenção precoce e recursos de visão para visão deficiente e percepção de profundidade anormal •</p> <p>Com anormalidades do nervo óptico, ressonância magnética do cérebro para rastrear malformações</p>
Oncologia	<p>Em risco de: Tumores benignos, rabdiossarcoma embrionário, carcinoma de bexiga, neuroblastoma</p> <p>No diagnóstico: • Se menos de 10 anos; ultrassom abdominal e pélvico</p> <p>Manejo contínuo: • Repetir ultrassom abdominal e pélvico a cada 3 meses até os 8–10 anos • Urinálise anual a partir dos 10 anos. Encaminhar para avaliação de carcinoma de bexiga em casos de hematúria persistente • Investigação de sintomas inexplicáveis para malignidade subjacente</p>
Dermatologia	<p>Em risco de: Papilomas, ceratoderma palmoplantar, acantose nigricans</p> <p>No diagnóstico: •</p> <p>Encaminhamento para dermatologista pediátrico conforme necessário</p> <p>Tratamento contínuo: • Monitorar o desenvolvimento de papilomas. Pode ser removido se sintomático • Monitorar ceratoderma palmoplantar, pode precisar de tratamento tópico • Recomendar proteção solar e precauções para evitar superaquecimento</p>
Idade adulta	<p>Gestão contínua: •</p> <p>Acompanhamento cardiológico, frequência dependente de diagnósticos anteriores • Avaliação/gestão dos sintomas de refluxo • Ressonância magnética do cérebro se os sintomas de Chiari I</p>

(Continua)

TABELA 1 (Continuação)

Especialidade clínica	Recomendações
	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoramento da densidade óssea • Limpezas dentárias regulares — considere a cada 3 meses em vez de 6 meses • Tratamento ortopédico para maximizar a mobilidade e a função • Exames regulares de visão/olhos • Avaliação regular da saúde mental • Planejamento de cuidados futuros

TABELA 2 Diagnóstico diferencial da síndrome de Costello

Síndrome	Características comuns com CS	Diferenças com CS
Síndrome de Noonan	Hipertelorismo, fissuras palpebrais descendentes, ptose, baixa estatura, macrocefalia relativa, PVS, HCM, TEA, hipotonia, alguns com atraso neurocognitivo.	Características faciais menos grosseiras, menor incidência de problemas graves de alimentação, menos características cutâneas, menor incidência de atraso neurocognitivo.
Síndrome cardio-facio-cutânea	Hipertelorismo, pálpebras inclinadas para baixo fissuras, cabelos cacheados, ponte nasal larga, pregas epicânticas, PVS, HCM, deformidade pectus, baixa estatura, dificuldades de alimentação, hipotonia, atraso neurocognitivo.	Características faciais menos grosseiras, maior incidência de atraso neurocognitivo, convulsões, formação progressiva de pintas, ceratose pilar, uleritema ofrígeno.
Síndrome de Noonan com múltiplas lentigenes (antigamente síndrome LEOPARD)	Baixa estatura, hipertelorismo, PVS, HCM, anormalidades de condução, hipotonia, alguns com atraso cognitivo.	Lentigos cutâneos múltiplos, frequentes surdez neurossensorial, anormalidades de condução.
Síndrome de Noonan com cabelos anágenos soltos	Fácies triangular, macrocefalia, hipertelorismo, testa alta, cabelos ralos e finos, baixa estatura, eczema, pele seca, hiperpigmentação, hipotonia.	Após a infância, as características faciais são menos grosseiras, displasia da valva mitral.
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Macrosomia ao nascimento, características faciais grosseiras, hipoglicemia neonatal, CMH, visceromegalia, hipotonia, tumores embrionários.	Vincos/fossas auriculares, macroglossia, onfalocèle, anormalidades renais, hemi-hiperplasia.
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	Macrosomia, características faciais grosseiras, visceromegalia, atraso no desenvolvimento.	Macroglossia, anomalias renais, lábio leporino, polidactilia.
Síndrome de Williams	Características faciais grosseiras, lábios carnudos com boca grande, pele macia, frouxidão ligamentar, hipotonotonia, dificuldades de alimentação.	Arteriopatia da elastina, estenose pulmonar periférica, estenose aórtica supravalvar, características únicas de personalidade, hipercalcemia.
Distúrbios de depósito lisossomal	Características faciais grosseiras, hipotonia.	Não possui bioquímicos séricos e urinários perfil.

das mutações do gene HRAS causadoras de CS envolvem o aminoácido glicina em Posição 12 ou 13 em HRAS (Sol-Church & Gripp, 2009). Glicina 12 e 13 são importantes para a ligação do GTP, afetando a ativação de a cascata de sinalização RAS/MAPK (van Steensel et al., 2006). Aproximadamente 80% das mutações resultam em uma alteração sem sentido p.G12S e como um resultado, essa mutação está associada ao fenótipo CS clássico (Figura 1). p.G12A é a segunda mutação missense mais comum relatado em CS. Esta mutação pode ter uma taxa maior de malignidade e os indivíduos podem ter um fenótipo mais grave (Figura 2). fenótipo neonatal grave foi relatado com p.G12D, p.G12C, e mutações missense p.G12E resultando em cardiomiopatia grave, derrame pleural e pericárdico e anormalidades pulmonares (Kerr et al., 2006; Lo et al., 2008; Weaver et al., 2014). A falha de sentido p.G12V mutação está associada a cardiomiopatia grave e taquicardia,

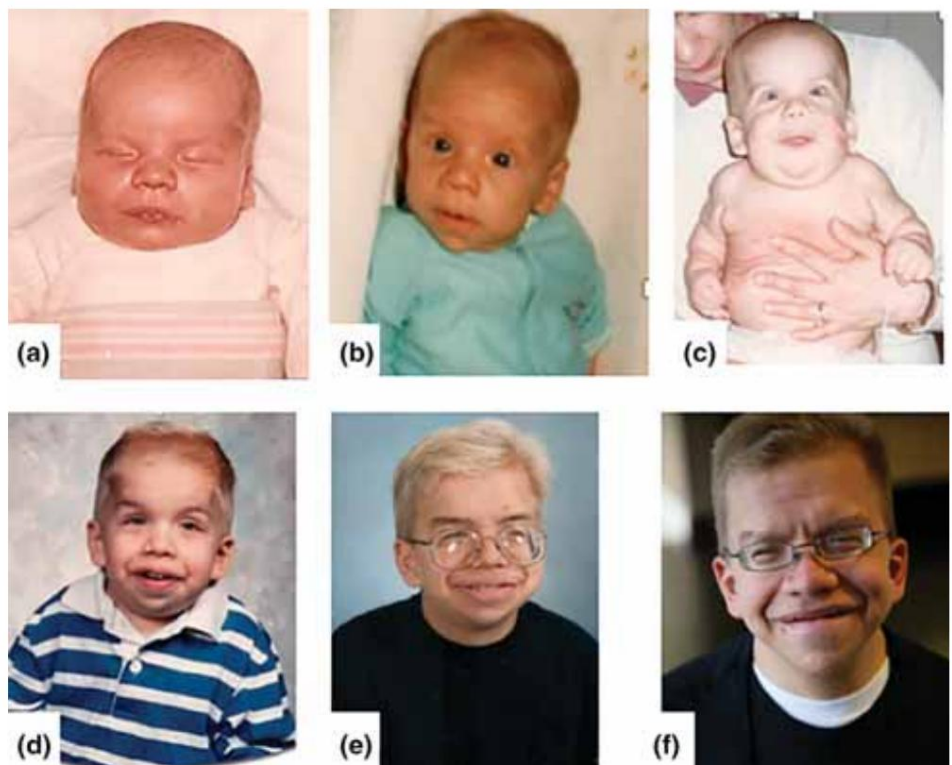
bem como dificuldade respiratória resultando em morte precoce (Aoki et al., 2005; Quezada & Gripp, 2007; Sol-Church & Gripp, 2009). Detalhado estudos funcionais baseados em um paciente incomum com um fenômeno não letal notype devido a uma mutação c.35_36GC>TG (p.G12V) demonstrou o efeito do splicing alternativo na apresentação fenotípica (Hartung et al., 2017). A mutação p.G13C pode estar associada a uma doença mais branda fenótipo caracterizado por maior estatura, ausência de desvio ulnar do punho e menor risco de tumores malignos ou papilomas (Figura 2; Sol-Igreja & Gripp, 2009; Gripp et al., 2011).

Entre as mutações menos comuns, HRAS p.E63_D69dup causa um fenótipo atenuado com deficiência intelectual mais branda, menos problemas de alimentação e menor risco de tumor (Lorenz et al., 2013; Xu, Wang, Lin, & Yu, 2015). As características faciais tendem a ser menos grosseiras em indivíduos com as mutações mais raras de sentido errado do HRAS p.T58I, p.K117R, p.A146V e

TABELA 3 Correlações genótipo-fenótipo na síndrome de Costello

Mutação HRAS	Fenótipo clínico
pág.G12S	Características clássicas do CS
pág.G12C	Fenótipo neonatal grave — cardiomiopatia grave, derrame pleural e pericárdico e anormalidades pulmonares
pág.G12D	Fenótipo neonatal grave — cardiomiopatia grave, derrame pleural e pericárdico e anormalidades pulmonares
pág.G12A	Maior taxa de malignidade
pág.G12V	Cardiomiopatia grave e taquicardia, bem como dificuldade respiratória; geralmente letal
pág.G13C	Sintomas mais leves com menor risco de tumores malignos ou papilomas, estatura mais alta e ausência de desvio ulnar clássico do punho CS
p.Q22K	Características clássicas da SC mais miopatia congênita
pág.T58I	As características faciais tendem a ser menos grosseiras
pág.G60D	Fenótipo mais brando — relatado com transmissão materna
pág.G60V	Apenas um caso relatado — morte infantil
pág.E63K	Características clássicas da SC mais miopatia congênita
p.E63_D69dup	Sintomas mais leves — deficiência intelectual mais leve, menos problemas de alimentação e menor risco de tumores
p.K117R	As características faciais tendem a ser menos grosseiras
pág.A146P	As características faciais tendem a ser menos grosseiras
pág.A146T	Sintomas mais leves — envolvimento menor da pele e das articulações e restrição de crescimento mais leve. Microcefalia e esparsos, cabelos finos também são relatados.
pág.A146V	As características faciais tendem a ser menos grosseiras

FIGURA 1 Imagens de um indivíduo masculino com o mais comum heterozigoto HRAS p.G12S missense mutação. As imagens demonstram a Síndrome de Costello clássica fenótipo craniofacial. Esta figura retrata a evolução de suas características desde o nascimento (a) até os 5 meses de idade (b), um ano e meio de idade (c), quatro e meio de idade (d), 15 anos de idade (e) e 23 anos de idade (f) [A figura colorida pode ser visualizada em wileyonlinelibrary.com]



p.A146P (Chiu et al., 2016; Gripp et al., 2008; Kerr et al., 2006). HRAS p.A146T foi associado a uma apresentação mais branda resultando em menor envolvimento da pele e das articulações e restrição de crescimento mais branda. HRAS p.G60D está associado a um fenótipo geral mais brando e parental transmissão (Gripp et al., 2015), enquanto o único indivíduo relatado com HRAS p.G60V morreu na infância (Gripp et al., 2017).

4 | ACHADOS PRÉ-NATAL

O diagnóstico pré-natal de SC deve ser considerado em fetos com aumento da translucência nucal (incluindo higroma cístico), polidrâmnio, desvio ulnar dos punhos, cardiomiopatia hipertrófica ou taquicardia fetal (Lin et al., 2009; Quezada & Gripp, 2007;



FIGURA 2 Imagens de indivíduos com mutações missense mais raras do HRAS.

(a) Um menino de 3 anos com uma mutação missense heterozigótica HRAS p.F156L. (b) Uma menina de 3 anos com uma mutação missense heterozigótica HRAS p.Q22K. (c) Um menino de três anos e meio com uma mutação missense heterozigótica HRAS p.G12A. (d) Uma menina de cinco anos e meio com uma mutação missense heterozigótica HRAS p.G12C. (e) Uma menina de 6 anos com uma mutação missense heterozigótica HRAS p.G13C. (f)

Um homem de 26 anos com uma mutação heterozigótica HRAS p.G13D sem sentido [A figura colorida pode ser visualizada em wileyonlinelibrary.com]

Smith, Podraza e orgulhoso, 2009; Van den Bosch e outros, 2002). Polihidrânio está presente em mais de 70% e pode estar relacionado à redução deglutição fetal (Lin et al., 2009; Myers et al., 2014; Smith et al., 2009; Van den Bosch et al., 2002). Fetos com SC tendem a ser grandes para a gestação idade internacional que contrasta com a incapacidade de prosperar e os atrasos no crescimento observados pós-natal (Lin et al., 2009; Quezada & Gripp, 2007; Smith et al., 2009; Van den Bosch et al., 2002). A taquiarritmia fetal é bastante específica para SC (Myers et al., 2014). O trabalho de parto prematuro é comum, assim como a necessidade de parto precoce devido a complicações de crescimento fetal excessivo, polidrânio ou sofrimento fetal (Lin et al., 2009; Piccione et al., 2009; Smith et al., 2009). Os achados ultrassonográficos podem incluir macrocefalia, ventriculomegalia, curto-circuito, ossos longos e pielectasia. Muitas características fetais e pré-natais os achados ultrassonográficos se sobrepõem aos de CFC ou NS, enfatizando a importância de testes moleculares.

5 | DOENÇA CARDIOVASCULAR

A doença cardiovascular está presente em 85% dos indivíduos, incluindo hiper cardiomiopatia trófica (CMH), defeitos cardíacos congênitos (DCC), distritos cardíacos e/ou hipertensão. A doença cardiovascular é a principal contribuinte para a morbidade e mortalidade nos primeiros anos de vida (Gelb, Roberts e Tartaglia, 2015; Lin et al., 2011). A CMH ocorre em ~60%, representando 75% da patologia cardiovascular (Lin et al., 2011). Hiper-troféu pode ser assimétrico/septal ou concêntrico, com ventrículo esquerdo ou

envolvimento biventricular (Lin et al., 2011). O curso clínico varia de uma forma letal neonatal rara e grave, até a forma típica leve a moderada de HCM vista na maioria (Burkitt-Wright et al., 2012; Lorenz et al., 2012). Embora dados de história natural de longo prazo ainda precisem ser coletados, acompanhamento de 146 pacientes com idades entre 1 mês e 40 anos (com apenas 13 indivíduos >18 anos) indica que muitos tinham doenças crônicas ou pro-hipertrofia progressiva (37%), um quarto apresentou doença estável e uma fração (14%) apresentou melhora ou mesmo resolução (Lin et al., 2011).

Uma CHD é identificada em 45% dos indivíduos (Lin et al., 2011). A estenose da válvula pulmonar (EVP) é a CHD mais frequente (15–20%) e pode ser acompanhada por trombose pulmonar subvalvar e supravalvar estenose e ventrículo direito com câmara dupla. Na maioria dos pacientes com PVS, a obstrução leve a moderada não requer intervenção. Os defeitos do septo atrial (CIA) são incomuns (5–7%). Outros defeitos infrequentes defeitos incluem defeito do septo ventricular, anormalidades da válvula mitral, espessamento ou estenose aórtica, valva aórtica bicúspide, coarctação de aorta, canal arterial patente e dilatação da raiz aórtica. Coro-anomalias da artéria coronária foram relatadas em espécimes de autópsia, caracterizada como doença coronária prematura e displasia fibromuscular coronária (Kerr et al., 2006; Lin et al., 2011).

As arritmias atriais são muito comuns na SC, observadas em mais de 50% e são tipicamente caracterizadas como taquicardias atriais não reentrantes (TARN), taquicardia atrial ectópica, taquicardia atrial multifocal ou caótica (Levin et al., 2018; Lin et al., 2011). Taquicardias atriais não reentrantes são frequentemente diagnosticados no primeiro ano de vida e são estáveis ou resolvidos em 70%.

Arritmias atriais de início tardio, nomeadamente fibrilação e flutter atrial, têm foram relatados, enquanto arritmias ventriculares parecem ser raras.

Devido à alta prevalência de doenças cardiovasculares, é necessária uma intervenção urgente

A consulta de cardiologia pediátrica está indicada no diagnóstico de CS. A avaliação inclui ecocardiografia (ECO), eletrocardiograma grafia (ECG) e telemetria contínua ou monitoramento Holter. HCM e os NRATs têm maior probabilidade de se apresentar na infância, portanto, a vigilância frequente nos primeiros 2 anos de vida é apropriada. Reavaliação no início a infância é ditada por anormalidades, com intervalos determinados pela idade na ausência de doença cardiovascular (Tabela 1). Trata-

O tratamento da HCM inclui terapias médicas para reduzir a frequência cardíaca e obstrução do fluxo de saída conforme diretrizes publicadas (Gersh et al., 2011). A obstrução grave do fluxo foi tratada com septo miectomia. O tratamento antiarrítmico convencional de NRATs por um eletrofisiologista pediátrico é eficaz na maioria dos pacientes (Bradley, Fischbach, Law, Serwer e Dick 2nd., 2001; Salerno, Kertesz, Friedman e Fenrich, 2004). A correção cirúrgica de CHDs é

raramente é necessário. Pouco se sabe sobre se a HCM e outras doença miocárdica pode se desenvolver em idades mais avançadas. Todos os indivíduos com CS, mesmo aqueles que tiveram ECO normal anterior ou foram submetidos a reparo cirúrgico de CHD quando crianças, deve ter reavaliação cardíaca periódica por um cardiologista. Hipertensão (Estep et al., 2006; Lin et al., 2011) e morte súbita (presumivelmente cardíaca) não são incomuns (Lin et al., 2011). Dado o risco de doenças adquiridas e pro-

anormalidades cardiovasculares progressivas, triagem para HCM com ECO e ECG, doença coronária precoce, lipidopatia e hipertensão a missão é garantida ao longo da vida (Gersh et al., 2011). Curto e Os resultados a longo prazo da cirurgia em CS não são descritos, mas maior mortalidade cirúrgica relacionada a comorbidades deve ser considerada.

6 | ACHADOS NEUROLÓGICOS

Os achados neurológicos são comuns e incluem alterações estruturais e funcionais. anormalidades. Os achados estruturais do sistema nervoso central incluem ou macrocefalia relativa, dilatação ventricular, aglomeração na fossa posterior que pode ser grave o suficiente para atender aos critérios de malformação de Chiari 1 e, raramente, malformação de Dandy-Walker (Delrue, Chateil, Arveiler e Lacombe, 2003; Gripp, Hopkins, Doyle e Dobyns, 2010; Gripp e Lin, 2006; Gripp e Lin, 2012). Embora essas descobertas possam estar presentes em estágios iniciais infância, eles podem progredir. O apinhamento na fossa posterior é pelo menos par-atribuível principalmente à hipoplasia da fossa posterior óssea, apesar da clavícula posterior normal. volume cerebral (Calandrelli et al., 2015). Uma combinação de desenvolvimento infantil típico o crescimento cerebral e possivelmente a mutação HRAS impulsionada pelo crescimento excessivo com diminuição do tamanho da fossa cerebelar e alteração da forma craniana predispoem a hérnia tonsilar cerebelar que, quando grave, se apresenta como malformação de Chiari 1 (Calandrelli et al., 2015; Paquin, Hordo, Kaplan, & Miller, 2009). Aglomeração na fossa posterior e hérnia tonsilar cerebelar-a passagem pelo forame magno pode impedir a passagem do líquido cefalorraquidiano fluxo, contribuindo para o aumento dos ventrículos e formação de siringomielia. A siringomielia pode resultar em sintomas do sistema nervoso periférico, como fraqueza, dor ou sensação anormal. A medula presa é mais com- comum do que o refletido na literatura e deve ser suspeito em todos

indivíduos (Gripp et al., 2010). Atualmente não está claro se a progressão Malformação de Chiari I, siringomielia ou medula presa e seus neuro-consequências lógicas contribuem para o desenvolvimento da escoliose, desenvolvi-displasia coxofemoral, tendões calcâneos tensos e articulações das mãos ou dos pés anormalidades posicionais. As convulsões ocorrem com incidência aumentada (Kerr et al., 2006) e são tratados como na população em geral. Nenhum tipo ou idade específica de início das convulsões predomina. Devido ao risco de hipoglicemia hiperinsulinêmica em bebês pequenos (Gripp et al., 2015) ou hipoglicemia relacionada à deficiência do hormônio do crescimento em indivíduos mais velhos (Gripp, Scott Jr., Nicholson e Figueroa, 2000), novas crises deve levar a uma avaliação de hipoglicemia.

O tratamento neurológico na CS é vitalício e o encaminhamento para a Neurologia é importante no diagnóstico (Tabela 1). Exames clínicos seriados precisam focar em anormalidades da marcha, incluindo andar na ponta dos pés, reflexos tendinosos e outros sinais de doença medular lentamente progressiva. Quando a malformação de Chiari I ou a siringomielia é sintomática ou mostra progressão significativa na imagem estudos, a consulta neurocirúrgica é indicada. Isso geralmente leva a descompressão da fossa posterior e, às vezes, descompressão repetida (Gripp et al., 2010). Para preocupações com a medula presa, imagens da coluna inferior no diagnóstico ou até 1 ano de idade é indicado. Como a medula presa pode ser difícil de identificar com certeza em estudos de imagem, um alto índice de suspeita deve permanecer e os indivíduos sintomáticos devem ser reimaginado. Dados preliminares sugerem que muitos indivíduos com SC podem tem seis vértebras lombares e, portanto, é importante contá-las nível vertebral da coluna cervical para baixo para determinar adequadamente o nível do cone.

7 | FUNÇÃO NEUROCOGNITIVA

A deficiência intelectual ocorre em ~80% dos indivíduos com SC (Axelrad e outros, 2009; Axelrad, Schwartz, Katzenstein, Hopkins e Gripp, 2011; Cesarini et al., 2009). A maioria se enquadra na faixa de leve a moderada, com cerca de um em cada cinco apresentando comprometimento mais grave, e um em cada 10 mostrando desempenho médio-a-médio baixo. Fluido não verbal o raciocínio é uma força relativa, com cerca de 20% dos indivíduos caindo na faixa média baixa, enquanto o raciocínio verbal e o raciocínio visual-espacial habilidades são áreas de relativa fraqueza. Evidências preliminares sugerem que indivíduos com a mutação sem sentido p.G13C têm melhor cognição funcionamento definitivo e adaptativo (Axelrad et al., 2009, 2011; Gripp, Stabley, et al., 2011).

A maioria dos indivíduos com SC apresenta atraso na fala/linguagem, com primeiras palavras geralmente ocorrem entre o primeiro e o segundo ano da vida (Gripp, Stabley, et al., 2011). O início da fala frequentemente coincide com a resolução de problemas de alimentação precoce e tolerância à alimentação oral (Gripp & Lin, 2012). O comprometimento da fala/motor persiste (White et al., 2005), embora a maioria dos indivíduos seja capaz de falar frases completas na idade adulta (Hopkins et al., 2010) e alguns indivíduos aprendem com sucesso a linguagem de sinais (White et al., 2005). As avaliações padronizadas revelam habilidades gerais de linguagem na faixa de deficiência leve a moderada (Axelrad et al., 2009; Schwartz et al., 2013), embora a compreensão funcional da linguagem pode ser melhor em ambientes familiares. A linguagem expressiva é

geralmente pior do que a compreensão da linguagem, provavelmente devido à fala e/ou dificuldades de articulação. O desenvolvimento do vocabulário pode acelerar aumentam ligeiramente na adolescência ou no início da idade adulta.

A avaliação neuropsicológica da atenção é desafiadora, pois Os participantes tiveram dificuldade em compreender as instruções das tarefas. Os pais relatório indica problemas de atenção em aproximadamente um terço dos indivíduos indivíduos com SC (Alfieri et al., 2014), embora a atenção seja provavelmente com-proporcional ao desenvolvimento geral. A memória verbal é geralmente na faixa de incapacidade leve a moderada (Axelrad et al., 2009; Dileone et al., 2010; Schwartz et al., 2013). Em contraste, a comunicação verbal a memória de reconhecimento parece amplamente poupada, caindo na média baixa para intervalo médio (Schwartz et al., 2013). Memória para informação narrativa a informação é mais bem desenvolvida do que a memória para informações menos estruturadas ção, como listas de palavras. A memória visoespacial varia de leve a deficiência grave (Axelrad et al., 2009; Axelrad, Nicholson, Stabley, Sol-Church, & Gripp, 2007; Dileone et al., 2010). Habilidades visomotoras parecem ser uma fraqueza relativa. Déficits motores finos caracterizam a maioria dos indivíduos e são agravados por anomalias posicionais das mãos e limitações de movimento.

As habilidades acadêmicas geralmente estão no nível inicial do ensino fundamental. Com base em testes padronizados, a maioria dos indivíduos atinge o conhecimento básico de palavras habilidades de leitura e ortografia entre o jardim de infância e a segunda série nível, enquanto alguns progredem para um nível de 4ª a 6ª série. Cálculo matemático habilidades geralmente se enquadram no nível do jardim de infância até a terceira série. Competência de leitura a compreensão e as habilidades de resolução de problemas de matemática aplicada tendem a ser menores bem desenvolvido (Schwartz et al., 2013).

O comportamento adaptativo é geralmente compatível com a capacidade intelectual funcionamento. As habilidades sociais tendem a ser mais bem desenvolvidas, enquanto as práticas as habilidades da vida diária tendem a ser mais fracas, em parte devido a doenças ortopédicas. capacidade. As mulheres tendem a ter melhores habilidades sociais e de comunicação, e habilidades moderadamente melhores para a vida diária. A maioria dos indivíduos com CS atingir um grau limitado de independência quando adultos, sendo capazes de se alimentar, limpar e vestir-se com o mínimo de ajuda (White et al., 2005), e mais da metade consegue pesquisar na internet por conta própria; no entanto, a maioria não consegue completar tarefas mais complexas, como gerenciar dinheiro (Hopkins et al., 2010).

A maioria dos indivíduos com CS requer programação especializada em escola, normalmente em um estágio de habilidades para a vida (Tabela 1). Crianças nos EUA deve receber um Plano Educacional Individualizado abrangente. A aprendizagem pode ser facilitada pela incorporação de conteúdo em formas narrativas. tapetes, e o conhecimento pode ser melhor avaliado usando formulários de múltipla escolha tapetes, que são preferidos a perguntas mais abertas. Crianças deve ser encaminhado para avaliação fonoaudiológica para fazer recomendações recomendações para terapia da fala e para avaliação de tecnologia assistiva para determinar se um dispositivo de comunicação assistida pode provar ser útil. Uso de um dispositivo de comunicação assistida ou Imagem O Sistema de Comunicação de Troca auxilia crianças com dificuldades de desenvolvimento deficiências comunicam (Ganz, Davis, Lund, Goodwyn e Simpson, 2012). Crianças com problemas de fala mais graves podem aprender a linguagem de sinais linguagem. Para déficits motores, os indivíduos devem ser encaminhados para tratamento ocupacional terapia ocupacional e física e, na escola, uma orientação e mobilização A avaliação da qualidade também deve ser concluída.

8 | SOCIAL, EMOCIONAL E FUNÇÃO COMPORTAMENTAL

Bebês e crianças pequenas com SC foram descritos como caracteristicamente retraído, irritável e hipersensível ao toque, o que pode estar associado associados a complicações médicas e alimentares subjacentes (Galéra et al., 2006; Gripp et al., 2010; Kawame et al., 2003). As dificuldades iniciais de alimentação e a irritabilidade diminuem com o tempo (White et al., 2005).

Muitas crianças menores de 4 anos também apresentam sintomas elevados de transtorno do espectro autista (Adviento et al., 2014), embora seja não está claro se crianças mais velhas podem emergir de uma apresentação semelhante à do autismo (Schwartz et al., 2017; Young, Perati, Weiss, & Rauen, 2018). Em mais tarde na infância e adolescência, as habilidades sociais emergem como uma força, especialmente entre as mulheres. Os indivíduos têm um perfil de personalidade distinto à medida que envelhecem, incluindo amabilidade e senso de humor (Bizaoui, Gage, Brar, Rauen e Weiss, 2018) e são frequentemente descritos como sociáveis e amigáveis (Gripp & Lin, 2012).

Indivíduos com SC apresentam taxas elevadas de internalização problemas, incluindo ansiedade de separação e ansiedade escolar (Axelrad e outros, 2011; Galéra et al., 2006; Kawame e outros, 2003). Esses sintomas Os distúrbios tendem a ser mais prevalentes em homens e pessoas com menor capacidade cognitiva. capacidade cognitiva, sugerindo que eles acham a escola estressante. Ansiedade deve ser avaliado em crianças em idade escolar. As crianças podem responder bem como intervenção familiar para ansiedade com ênfase em terapia de exposição. Os pais também podem se beneficiar do apoio, pois têm uma uma criança clinicamente complexa pode ser estressante.

Cerca de metade dos indivíduos apresentam problemas leves de comportamento, como acessos de raiva e desobediência (Axelrad et al., 2009), embora em comparação com amostras normativas, relativamente poucos problemas de comportamento são relatado (Alfieri et al., 2014; Axelrad, Glidden, Nicholson, & Gripp, 2004). Em adultos com CS, os pais relataram que a qualidade de vida é inversamente relacionada para questões médicas (Hopkins et al., 2010).

9 | ACHADOS ENDOCRINOLÓGICOS

As endocrinopatias comuns na SC incluem hiperinsulinismo neonatal, hipoglicemia, deficiência de hormônio do crescimento (GH) e problemas com puberdade. Recém-nascidos e bebês correm alto risco de hipoglicemia e devem ser examinados imediatamente após o nascimento e durante a medicação em curso cuidados cal no primeiro ano. Níveis de açúcar no sangue inferiores a 70 mg/dL devem ser abordado de acordo com as recomendações da Pediatric Endocrine Society (Thornton et al., 2015) e glicemia igual ou inferior a 50 mg/dL deve ter uma amostra diagnóstica (glicose, GH, insulina, cortisol, beta-hidroxi-butilato) obtidos naquela época para definir o etiologia da hipoglicemia para orientar o tratamento. Hiper-glicemia neonatal insulínismo (Alexander et al., 2005; Sheffield et al., 2015), deficiência de GH (Gregersen & Viljoen, 2004; Stein, Legault, Daneman, Weksberg, & Hamilton, 2004) e síndrome de dumping tardio devido à gastrostomia e A funduplicatura pode causar ou contribuir para a hipoglicemia (Calábria, Gallagher, Simmons, Blinman e De León, 2011), cada um exigindo tratamento médico específico. Bebês ou indivíduos jovens frequentemente apresentam enviado com baixa glicose sérica devido à deficiência de GH e os sintomas podem

incluem síncope ou convulsões. A incidência de deficiência de GH conforme definida por um resultado anormal do teste de estimulação do hormônio do crescimento pode ser tão alto como 30% (Estep et al., 2006; Gripp et al., 2010; dados não publicados).

A puberdade tardia ou desregulada pode ser devida à relação entre as reservas de gordura corporal e o início do desenvolvimento puberal. Indivíduos com SC geralmente apresentam baixa massa de gordura corporal e puberdade tardia (White et al., 2005). As diretrizes atuais da sociedade endócrina pediátrica determinam que as mulheres sem desenvolvimento de características sexuais secundárias aos 14 anos e homens sem o desenvolvimento de características sexuais secundárias características até os 15 anos devem ser avaliadas quanto às causas do hipogonadismo, como deficiência de gonadotrofina ou falha gonadal. A puberdade precoce tem também sido descrita (Kerr et al., 2006). Sua etiologia deve ser diferenciada entre um aumento precoce no sinal central para a puberdade (aumento precoce da gonadotropina) ou função autônoma de um esteroide sexual produtor de hormônios gonadal ou outro tumor. Diferentes tumores produtores de hormônios, como hiperinsulinismo focal (Dickson et al., 2004; Gripp et al., 2016) e paratireoide adenoma (Cakir, Arici, Tacoy, & Karayalcin, 2004).

A avaliação da deficiência de GH inclui a medição da insulina níveis de fator de crescimento (IGF) seguidos por um teste de estimulação de GH (Tabela 1). Uma vez obtido o diagnóstico de deficiência de GH, mas antes do tratamento com o GH iniciado, uma avaliação cardíaca completa deve ser concluída. Os pacientes devem ser monitorados a cada 6 meses durante o primeiro ano de GH substituição para desenvolvimento de cardiomiopatia hipertrófica. Indivíduos com SC tratados com GH devem seguir as diretrizes existentes para vigilância para rabdomiossarcoma (Gripp et al., 2002), uma vez que o hormônio do crescimento é um mitógeno que pode afetar a taxa de crescimento das células neoplásicas. O objetivo da reposição de GH é a prevenção de episódios hipoglicêmicos e a aumento relatado anedoticamente no tônus e na força muscular, em vez de aumento no crescimento em altura. Não há dados de resultados obtidos sistematicamente disponíveis para documentar o benefício da reposição de GH.

O tratamento do hiperinsulinismo no início da vida pode incluir diazóxido com monitoramento próximo do estado cardíaco. Manejo apropriado para puberdade questões clínicas dependem da altura e da idade óssea do paciente e do início a reposição de esteroides sexuais pode ser adiada para aumentar a altura final. A densidade mineral óssea deve ser investigada em pacientes com puberdade tardia e, se baixa, pode ser tratada com cálcio, vitamina D, reposição de esteroides sexuais ou bifosfonatos. Hormônio liberador de gonadotrofina agona- Os nistas podem ser usados para causas centrais de puberdade precoce e tumores pode exigir excisão.

10 | ACHADOS GASTROENTEROLÓGICOS

Problemas graves de alimentação e falha de desenvolvimento são quase universais em crianças pequenas com SC. As dificuldades de alimentação incluem sucção e disfunção da deglutição, refluxo gastroesofágico grave e problemas orais aversão. A disfunção fraca de sucção e deglutição tem origem na deficiência fetal período e continuam na infância. Os fatores contribuintes são macroglossia e hipersensibilidade oral. Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) com vômitos intensos, irritabilidade e sono interrompido é um problema frequente e incapacitante (Kawame et al., 2003; Leoni et al., 2016). A combinação de DRGE e dificuldades de deglutição contribuem para falta de ganho de peso e complicações respiratórias como asfixia e

pneumonia por aspiração. A aversão oral pode ser desencadeada por reações negativas estímulos como engasgo, vômito, colocação de sonda nasogástrica e dificuldades de integração sorológica. Condição geral precária com problemas cardíacos e manifestações pulmonares da SC, bem como hipotonia generalizada, podem contribuir para a ingestão oral deficiente (Digilio et al., 2008; Lo et al., 2008; Myers et al., 2014). A estenose pilórica é relativamente comum (5/58 em Gripp et al., 2008; 1/3 em Digilio et al., 2008) e deve ser considerada em bebês de 2 a 4 meses com vômitos progressivos. Os indivíduos podem apresentar distúrbio de motilidade gastrointestinal com pseudo-obstrução e constipação crônica.

Apesar da terapia extensiva e da alimentação suplementar, os bebês podem apresentar uma aparência característica de desnutrição, que pode disfarçar a desnutrição características dismórficas marcantes, evitando assim o reconhecimento clínico da síndrome (Chiu et al., 2016; Zampino et al., 2007). Geralmente, a alimentação difere. As dificuldades diminuem com o tempo e a maioria das crianças se alimenta por via oral entre idade de 2 a 4 anos. Notavelmente, os primeiros sabores aceitáveis são frequentemente picantes e forte (Gripp & Lin, 2006). A maioria dos adolescentes e adultos comem independentemente dentemente (Abe et al., 2012; Hopkins et al., 2009; White et al., 2005). Em indivíduos com a mutação HRAS p.G13C, problemas de alimentação podem ser mais brandos e de duração limitada (Gripp, Stabley, et al., 2011).

O tratamento das dificuldades alimentares é complexo e requer uma equipe multidisciplinar composta por pediatra, gastroenterologista, nutricionista e terapeuta alimentar (Tabela 1). Medidas conservadoras como posicionamento, fórmula hipoalergênica ou espessada, dieta combinada e alimentações frequentes ou contínuas têm sucesso limitado. O tratamento com inibidores da bomba de prótons podem ser valiosos. Os agentes procinéticos devem ser considerado se houver suspeita de distúrbio de motilidade gastrointestinal. No entanto, esses medicamentos podem ter efeitos adversos importantes que podem levar à arritmia. Estudos de deglutição, incluindo endoscopia flexível e adi- A imagem gastrointestinal tradicional é frequentemente indicada na avaliação e tratamento da disfagia, refluxo gastroesofágico e doença pulmonar aspiração. A maioria dos bebês requer uma sonda nasogástrica ou percutânea gastrostomia (Leoni et al., 2016). Colocação de gastrodual ou tubo gastrojejunal, jejunostomia ou funduplicatura podem ser necessários devido a refluxo grave ou motilidade gástrica prejudicada (Lightdale & Gremse, 2013). A DRGE de início na idade adulta pode estar relacionada à malformação de Chiari (Hopkins et al., 2010; White et al., 2005). Como o vômito é um sintoma de malformação de Chiari, DRGE em indivíduos mais velhos também merece avaliação neurológica e possivelmente uma ressonância magnética cerebral. Indivíduos com SC apresentam um gasto energético em repouso aumentado (Leoni et al., 2016) medido por calorimetria indireta, provavelmente refletindo um aumento do metabolismo basal celular e contribuindo para a falha no desenvolvimento, apesar da ingestão calórica diária normal a alta (Leoni et al., 2016). Normativo gráficos de crescimento para indivíduos CS que recebem cuidados médicos foram publicado (Sammon et al., 2012).

11 | RESPIRATÓRIO E ACHADOS OTOLARINGOLÓGICOS

Comorbidades pulmonares e das vias aéreas complexas estão presentes em uma proporção significativa de neonatos e crianças com SC (Gomez-Ospina et al., 2016; Myers et al., 2014) e são mais comuns e graves

do que na população em geral, mesmo levando em conta a prematuridade.

Anormalidades das vias aéreas superiores e inferiores, bem como anormalidades da parênquima pulmonar, como doença pulmonar crônica, ocorre. Na infância e primeira infância, tecido nasal redundante, macroglossia relativa, laringomalácia, colapso da parede hipofaríngea ou obstrução inespecífica das vias aéreas podem exigir uma epiglotoplastia ou colocação de traqueostomia. Anecdoticamente, a produção de muco aumenta e pode agravar a respiração problemas racionais devido à hipotonia e disfunção da deglutição limitando eliminação de muco das vias aéreas. A malformação de Chiari I pode resultar em disfagia e apneia central do sono. Traqueobroncomalácia crônica doença pulmonar da infância e infecções frequentes do trato respiratório tendem para melhorar com o crescimento e desenvolvimento relacionados à idade. Outros problemas podem surgir, incluindo hipertrofia adenoideana e tonsilar. Papilomas nasais são comuns em indivíduos mais velhos e podem exigir remoção.

Apneia obstrutiva ou central do sono (Della Marca et al., 2006), em curso lesão pulmonar parenquimatosa ou evolução de doença cardiopulmonar requerem reconhecimento e tratamento precoces (Gomez-Ospina et al., 2016).

A avaliação e o tratamento pulmonar são individualizados, mas testes comuns podem incluir imagens do tórax e das vias aéreas, laringoscopia e broncoscopia (dinâmica e rígida (estática), e poli-sonografia (Tabela 1). A imagem do tórax e das vias aéreas pode fornecer uma avaliação do parênquima pulmonar e avaliar o estreitamento ou a presença de vias aéreas. traqueobroncomalácia. A endoscopia das vias aéreas confirmará a presença ou ausência de uma lesão específica das vias aéreas fixas, como estenose subglótica, ou um problema dinâmico nas vias aéreas superiores ou inferiores, como obstrução das vias aéreas malacia. A polissonografia avaliará o controle da respiração e confirme a presença ou ausência de distúrbios respiratórios do sono. Adicional a imagem pode incluir tomografia computadorizada para fornecer uma avaliação mais detalhada do parênquima pulmonar e com contraste intravenoso, uma avaliação mais detalhada avaliação do fluxo sanguíneo pulmonar. Assistência com planejamento de anestesia- O papel do consultor pulmonar é importante. Um trabalho colaborativo, é preferível uma abordagem multidisciplinar que envolva a experiência e habilidades de um pneumologista e otorrinolaringologista. Avaliação de potencial interações cardiopulmonares, particularmente em pacientes com doenças congênitas doenças cardíacas e garantir um plano nutricional e de alimentação seguro e eficaz pode exigir a contribuição de cardiologia, gastroenterologia, fonoaudiólogos e especialistas em nutrição.

12 | ACHADOS DENTÁRIOS E ORAL

Problemas dentários e orais na CS são talvez os mais graves de todos RASopatias. Indivíduos com SC têm hábitos orais, incluindo uma protrusão secundária da língua, postura de boca aberta e ranger excessivo dos dentes/bruxismo, resultando em uma mordida aberta anterior com uma mordida cruzada posterior (Goodwin et al., 2014). Indivíduos têm uma incidência significativamente maior de má oclusão de Classe III (37%), em que o maxilar

O primeiro molar laringeo é posicionado posteriormente ao primeiro molar mandibular (Goodwin, Oberoi, et al., 2014). A maioria tem uma estreita e alta palato arqueado com espessamento da maxila posterior e da crista alveolar mandibular anterior. Problemas de má oclusão e palato podem contribuir para a apneia obstrutiva do sono. A hipertrofia gengival é comum (Hart et al., 2002). A maioria (93%) tem desenvolvimento dentário atrasado

com erupção tardia. Eles normalmente não apresentam aumento dentário apinhamento, hipodontia, dentes supranumerários ou dentes anormais morfologia. Microdontia raramente foi relatada (Takahashi & Ohashi, 2013). Quase todos os indivíduos com SC apresentam um defeito no esmalte caracterizada por lesões focais e estriadas brancas desmineralizadas, todas devido ao desgaste patológico devido ao aumento da suscetibilidade à abrasão e cáries (Goodwin et al., 2014; Goodwin, Oberoi, et al., 2014).

O tratamento médico inclui exames dentários regulares com um dentista geral ou pediátrico (Tabela 1). Não é incomum que indivíduos com CS requerem anestesia para consultas odontológicas. Atenção especial à higiene bucal é importante porque a hiperplasia gengival dificulta a limpeza e hipoplasia do esmalte aumenta a suscetibilidade à cárie. Aumento do flúor tratamento pode diminuir cáries. Para bruxismo, um protetor bucal personalizado pode ser considerado. A orientação antecipatória deve incluir a possibilidade idade do atraso no desenvolvimento e erupção dos dentes. Encaminhamento precoce para um ortodontista é recomendado, especialmente para má oclusão de Classe III.

13 | ACHADOS MUSCULOESQUELÉTICOS

Os achados musculoesqueléticos são comuns e incluem escoliose, anomalias do pectus, osteopenia/osteoporose, displasia/subluxação do quadril, tálus vertical, tendões de Aquiles tensos, contraturas articulares grandes e pequenas, desvio ulnar dos punhos, hipotonia, frouxidão articular e fraqueza muscular (Detweiler, Thacker, Hopkins, Conway e Gripp, 2013; Reinker, Stevenson e Tsung, 2011; Stevenson e Yang, 2011; Yassir, Grottkau e Goldberg, 2003). A diminuição da densidade mineral óssea tem foi relatado em várias RASopatias e é comum em CS (Detweiler et al., 2013; Leoni et al., 2014; Stevenson et al., 2011; White et al., 2005). A osteopenia pode estar presente e os indivíduos podem ser sintomáticos (White et al., 2005). No entanto, o impacto resultante de fraturas devido à osteoporose em SC não foi bem esclarecido. A deficiência de vitamina D foi documentada em grupos europeus (Leoni et al., 2014).

Escoliose, assim como cifose, foi relatada em 17–63% dos indivíduos com SC (Detweiler et al., 2013; Reinker et al., 2011; Stevenson & Yang, 2011; Yassir et al., 2003). A escoliose pode ser grave e progressiva. Anormalidades do pectus são frequentes (6–30%), mas raramente requerem intervenção (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003). Reversal do perfil sagital normal da coluna vertebral com lordose torácica e cifose lombar podem ser observadas (Detweiler et al., 2013).

A displasia da anca afeta 17–45% e pode ser observada no início da infância ou durante a infância e adolescência (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003). É hipotetizado que, no início, a displasia do quadril é geralmente bilateral e provavelmente um resultado de hipotonia e frouxidão ligamentar. Displasia do quadril pode ser identificado em exames de rotina e deve levar ao encaminhamento para ortopedia. A displasia tardia do quadril durante a infância/adolescência é quase sempre unilateral e é um fenômeno mal compreendido na CS (Detweiler et al., 2013). Esses indivíduos podem apresentar piora de marcha, dor no quadril ou discrepância no comprimento dos membros. A reconstrução cirúrgica é frequentemente necessária e pode ser desafiadora. Contraturas de flexão do quadril podem ser observadas sem displasia de quadril concomitante (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003).

Os membros são frequentemente descritos como finos e sem musculatura. Anormalidades em biópsias musculares sugerem uma miopatia subjacente (Tidyman, Lee e Rauen, 2011; van der Burgt et al., 2007) com análises bioquímicas in vitro estudos clínicos demonstrando que mutações CS desregulam o esqueleto miogênese, fornecendo mais evidências de que indivíduos com SC têm uma miopatia intrínseca (Tidyman et al., 2011). Quase três quartos têm contraturas do tendão de Aquiles que geralmente se manifestam como andar na ponta dos pés (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003). Tálus vertical congênito (17–28% dos indivíduos) é notado no nascimento ou logo após. Outros pés ocorrem deformidades como pé equinovaro (2%) ou pé plano (53%). Anormalidades progressivas unilaterais nos pés, especialmente na infância, podem indicar um cordão amarrado e devem ser investigados adequadamente. Contraturas de ombro e cotovelo ocorrem em 65% e 55% dos indivíduos, respectivamente (Detweiler et al., 2013). Além das contraturas de flexão do cotovelo, pode estar presente o desvio ulnar no punho (63%). Radial pode ocorrer subluxação ou luxação da cabeça no cotovelo. O punho-mão as deformidades são características e incluem hiperextensibilidade curta e larga dígitos, bem como desvio ulnar. A fraqueza da preensão manual é comum e pode, em parte, ser devido ao posicionamento da mão e do pulso, embora fraqueza muscular intrínseca foi relatada em outras RASopatias (Stevenson et al., 2012).

O encaminhamento para ortopedia e fisioterapia para, no mínimo, avaliação inicial é indicado para todos os indivíduos com SC (Tabela 1). Os gráficos são diagnósticos para displasia da anca e, nesses casos, encaminhamento para a ortopedia é indicada pois há grande probabilidade de necessidade de intervenção cirúrgica intervenção. Em cada consulta médica, os indivíduos devem ser avaliados quanto a escoliose com o teste de flexão para frente de Adams (Adams, 1865). Encaminhamento para ortopedia conforme necessário para o tratamento adequado da escoliose. Em geral, a progressão rápida da escoliose pode ser observada em indivíduos com envolvimento do sistema nervoso central. Dado que o sistema nervoso central achados como malformação de Chiari I, siringomielia e cordão amarrado são comuns, a ressonância magnética de toda a coluna deve ser considerada individualmente indivíduos com escoliose, principalmente com progressão rápida.

Se ocorrerem fraturas, deve-se realizar a absorciometria de raios X de dupla energia. considerado, mas a pequena estatura dos indivíduos CS precisa ser considerada ao interpretar os resultados. A suplementação de vitamina D pode ser necessário para manter concentrações séricas suficientes de 25-hidroxivitamina D. O ortopedista será útil para avaliação da articulação frequente anormalidades. O tratamento para a rigidez do tendão de Aquiles é frequentemente uma combinação de fisioterapia e imobilização, embora a injeção de toxina botulínica soluções foram tentadas de forma anedótica. A cirurgia pode ser necessária se for refratário a essas terapias. Recorrência de rigidez do tendão de Aquiles pode ser visto e pode necessitar de cirurgia repetida. Para contraturas articulares, incentivando a postura e o alongamento adequados, bem como atividades acima da cabeça laços podem ser benéficos. Terapia ocupacional e física podem ser necessário para alongamento e fortalecimento em tenra idade.

14 | ACHADOS GENITOURINÁRIOS

No período pré-natal, as anomalias renais estão presentes em até 83% dos fetos com SC e incluem rins ecogênicos, bem como pelve renal dilatada e pielectasia (Lorenz et al., 2012; Myers et al., 2014). Doença renal pós-natal documentada

anomalias incluem rins ecogênicos, rins ectópicos, rins aumentados, pelve renal dilatada/pielectasia/hidronefrose e anomalias do sistema coletor renal (Dickson et al., 2004; Digilio et al., 2008; Gripp et al., 2012; Lin et al., 2009; Lo et al., 2008; Lorenz e outros, 2012). Pedras nos rins podem ocorrer em crianças e adultos (Assadi et al., 1999; Gripp, Stabley, et al., 2006; Sol-Church et al., 2009) e uma pedra na bexiga foi documentada (Assadi et al., 1999). Anomalias geniturinárias adicionais incluem criptorquidia, como observada em outras RASopatias, hidrocele, hérnia inguinal, hipoplasia lábios, ou pequenos lábios proeminentes (Cakir et al., 2004; Digilio et al., 2008; Gripp, Stabley, et al., 2011; Hennekam, 2003; Smith et al., 2009) e anec-relatórios dotais de divertículos da bexiga. Papilomas da bexiga e transição O carcinoma de células escamosas da bexiga pode surgir desde o final da infância até a idade adulta, para recomendações de triagem, consulte a seção Hematologia/Oncologia. Renal a ultrassonografia deve ser considerada no diagnóstico com acompanhamento adequado com urologia conforme necessário (Tabela 1).

15 | ACHADOS OFTALMOLÓGICOS

A maioria dos indivíduos com SC apresenta achados oculares e problemas de visão com estrabismo, nistagmo e erros de refração, como miopia, hipermetropia opiáceos e astigmatismo (Estep et al., 2006; Gripp, Lin, et al., 2006). Em um estudo transversal a maioria necessitou de lentes corretivas para correção refrativa erros, sendo a miopia a mais comum (Shankar & Rauen, 2009). Mais de 50% tinham estrabismo, falta de percepção de profundidade e acuidade visual reduzida. Fotofobia com evitação de luz solar intensa foi relatada em vários de indivíduos. A ptose é comum, com muitos tendo cabeça compensatória postura. Numerosos indivíduos passam por cirurgia de correção de estrabismo na primeira infância ou na primeira infância, sendo a exotropia mais comum. O nistagmo está presente em indivíduos sem nervo óptico ou retina problemas e podem diminuir com a idade. A ambliopia é um achado comum (Shankar & Rauen, 2009). Dois indivíduos apresentavam ceratocone (Costello, 1996; Gripp & Demmer 2013). Os achados do segmento posterior incluem óptica alterações nervosas que variam de discos ópticos hipoplásicos a pequenos, mas normais discos ópticos aparentes, margens do disco óptico inclinadas e irregulares e peripigmentação papilar e atrofia. Distrofia retiniana ocorreu em dois indivíduos (Pierpont, Richards, Engel, Mendelsohn e Summers, 2017). O tratamento dos problemas oculares na CS é vitalício e deve começar cedo para prevenir a perda da visão e a ambliopia (Tabela 1). Erros de refração e alguns estrabismo são controlados por lentes corretivas e, ptose e estrabismo pode precisar de cirurgia. Quando problemas no nervo óptico são observados, a ressonância magnética do cérebro é diminuição da visão recomendada e inexplicável pode exigir eletro-retinograma para avaliar distrofia retiniana. Oftalmologia pediátrica as avaliações devem começar no nascimento ou no momento do diagnóstico e continuar a cada 6 meses durante os primeiros 2 anos de vida do que anualmente ou conforme recomendado por um oftalmologista.

16 | HEMATOLÓGICO E ONCOLÓGICO CONCLUSÕES

Crianças e adultos com SC apresentam risco aumentado de malignidade, pré-predominantemente para rabdomiossarcoma embrionário na primeira infância, câncer de bexiga na adolescência e no início da vida adulta e neuroblastoma

(Flores-Nava, Canun-Serrano, Moysen-Ramirez, Parraguirre-Martinez, & Escobedo-Chávez, 2000; Franceschini et al., 1999; Gripp et al., 2002; Kerr et al., 1998; Moróni et al., 2000; Sigaudy et al., 2000; Urakami et al., 2002). A partir de uma revisão de 268 casos publicados, o risco cumulativo para câncer aos 20 anos foi de 15% (Kratz, Rapisuwon, Reed, Hasle e Rosesberg, 2011). Rbdomiossarcoma foi relatado em 19 pacientes (7%), carcinoma de bexiga em 4 (1%) e neuroblastoma em 5 (1%). O risco máximo de rbdmiossarcoma embrionário ocorre até os 6 anos de idade (Gripp et al., 2002) e a maioria dos tumores surge

no abdômen ou na pelve (Robbins et al., 2016). A alta infância O risco de malignidade foi confirmado em um estudo populacional em crianças até 14 anos na Alemanha, que demonstrou uma taxa de incidência padronizada de 42,4 (5,1–153,2; Kratz et al., 2011).

Ainda não foi determinado com firmeza neste momento se a malignidade o risco varia com a mutação subjacente. Dado que 80% dos indivíduos com CS tem HRAS p.G12S, essa mutação missense predomina também em pacientes com malignidade. Além das malignidades, uma série de de lesões benignas foram relatadas, incluindo ganglioneuroblastoma, um epiteloma calcificado do pescoço e cistos paratubários epiteliais, neuroma acústico e pólipos estomacal (Di Rocco & Doderer, 2003; Martin e Jones, 1991; Suri e Garrett, 1998; Zampino et al., 1993). Em adultos, fibroadenomatose mamária, papiloma intraductal, papiloma da paratireoide e papiloma do plexo coróide foram relatados (White e outros, 2005).

Como esperado para uma doença tão rara, não há evidências sobre no qual basear um protocolo de rastreio, em termos de efeito na mortalidade e morbidade. Com base nas recomendações da literatura, o exame físico nação mais ultrassonografias abdominais e pélvicas são sugeridas a cada 3 meses até os 8–10 anos de idade, e urinalise anual a partir dos 10 anos (Tabela 1; Gripp et al., 2002; Villani et al., 2017). Triagem para neuroblastoma foi complicado pela demonstração de alterações catecolaminas urinárias na ausência de neuroblastoma em pacientes com CS; como resultado, isso não é mais recomendado (Bowron, Scott, Brewer, & Weir, 2005). Embora as malignidades com risco relativo muito alto na SC tenham sido bem definidas, conforme descrito acima, continua sendo não está claro se há um risco aumentado de outras malignidades, mas com um risco relativo menor, como visto na NF1 (Narrod, Stiller e Lenoir, 1991).

17 | ACHADOS DERMATOLÓGICOS

As características dermatológicas na SC são distintas e várias são únicas para CS. A grande maioria dos indivíduos com CS tem cabelos cacheados (95,7%) com alopecia frontotemporal (30,4%; Siegel, Mann, Krol e Rauen, 2012). O cabelo tende a ser ralo, quebradiço e de crescimento lento. Em contraste, as unhas das mãos e dos pés crescem rapidamente. As unhas tendem a ser quebradiço e fino. As sobrancelhas cheias e grossas são uma característica comum (47,8%) distinguindo CS de indivíduos com CFC que têm magreza, sobrancelhas esparsas. Síndrome de cabelos anágenos soltos foi relatada em um subconjunto de indivíduos com HRAS p.G13C (Gripp, Stabley, et al., 2011) e alguns tinham cílios muito longos, que exigiam aparas regulares.

Os papilomas geralmente começam a se desenvolver na asa nasal e na parte anterior das narinas, aparecendo desde a infância até o início da idade adulta, ocorrendo em

71,7% dos indivíduos. Outros locais incluem o rosto, lóbulos das orelhas e região perineal. Os papilomas tendem a ser macios, cor de carne e pequeno, geralmente com apenas 3–4 mm de tamanho (Siegel et al., 2012). Hiperqueratose desenvolve-se em áreas de pressão nas palmas das mãos e plantas dos pés. Este palmoplantar ceratoderma se torna significativa e sintomática durante a adolescência em aproximadamente três quartos dos pacientes. As palmas das mãos e solas são notáveis por vincos profundos com pele solta, enrugada ou redundante.

É comum que os pacientes tenham uma cor de pele mais escura em comparação membros da família. A maioria sofre de intolerância ao calor, excesso suor e odor corporal incomum (Morice-Picard et al., 2013; Siegel et al., 2012). Existem alguns casos relatados de síndrome respiratória generalizada grave cutis laxa no período infantil, que melhorou com o tempo (Girisha, Lewis, Phadke e Kutsche, 2010). Acanthose nigricans, pele espessa, hiperpigmentada e aveludada no dorso do pescoço, axila e menos frequentemente mãos dorsais foi relatado em aproximadamente um terço. A idade em a apresentação da acantose nigricans pode variar desde a primeira infância através da adolescência.

A avaliação regular por um dermatologista pediátrico é importante para monitorar achados dermatológicos, principalmente papilomas e lesões palmoplantares ceratoderma, que pode exigir tratamento (Tabela 1). A papila facial lomas e ceratoderma palmoplantar podem ter um impacto negativo na qualidade de vida devido à estigmatização, dor e comprometimento funcional. Não há tratamentos aprovados pela FDA para papilomas ou palpebrais. ceratoderma moplantar. Tratamentos que têm sido usados para papilomas incluem excisão de corte, crioterapia, cauterização e creme de imiquimod; no entanto, estes geralmente fornecem apenas benefícios temporários e as lesões frequentemente frequentemente ocorrem. A ceratoderma palmoplantar é tratada com tazaroteno tópico, creme de ureia e tratamento físico. Um relato de caso descreveu melhora da acantose nigricans após tratamento com isotretinoína para acne nodulocística (Sriboonnark, Aurora, Falto-Aizpurua, Choudhary e Connolly, 2015).

Indivíduos com SC apresentam uma alta taxa de pele sensível e eczema. dermatite tou. Isso pode causar coceira e desconforto. O eczema deve ser gerenciado com cuidados com a pele sensível. O uso de produtos sem fragrância produtos (incluindo sabão, hidratante e detergente para roupa) são benéficos para prevenir irritação da pele. Cremes e pomadas hidratantes espessos são mais eficazes como emolientes do que loções. Em alguns casos, a prescrição esteróides tópicos são necessários. Proteção solar, incluindo o uso de chapéus, roupas com proteção solar, óculos de sol e protetor solar são importantes. O protetor solar deve ser reaplicado a cada 2 horas ao ar livre, especialmente se nadar ou suar.

18 | PROBLEMAS NA VIDA ADULTA

Existe muito pouca literatura descrevendo as preocupações de saúde específicas de adultos com SC. Dois estudos descrevem problemas de saúde em 22 adultos (16 anos ou mais) com SC (Abe et al., 2012; White et al., 2005). destes, 15 (68%) apresentavam patologia cardiovascular, oito indivíduos apresentavam miocardiopatia isolada, cinco indivíduos apresentavam miocardiopatia e arritmia, um indivíduo apresentou prolapso e regurgitação da válvula mitral e um indivíduo apresentou regurgitação da válvula pulmonar e tricúspide. Ao comparar este grupo de 22 indivíduos a um estudo transversal

coorte de indivíduos com SC de todas as idades (61 indivíduos, idade média 12 anos, 13 acima de 18 anos), a incidência de cardiomiopatia é constante (~65%), enquanto a arritmia parece ser comum na coorte mais jovem (Abe et al., 2012; Levin et al., 2018; Lin et al., 2011; White et al., 2005). Idade de início dos problemas cardíacos e acompanhamento longitudinal O aumento da cardiomiopatia é amplamente subnotificado. Apenas quatro dos 22 adultos referenciados anteriormente tinham idade de início da cardiomiopatia fornecido com dois supostamente diagnosticados como adultos, com idade de 16 e 26 anos, respectivamente (Abe et al., 2012; White et al., 2005). DRGE de início na idade adulta foi relatada em quatro de 17 adultos (White et al., 2005) e três deles foram posteriormente diagnosticados com malformação de Chiari I. Enquanto A DRGE é um problema comum na população em geral, o potencial a associação com malformação de Chiari I em um adulto com SC é importante. Entre 14 adultos com exames de imagem cerebral, quatro foram diagnosticados com Chiari I malformação (Abe et al., 2012; White et al., 2005). Preocupações com a visão continuam na idade adulta. Problemas específicos relatados em adultos incluem ceratocone em dois indivíduos e distrofia retiniana em dois indivíduos uais, além de preocupações mais comuns, como miopia, astigmatismo, ambliopia, nistagmo e hipermetropia (Gripp & Demmer, 2013; White et al., 2005). Tumores e malignidades parecem ser raros em adultos. Até o momento, a única malignidade relatada em adultos com CS tem sido carcinoma de células transitórias da bexiga (Beukers, Hercegovac, & Zwarthoff, 2014; White et al., 2005). A baixa densidade óssea pode ser um problema para adultos com SC (Leoni et al., 2014; White et al., 2005). Embora os indivíduos possam ter baixa densidade óssea sintomática, outras comorbidades para baixa densidade óssea podem estar presentes e, portanto, a relação causal com a SC não é clara. Um estudo recente relataram densidade óssea em um grupo de indivíduos com SC, incluindo quatro indivíduos com mais de 18 anos. Enquanto a densidade óssea era baixa em três dos quatro indivíduos (coluna lombar e escores z de corpo inteiro < \bar{y} 2), nenhum deles os indivíduos do estudo apresentaram fratura (Leoni et al., 2014). Orto-As cirurgias pediátricas realizadas em indivíduos mais velhos incluem a tenossinovite calcânea alongamento e fusão espinhal. Um indivíduo teve quadril total substituição aos 19 anos.

As características físicas dos indivíduos com SC mudam com a idade, com engrossamento das características faciais e perda e afinamento do cabelo. Qualidade de vida é geralmente relatada como boa em adultos com SC (Hopkins et al., 2010). Uma grande preocupação que merece mais investigação são os sintomas de ansiedade (Weaver, observação não publicada). Função cognitiva parece estável ao longo do tempo, mas foi pouco estudado em adultos. Entre um grupo de 16 adultos recentemente pesquisados com idade média de 24,75 anos (mediana de 22,5 anos, intervalo de 16 a 38 anos, DP 6,5), 13 vivem com seus pais, dois vivem em uma casa de repouso e um vive de forma semi-independente em um apartamento perto dos pais. Três indivíduos frequentam um programa de faculdade. Todos participam de atividades diárias, como trabalho voluntário ou part-emprego em tempo integral. À luz da alta probabilidade de um adulto com CS necessitar de assistência ao longo da vida com as atividades da vida diária, é importante que os pais ou cuidadores comecem a planejar com antecedência a continuidade de apoio necessário ao seu filho ou filha adulto com SC. A expectativa de vida A importância da ciência precisa de mais estudos, mas, como evidenciado pelos estudos resumido acima, muitos indivíduos sobrevivem até a idade adulta. Entre 23 indivíduos falecidos resumidos em 2011, apenas dois faleceram como adultos (Lin et al., 2011). Ambos eram homens que morreram repentinamente, aos

27 e 47 anos, respectivamente. O jovem de 27 anos tinha conhecido quadros graves cardiomiopatia hipertrófica, arritmia e dilatação da aorta ascendente ção. O homem de 47 anos era a pessoa viva mais velha com SC relatada em no momento de sua morte e já havia tido um ecocardiograma normal grama. Em caso de morte inesperada, pode ser útil ter um plano de saúde considerado-se cuidadosamente se a autópsia ou a preservação do tecido/ADN são desejado e ter um plano apropriado em vigor. Além da rotina triagem para as preocupações específicas da SC (Tabela 1), é importante enfatizar recomendações de rotina para manutenção da saúde em adultos, como como triagem anual de pressão arterial e painel lipídico em todos os indivíduos e mamografia em mulheres.

19 | RESUMO

A síndrome de Costello (SC) é uma RASopatia causada pela ativação da linha germinativa mutações no gene HRAS. Devido à natureza ubíqua em que O HRAS é expresso, o CS é uma síndrome complexa que afeta múltiplos sistemas de órgãos e indivíduos são predispostos ao câncer. Como outros RASopatias, indivíduos com CS apresentam características craniofaciais distintas, car-anomalias diaz, atrasos no crescimento e desenvolvimento, bem como dermato-problemas lógicos, ortopédicos, oculares e neurológicos. É essencial que os pacientes sejam avaliados por especialistas e tenham acompanhamento contínuo em um abordagem regular e multidisciplinar. Essas recomendações foram desenvolvido por uma equipe interdisciplinar de especialistas com o objetivo geral para fornecer aos prestadores de cuidados de saúde os cuidados de saúde mais oportunos práticas e diretrizes de gestão médica para indivíduos com SC ao longo de sua vida. No entanto, como a história natural completa do CS não são claros e os dados obtidos sistematicamente sobre os benefícios da estas recomendações de gestão estão actualmente ausentes, estes cuidados as diretrizes serão refinadas no futuro.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer às famílias e aos antigos apoiados pelo NIH Reuniões científicas de RASopatia que levaram à interação entre os clínicos médicos, familiares e pesquisadores. Além disso, os autores agradecem à Costello Syndrome Family Network pelo seu apoio entusiástico, assistência importância e comentários ponderados no desenvolvimento destas diretrizes. Este trabalho foi parcialmente apoiado pelo Instituto Nacional de Artrite e Doenças Musculoesqueléticas e de Pele R01AR062165 (KAR) e o Rede de Milagres das Crianças (SPS).

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum.

ORCIDA

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

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

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

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

REFERÊNCIAS

- Abe, Y., Aoki, Y., Kuriyama, S., Kawame, H., Okamoto, N., Kurosawa, K., ... Matsubara, Y. (2012). Prevalência e características clínicas da síndrome de Costello e da síndrome cardio-facio-cutânea no Japão: descobertas de uma pesquisa epidemiológica nacional. *American Journal of Medical Genetics*. Parte A, 158A(5), 1083–1094. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35292> Adams, W. (1865). Palestras sobre a patologia e tratamento da curvatura lateral e outras formas da coluna vertebral. Londres: Churchill.
- Adviento, B., Corbin, IL, Widjaja, F., Desachy, G., Enrique, N., Rosser, T., ... Weiss, LA (2014). Traços de autismo nas RASopatias. *Journal of Medical Genetics*, 51(1), 10–20. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101951>
- Alexander, S., Ramadan, D., Alkhayyat, H., Al-Sharkawi, I., Backer, KC, El-Sabban, F., & Hussain, K. (2005). Síndrome de Costello e hipoglicemia hiperinsulinêmica. *American Journal of Medical Genetics*. Parte A, 139(3), 227–230. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31011>
- Alfieri, P., Piccini, G., Caciolo, C., Perrino, F., Gambardella, ML, Mallardi, M., ... Vicari, S. (2014). Perfil comportamental em RASopatias. *American Journal of Medical Genetics*. Parte A, 164A(4), 934–942. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36374>
- Aoki, Y., Niihori, T., Kawame, H., Kurosawa, K., Ohashi, H., Tanaka, Y., ... Matsubara, Y. (2005). Mutações da linha germinativa no proto-oncogene HRAS causam síndrome de Costello. *Nature Genetics*, 37(10), 1038–1040. <https://doi.org/10.1038/ng1641>
- Assadi, FK, Scott, CI, Jr., McKay, CP, Nicholson, L., Cafone, M., Hopp, L., & Fattori, DA (1999). Hipercalcúria e urolitíase em um caso de síndrome de Costello. *Nefrologia Pediátrica*, 13(1), 57–59.
- Axelrad, ME, Glidden, R., Nicholson, L., & Gripp, KW (2004). Habilidades adaptativas, características cognitivas e comportamentais da síndrome de Costello. *Revista Americana de Genética Médica* Parte A, 128A(4), 396–400. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30140>
- Axelrad, ME, Nicholson, L., Stabley, DL, Sol-Church, K., e Gripp, KW (2007). Avaliação longitudinal das características cognitivas na síndrome de Costello. *American Journal of Medical Genetics*. Parte A, 143A(24), 3185–3193. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31968>
- Axelrad, ME, Schwartz, DD, Fehlis, J., Stabley, D., Sol-Church, K., & Gripp, KW (2009). Curso longitudinal das características cognitivas, adaptativas e comportamentais na síndrome de Costello. *American Journal of Medical Genetics*. Parte A, 149A(12), 2666–2672. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33126>
- Axelrad, ME, Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Hopkins, E., & Gripp, KW (2011). Funcionamento neurocognitivo, adaptativo e comportamental de indivíduos com síndrome de Costello: uma revisão. *American Journal of Medical Genetics*. Parte C, Seminários em Genética Médica, 157C (2), 115–122. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30299>
- Beukers, W., Hercegovac, A., & Zwarthoff, EC (2014). Mutações HRAS no câncer de bexiga em idade precoce e a possível associação com a síndrome de Costello. *European Journal of Human Genetics*, 22, 837–839.
- Bizaoui, V., Gage, J., Brar, R., Rauen, KA e Weiss, LA (2018). RASopatias estão associadas a um perfil de personalidade distinto. *American Journal of Medical Genetics*. Parte B, Neuropsychiatric Genetics, 177 (4), 434–446. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32632>
- Bowron, A., Scott, JG, Brewer, C., & Weir, P. (2005). Aumento de HVA detectado na análise de ácido orgânico em um paciente com síndrome de Costello. *Revista de Doença Metabólica Hereditária*, 28(6), 1155–1156. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0124-8>
- Bradley, DJ, Fischbach, PS, Law, IH, Serwer, GA, & Dick, M., 2º. (2001). O curso clínico da taquicardia atrial multifocal em lactentes e crianças. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(2), 401–408.
- Burkitt-Wright, EM, Bradley, L., Shorto, J., McConnell, VP, Gannon, C., Firth, HV, ... Kerr, B. (2012). Síndrome de Costello letal neonatal e mutações incomuns de deleção/inserção de dinucleotídeos em HRAS prevendo p.Gly12Val. *American Journal of Medical Genetics*. Parte A, 158A(5), 1102–1110. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35296>
- Cakir, M., Arici, C., Tacyo, S., & Karayalcin, U. (2004). Um caso de Costello com adenoma de paratireoide e hiperprolactinemia. *American Journal of Medical Genetics*. Parte A, 124A(2), 196–199. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20361>
- Calabria, AC, Gallagher, PR, Simmons, R., Blinman, T., & De León, DD (2011). Vigilância pós-operatória e detecção de hipoglicemia pós-prandial após fundoplastia em crianças. *The Journal of Pediatrics*, 159(4), 597–601.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.049>
- Calandrelli, R., D'Apolito, G., Marco, P., Zampino, G., Tartaglione, T., & Colosimo, C. (2015). Síndrome de Costello: Análise da fossa craniana posterior em crianças com apinhamento da fossa posterior. *The Neuroradiology Journal*, 28(3), 254–258. <https://doi.org/10.1177/1971400915592549>
- Cesarini, L., Alfieri, P., Pantaleoni, F., Vasta, I., Cerutti, M., Petrangeli, V., ... Zampino, G. (2009). Perfil cognitivo de transtornos associados à desregulação da cascata de sinalização RAS/MAPK. *American Journal of Medical Genetics*. Parte A, 149A(2), 140–146. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32488>
- Chiu, AT, Zhu, L., Mok, GT, Leung, GK, Chow, CB, & Chung, BH (2016). Antes e depois—Transformação nutricional do distúrbio em um caso de síndrome de Costello. *European Journal of Medical Genetics*, 59(11), 573–576. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.10.001>
- Costello, JM (1971). Uma nova síndrome. *The New Zealand Medical Journal*, 74, 397.
- Costello, JM (1977). Uma nova síndrome: subnormalidade mental e papilomas nasais. *Australian Paediatric Journal*, 13(2), 114–118.
- Costello, JM (1996). Síndrome de Costello: atualização dos casos originais e comentários. *American Journal of Medical Genetics*, 62(2), 199–201. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320620203>
- Della Marca, G., Vasta, I., Scarano, E., Rigante, M., De Feo, E., Mariotti, P., ... Zampino, G. (2006). Apneia obstrutiva do sono na síndrome de Costello. *American Journal of Medical Genetics*. Parte A, 140(3), 257–262. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31076>
- Delrue, MA, Chateil, JF, Arveiler, B., & Lacombe, D. (2003). Síndrome de Costello e anormalidades neurológicas. *American Journal of Medical Genetics*. Parte A, 123A(3), 301–305. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20330>
- Der Kaloustian, VM, Moroz, B., McIntosh, N., Watters, AK, & Blaichman, S. (1991). Síndrome de Costello. *American Journal of Medical Genetics*, 41(1), 69–73.
- Detweiler, S., Thacker, MM, Hopkins, E., Conway, L., & Gripp, KW (2013). Manifestações ortopédicas e implicações para indivíduos com síndrome de Costello. *American Journal of Medical Genetics*. Parte A, 161A(8), 1940–1949. <https://doi.org/10.1002/ajmg.di.10001>
- Di Rocco, M., & Dodero, P. (2003). Sobre “cinco pacientes adicionais com síndrome de Costello e rabdomiossarcoma: Proposta para um protocolo de triagem de tumores”. *American Journal of Medical Genetics*, 118A(2), 199.
- Dickson, PI, Briones, NY, Baylen, BG, Jonas, AJ, French, SW, & Lin, HJ (2004). Síndrome de Costello com hiperplasia de células das ilhotas pancreáticas. *American Journal of Medical Genetics*. Parte A, 130A(4), 402–405. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30288>
- Digilio, MC, Sarkozy, A., Capolino, R., Chiarini Testa, MB, Esposito, G., de Zorzi, A., ... Dallapiccola, B. (2008). Síndrome de Costello: Diagnóstico clínico no primeiro ano de vida. *Jornal Europeu de Pediatria*, 167(6), 621–628. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0558-0>
- Dileone, M., Profice, P., Pilato, F., Alfieri, P., Cesarini, L., Mercuri, E., ... Di Lazzaro, V. (2010). Plasticidade associativa cerebral humana aprimorada na síndrome de Costello. *The Journal of Physiology*, 588(Pt 18), 3445–3456. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.191072>
- Estep, AL, Tidyman, WE, Teitell, MA, Cotter, PD, e Rauen, KA (2006). Mutações HRAS na síndrome de Costello: Detecção de mutações constitucionais ativadoras no códon 12 e 13 e perda do alelo selvagem em malignidade. *American Journal of Medical Genetics*. Parte A, 140 (1), 8–16. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>
- Flores-Nava, G., Canun-Serrano, S., Moysen-Ramirez, S. G., Parraguirre-Martinez, S., & Escobedo-Chavez, E. (2000). Costello syndrome associated to a neuroblastoma. Presentation of a case. *Gaceta Médica de México*, 136(6), 605–609.

- Franceschini, P., Licata, D., Di Cara, G., Guala, A., Bianchi, M., Ingrosso, G., & Franceschini, D. (1999). Carcinoma de bexiga na síndrome de Costello: Relato de um paciente nascido de pais consanguíneos e revisão. *American Journal of Medical Genetics*, 86(2), 174–179.
- Galéra, C., Delrue, MA, Goizet, C., Etchegoyhen, K., Taupiac, E., Sigaudy, S., ... Lacombe, D. (2006). Características comportamentais e temperamentais de crianças com síndrome de Costello. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 140(9), 968–974.
- Ganz, JB, Davis, JL, Lund, EM, Goodwyn, FD e Simpson, RL (2012). Meta-análise de PECS com indivíduos com TEA: Investigação de resultados direcionados versus não direcionados, características dos participantes e fase de implementação. *Research in Developmental Disabilities*, 33 (2), 406–418. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.09.023>
- Cardiomiopatias na síndrome de Noonan e outras RASopatias. *Progress in Pediatric Cardiology*, 39(1), 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.205.01.002>
- Gersh, BJ, Maron, BJ, Bonow, RO, Dearani, JA, Fifer, MA, Link, MS, ... Força-tarefa da American College of Cardiology Foundation/American Heart Association sobre diretrizes de prática, American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons. (2011). Diretriz ACCF/AHA de 2011 para o diagnóstico e tratamento da cardiomiopatia hipertrófica: Resumo executivo: Um relatório da força-tarefa da American College of Cardiology Foundation/American Heart Association sobre diretrizes de prática. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 142(24), 2761–2796. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>
- Giannoulatou, E., McVean, G., Taylor, IB, McGowan, SJ, Maher, GJ, Iqbal, Z., ... Goriely, A. (2013). Contribuições da taxa de mutação intrínseca e seleção egoísta para níveis de mutações de novo HRAS na linha germinativa paterna. *Anais da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos da América*, 110(50), 20152–20157. <https://doi.org/10.1073/pnas.1311381110>
- Girisha, KM, Lewis, LE, Phadke, SR, & Kutsche, K. (2010). Síndrome de Costello com cutis laxa grave e mutação HRAS G12S em mosaico. *Revista Americana de Genética Médica. Parte A*, 152A(11), 2861–2864. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33687>
- Gomez-Ospina, N., Kuo, C., Ananth, AL, Myers, A., Brennan, M.-L., Stevenson, DA, ... Hudgins, L. (2016). Envolvimento do sistema respiratório na síndrome de Costello. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 170(7), 1849–1857. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37655>
- Goodwin, AF, Oberoi, S., Landan, M., Charles, C., Massie, JC, Fairley, C., ... Klein, OD (2014). Desenvolvimento craniofacial e dentário na síndrome de Costello. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 164A(6), 1425–1430. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36475>
- Goodwin, AF, Tidyman, WE, Jheon, AH, Sharir, A., Zheng, X., Charles, C., ... Klein, OD (2014). A sinalização anormal de Ras regula negativamente a formação do esmalte. *Human Molecular Genetics*, 23(3), 682–692.
- Goriely, A., & Wilkie, AOM (2012). Mutações de efeito de idade paterna e seleção espermatogônica egoísta: Causas e consequências para doenças humanas. *American Journal of Human Genetics*, 90(2), 175–200. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.12.017>
- Grant, AR, Cushman, BJ, Cavé, H., Dillon, MW, Gelb, BD, Gripp, KW, ... Zenker, M. (2018). Avaliando a associação gene-doença de 19 genes com as RASopatias usando a estrutura de curadoria de genes ClinGen. *Human Mutation*, 39, 1485–1493.
- Gregersen, N. e Viljoen, D. (2004). Síndrome de Costello com hormônio do crescimento deficiente de mona e hipoglicemia: Um novo relatório e revisão das associações endócrinas. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 129A(2), 115–171. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30189>
- Gripp, KW, Bifeld, E., Stabley, DL, Hopkins, E., Meien, S., Vinette, K., ... Rosenberer, G. (2012). Uma nova substituição de HRAS (c.266C>G; p.S89C) resultando em sinalização downstream diminuída sugere uma nova dimensão da desregulação da via RAS no desenvolvimento humano. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 158A(9), 2106–2118. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35449>
- Gripp, KW, & Demmer, LA (2013). Ceratocone na síndrome de Costello. *Revista Americana de Genética Médica. Parte A*, 161A(5), 1132–1136. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35816>
- Gripp, KW, Hopkins, E., Doyle, D., & Dobyns, WB (2010). Alta incidência de aumento cerebelar pós-natal progressivo na síndrome de Costello: crescimento excessivo do cérebro associado a mutações HRAS como a causa provável de anormalidades estruturais do cérebro e da medula espinhal. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 152A(5), 1161–1168. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33391>
- Gripp, KW, Hopkins, E., Sol-Church, K., Stabley, DL, Axelrad, ME, Doyle, D., ... Lin, AE (2011). Análise fenotípica de indivíduos com síndrome de Costello devido a HRAS p.G13C. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 155A(4), 706–716. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33884>
- Gripp, KW, Innes, AM, Axelrad, ME, Gillan, TL, Parboosingh, JS, Davies, C., ... Sol-Church, K. (2008). Síndrome de Costello associada a novas mutações germinativas do HRAS: um fenótipo atenuado? *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 146A(6), 683–690. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32227>
- Gripp, KW, Kolbe, V., Brandenstein, LI e Rosenberger, G. (2017). Fenótipo atenuado da síndrome de Costello e morte precoce em um paciente com uma mutação HRAS (c.179G>T; p.Gly60Val) afetando a dinâmica de sinalização. *Clinical Genetics*, 92(3), 332–337. <https://doi.org/10.1111/cg.12980>
- Gripp, KW, & Lin, A. (2012). Síndrome de Costello: Uma síndrome da via da proteína quinase ativada por Ras/mitôgeno (rasopatia) resultante de mutações da linha germinativa HRAS. *Genetics in Medicine*, 14(3), 285–292. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822d91f>
- Gripp, KW, & Lin, AE (2006, 1993-2018). Síndrome de Costello. Em MP Adam, HH Ardinger, RA Pagon, SE Wallace, B. L.J.H, K. Stephens, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1507/>.
- Gripp, KW, Lin, AE, Stabley, DL, Nicholson, L., Scott, CI, Jr., Doyle, D., ... Sol-Church, K. (2006). Análise de mutação HRAS na síndrome de Costello: correlação de genótipo e fenótipo. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 140(1), 1–7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31047>
- Gripp, KW, Robbins, KM, Sheffield, BS, Lee, AF, Patel, MS, Yip, S., ... Sol-Church, K. (2016). Disomia uniparental paterna 11p15.5 no nódulo pancreático de um lactente com síndrome de Costello: Mecanismo compartilhado para hipoglicemia hiperinsulinêmica em neonatos com síndrome de Costello e Beckwith-Wiedemann e perda somática de heterozigossidade na síndrome de Costello impulsionando expansão clonal. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 170(3), 559–564. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37471>
- Gripp, KW, Scott, CI, Nicholson, L., McDonald-McGinn, DM, Ozeran, JD, Jones, MC, ... Zackai, EH (2002). Cinco pacientes adicionais com síndrome de Costello e rabdomiossarcoma: Proposta para um protocolo de triagem de tumor. *American Journal of Medical Genetics*, 108(1), 80–87.
- Gripp, KW, Scott, CI, Jr., Nicholson, L., & Figueroa, TE (2000). Um segundo caso de carcinoma de bexiga em um paciente com síndrome de Costello. *Revista Americana de Genética Médica*, 90, 256–259.
- Gripp, KW, Sol-Church, K., Smpokou, P., Graham, GE, Stevenson, DA, Hanson, H., ... Rosenberger, G. (2015). Um fenótipo atenuado da síndrome de Costello em três indivíduos não relacionados com uma mutação HRAS c.179G>a (p.Gly60Asp) correlaciona-se com consequências funcionais incomuns. *American Journal of Medical Genetics Parte A*, 9, 2085–2097. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37128>
- Gripp, KW, Stabley, DL, Geller, PL, Hopkins, E., Stevenson, DA, Carey, JC, & Sol-Church, K. (2011). Confirmação molecular de HRAS p.G12S em irmãos com síndrome de Costello. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 155A(9), 2263–2268. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34150>
- Gripp, K. W., Stabley, DL, Nicholson, L., Hoffman, J. D., e Sol-Church, K. (2006). Mosaicismo somático para uma mutação HRAS causa Costello

- síndrome. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 140(20), 2163–2169. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31456> Hart, TC, Zhang, Y., Gorry, MC, Hart, PS, Cooper, M., Marazita, ML, ... Pallos, D. (2002). Uma mutação no gene SOS1 causa fibromatose gengival hereditária tipo 1. *American Journal of Human Genetics*, 70, 943–954.
- Hartung, A.-M., Swensen, J., Uriz, I., Lapin, M., Kristjansdottir, K., Peterson, USS, ... Andresen, BS (2017). A eficiência de splicing de mutações ativadoras de HRAS pode determinar o fenótipo e a frequência da síndrome de Costello no câncer. *PLoS Genetics*, 12(5), e1006039. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006039>
- Hennekam, RC (2003). Síndrome de Costello: Uma Visão Geral. *American Journal of Medical Genetics Parte C: Seminários em Genética Médica*, 117C(1), 42–48. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10019>
- Hopkins, E., Lin, AE, Krepkovich, KE, Axelrad, ME, Sol-Church, K., Stabley, DL, ... Gripp, KW (2010). Vivendo com a síndrome de Costello: problemas de qualidade de vida em indivíduos mais velhos. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 152A(1), 84–90. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33147>
- Kawame, H., Matsui, M., Kurosawa, K., Matsuo, M., Masuno, M., Ohashi, H., ... Fukushima, Y. (2003). Delineação adicional das características comportamentais e neurológicas na síndrome de Costello. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 118A(1), 8–14. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10236> Kerr, B., Delrue, MA, Sigaudy, S., Perveen, R., Marche, M., Burgelin, I., ... Black, G. (2006). Correlação genótipo-fenótipo na síndrome de Costello: análise de mutação HRAS em 43 casos. *Journal of Medical Genetics*, 43(5), 401–405. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.040352> Kerr, B., Eden, OM, Dandamudi, R., Shannon, N., Quarrell, O., Emmerson, A., ... Donnai, D. (1998). Síndrome de Costello: dois casos com rabdiossarcoma embrionário. *Journal of Medical Genetics*, 35 (12), 1036–1039.
- Kratz, CP, Rapisuwon, S., Reed, H., Hasle, H., & Rosesberg, PS (2011). Câncer em síndromes de Noonan, Costello, cardiofaciocutânea e LEOPARD. *American Journal of Medical Genetics. Parte C, Seminários em Genética Médica*, 157C(2), 83–89. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30300> Leoni, C., Onesimo, R., Giorgio, V., Diamanti, A., Giorgio, D., Martini, L., ... Zampino, G. (2016). Compreendendo a falha de crescimento na síndrome de Costello: aumento do gasto energético em repouso. *The Journal of Pediatrics*, 2016(170), 322–324. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.076> Leoni, C., Stevenson, DA, Martini, L., De Sanctis, R., Mascolo, G., Pantaleoni, F., ... Zampino, G. (2014). Diminuição da densidade mineral óssea na síndrome de Costello. *Molecular Genetics and Metabolism*, 111(1), 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.08.007>
- Levin, MD, Saitta, SC, Gripp, KW, Wenger, TL, Ganesh, J., Kalish, JM, ... Lin, AE (2018). Taquicardia atrial não reentrante ocorre independentemente de cardiomiopatia hipertópica em pacientes com RASopatia. *Revista Americana de Genética Médica Parte A*, 176(8), 1711–1722. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38854>
- Lightdale, JR, & Gremse, DA . (2013). Refluxo gastroesofágico: Orientação de manejo para o pediatra. *Pediatrics*, 131(5), e1684–e1695. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0421>. Seção sobre Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição
- Lin, AE, Alexander, ME, Colan, SD, Kerr, B., Rauen, KA, Noonan, J., ... Gripp, KW (2011). Análises clínicas, patológicas e moleculares de anormalidades cardiovasculares na síndrome de Costello: uma síndrome da via Ras/MAPK. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 155A(3), 486–507. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33857>
- Lin, AE, O'Brien, B., Demmer, LA, Almeda, KK, Blanco, CL, Glasow, PF, ... Gripp, KW (2009). Características pré-natais da síndrome de Costello: achados ultrassonográficos e taquicardia atrial. *Diagnóstico pré-natal*, 29(7), 682–690. <https://doi.org/10.1002/pd.2276> Lo, IF, Brewer, C., Shannon, N., Shorto, J., Tang, B., Black, G., ... Kerr, B. (2008). Manifestações neonatais graves da síndrome de Costello. *Revista de Genética Médica*, 45(3), 167–171. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.054411>
- Lorenz, S., Lissewski, C., Simsek-Kiper, PO, Alanay, Y., Boduroglu, K., Zenker, M., & Rosenberger, G. (2013). Análise funcional de uma duplicação (p.E63_D69dup) na região switch II do HRAS: Novos aspectos da patogênese molecular subjacente à síndrome de Costello. *Human Molecular Genetics*, 22(8), 1643–1653. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt014> Lorenz, S., Petersen, C., Kordaš, U., Seidel, H., Zenker, M., & Kutsche, K. (2012). Dois casos com curso letal grave de síndrome de Costello associados a HRAS p.G12C e p.G12D. *European Journal of Medical Genetics*, 55(11), 615–619. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.07.007>
- Martin, RA, & Jones, KL (1991). Delineamento da síndrome de Costello. *American Journal of Medical Genetics*, 41(3), 346–349. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320410316> Morice-Picard, F., Ezzedine, K., Delrue, MA, Arveiler, B., Fergelot, P., Taïeb, A., ... Boralevi, F. (2013). Manifestações cutâneas em Costello e síndrome cardiofaciocutânea: Relato de 18 casos e revisão da literatura. *Dermatologia Pediátrica*, 30(6), 665–673. <https://doi.org/10.1111/pde.12171>
- Moroni, I., Bedeschi, F., Luksch, R., Casanova, M., D'Incerti, L., Uziel, G., & Selicorni, A. (2000). Síndrome de Costello: uma síndrome predisponente ao câncer? *Dismorfologia Clínica*, 9(4), 265–268.
- Myers, A., Bernstein, JA, Brennan, ML, Curry, C., Esplin, ED, Fisher, J., ... Hudgins, L. (2014). Características perinatais das RASopatias: síndrome de Noonan, síndrome cardiofaciocutânea e síndrome de Costello. *Revista Americana de Genética Médica. Parte A*, 164A(11), 2814–2821. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36737>
- Narrod, SA, Stiller, C. e Lenoir, GM (1991). Uma estimativa da herança fração de câncer infantil. *British Journal of Cancer*, 63, 993–999.
- Paquin, A., Hordo, C., Kaplan, DR, & Miller, FD (2009). Os alelos H-Ras da síndrome de Costello regulam o desenvolvimento cortical. *Developmental Biology*, 330(2), 440–451. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2009.04.010> Piccione, M., Piro, E., Pomponi, MG, Matina, F., Pietrobono, R., Candela, E., ... Corsello, G. (2009). Um bebê prematuro com síndrome de Costello devido a uma mutação rara G13C HRAS. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 149A(3), 487–489. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32674>
- Pierpont, ME, Richards, M., Engel, WK, Mendelsohn, NJ, & Summers, CG (2017). Distrofia retiniana em dois meninos com síndrome de Costello devido à mutação HRAS p.Gly13Cys. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 173(5), 1342–1347. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38110> Quezada, E., & Gripp, KW (2007). Síndrome de Costello e distúrbios relacionados. *Current Opinion in Pediatrics*, 19(6), 636–644. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f161dc>
- Rauen, KA (2007). HRAS e a síndrome de Costello. *Genética Clínica*, 71 (2), 101–108. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00743.x> Rauen, KA (2013). As RASopatias. *Revisão Anual de Genômica e Genética Humana*, 14, 355–369. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153523>
- Reinker, KA, Stevenson, DA, & Tsung, A. (2011). Condições ortopédicas em distúrbios relacionados a Ras/MAPK. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 31(5), 599–605. <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e318220396e> Robbins, KM, Stabley, DL, Holbrook, J., Sahraoui, R., Sadreameli, A., Conard, K., ... Sol-Church, K. (2016). Disomia uniparental paterna com perda segmentar da heterozigidade do cromossomo 11 são características marcantes do rabdiossarcoma embrionário síndrômico e esporádico. *American Journal of Medical Genetics Parte A*, 170, 3197–3206.
- Salerno, JC, Kertesz, NJ, Friedman, RA, & Fenrich, AL (2004). Curso clínico da taquicardia ectópica atrial é dependente da idade: Resultados e tratamento em crianças <3 ou > 3 anos de idade. *Journal of the*

- Colégio Americano de Cardiologia, 43(3), 438–444. <https://doi.org/10.1016/j.jack.2003.09.031>
- Sammon, MR, Doyle, D., Hopkins, E., Sol-Church, K., Stabley, DL, McGready, J., ... Gripp, KW (2012). Gráficos de crescimento normativos para indivíduos com síndrome de Costello. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 158A(11), 2692–2699. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35534> Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Highley, EJ, Stabley, DL, Sol-Church, K., Gripp, KW, & Axelrad, ME (2017). Diferenças relacionadas à idade na prevalência de sintomas de transtorno do espectro autista em crianças e adolescentes com síndrome de Costello. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 173(5), 1294–1300. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38174>
- Schwartz, DD, Katzenstein, JM, Hopkins, E., Stabley, DL, Sol-Church, K., Gripp, KW, & Axelrad, ME (2013). Funcionamento da memória verbal em adolescentes e adultos jovens com síndrome de Costello: Evidências de preservação relativa na memória de reconhecimento. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 161A(9), 2258–2265. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36078> Shankar SP, Rauen KA. (2009). Uma mutação recorrente G12S em HRAS causa fenótipo ocular variável na síndrome de Costello; (252/F PB#40) apresentado na The American Society of Human Genetics, Honolulu, HI, 23 de outubro de 2009.
- Sheffield, BS, Yip, S., Ruchelli, ED, Dunham, CP, Sherwin, E., Brooks, PA, ... Lee, A. (2015). Cardiomiopatia hipertrófica congênita fatal e um nódulo pancreático morfológicamente idêntico à lesão focal de hiperinsulinismo congênito em uma criança com síndrome de Costello. *Relato de caso e revisão da literatura. Patologia Pediátrica e do Desenvolvimento*, 18(3), 237–244. <https://doi.org/10.2350/14-07-1525-CR.1>
- Siegel, DH, Mann, JA, Krol, AL, & Rauen, KA (2012). Fenótipo dermatológico na síndrome de Costello: Consequências da desregulação de Ras no desenvolvimento. *British Journal of Dermatology*, 166(3), 601–607. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10744.x>
- Sigaudy, S., Vitto, G., David, A., Vigeron, J., Lacombe, D., Moncla, A., ... Philip, N. (2000). Síndrome de Costello: Relato de seis pacientes, incluindo um com rhabdomyosarcoma embrionário. *European Journal of Pediatrics*, 159(3), 139–142.
- Smith, LP, Podraza, J., & Proud, VK (2009). Polidramnio, excesso fetal crescimento e macrocefalia: achados ultrassonográficos pré-natais da síndrome de Costello. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 149A(4), 779–784. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32778>
- Sol-Church, K., & Gripp, KW (2009). Em M. Zenker (Ed.), *Síndrome de Noonan e distúrbios relacionados - uma questão de sinalização Ras desregulada*. Basel, Suíça: Karger.
- Sol-Church, K., Stabley, DL, Demmer, LA, Agbulos, A., Lin, AE, Smoot, L., ... Gripp, KW (2009). Transmissão de homem para homem da síndrome de Costello: mutação da linha germinativa G12S HRAS herdada de um pai com mosaicismos somáticos. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 149A(3), 315–321. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32639> Sol-Church, K., Stabley, DL, Nicholson, L., Gonzalez, IL, & Gripp, KW (2006). Viés paterno na origem parental de mutações HRAS na síndrome de Costello. *Human Mutation*, 27(8), 736–741. <https://doi.org/10.1002/humu.20381>
- Sriboonnark, L., Aurora, H., Falto-Aizpurua, L., Choudhary, S., & Connelly, EA (2015). Síndrome de Costello com acne nodulocística grave: melhora significativa inesperada da acantose nigricans após tratamento com isotretinoína oral. *Case Reports in Pediatrics*, 2015, 934864–934865. <https://doi.org/10.1155/2015/934865> Stein, RI, Legault, L., Daneman, D., Weksberg, R., & Hamilton, J. (2004). Deficiência de hormônio do crescimento na síndrome de Costello. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 129A(2), 166–170. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30187>
- Stevenson, DA, Allen, S., Tidyman, WE, Carey, JC, Viskochil, DH, Stevens, A., ... Rauen, KA (2012). Fraqueza muscular periférica em RASopatias. *Músculo e Nervo*, 46(3), 394–399. <https://doi.org/10.1002/mus.23324>
- Stevenson, DA, Schwarz, EL, Carey, JC, Viskochil, DH, Hanson, H., Bauer, S., ... Pasquali, M. (2011). Reabsorção óssea em síndromes da via Ras/MAPK. *Clinical Genetics*, 80(6), 566–573. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01619.x>
- Stevenson, DA, & Yang, FC (2011). O fenótipo musculoesquelético das RASopatias. *American Journal of Medical Genetics Parte C*, 157C(2), 90–103. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30296>
- Suri, M., & Garrett, C. (1998). Síndrome de Costello com neuroma acústico e catarata. O locus de Costello está ligado à neurofibromatose tipo 2 em 22q? *Dismorfologia Clínica*, 7(2), 149–151.
- Takahashi, M., & Ohashi, H. (2013). Malformações craniofaciais e dentárias na síndrome de Costello: Uma avaliação detalhada usando tomografia computadorizada de fileiras de múltiplos detectores. *Anomalias congênitas (Kyoto)*, 53(2), 67–72. <https://doi.org/10.1111/cga.12004>
- Thornton, PS, Stanley, CA, De Leon, DD, Harris, D., Haymond, MW, Hussain, K., ... Pediatric Endocrine Society. (2015). Recomendações da Pediatric Endocrine Society para avaliação e tratamento de hipoglicemia persistente em neonatos, bebês e crianças. *The Journal of Pediatrics*, 167(2), 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>
- Tidyman, WE, Lee, HS, & Rauen, KA (2011). Patologia do músculo esquelético em Costello e síndrome cardio-facio-cutânea: consequências do desenvolvimento da ativação da linha germinativa Ras/MAPK na miogênese. *American Journal of Medical Genetics. Parte C, Seminars in Medical Genetics*, 157C(2), 104–114. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30298> Tidyman, WE, & Rauen, KA (2016a). Expansão das RASopatias. Relatórios atuais de medicina genética, 4(3), 57–64.
- Tidyman, WE, & Rauen, KA (2016b). Patogenética das RASopatias. *Genética Molecular Humana*, 25, R123–R132.
- Urakami, S., Igawa, M., Shiina, H., Shigeno, K., Kikuno, N., & Yoshino, T. (2002). Carcinoma de células transitórias recorrente em uma criança com a síndrome de Costello. *The Journal of Urology*, 168(3), 1133–1134.
- Van den Bosch, T., Van Schoubroeck, D., Fryns, JP, Naulaers, G., Inion, AM, & Devriendt, K. (2002). Achados pré-natais em uma gravidez de gêmeos monozigóticos com síndrome de Costello. *Diagnóstico pré-natal*, 22(5), 415–417. <https://doi.org/10.1002/pd.333>
- van der Burg, I., Kupsky, W., Stassou, S., Nadroo, A., Barroso, C., Diem, A., ... Zenker, M. (2007). Miopatia causada por mutações da linha germinativa HRAS: implicações para diferenciação miogênica perturbada na presença de ativação constitutiva de HRas. *Journal of Medical Genetics*, 44(7), 459–462. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.049270>
- van Steensel, MA, Vreeburg, M., Peels, C., van Ravenswaaij-Arts, CM, Bijlsma, E., Schrander-Stumpel, CT, & van Geel, M. (2006). Mutação HRAS G12S recorrente em pacientes holandeses com síndrome de Costello. *Dermatologia Experimental*, 15(9), 731–734. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2006.0047.x>
- Villani, A., Greer, MC, Kaslish, JM, Nakagawara, A., Nathanson, KL, Pajitler, KW, ... Kratz, CP (2017). Recomendações para vigilância do câncer em indivíduos com RASopatias e outras condições genéticas raras com risco aumentado de câncer. *Pesquisa Clínica do Câncer*, 23(12), e83–e90. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0631>
- Weaver, KN, Wang, D., Cnota, J., Gardner, N., Stabley, D., Sol-Church, K., ... Hopkin, RJ (2014). Síndrome de Costello letal precoce devido à rara doença vascular pulmonar associada à substituição da base tandem HRAS (c.35_36GC>AA; p.G12E). *Patologia Pediátrica e do Desenvolvimento*, 17(6), 421–430. <https://doi.org/10.2350/14-05-1488-OA.1>
- White, SM, Graham, JM, Jr., Kerr, B., Gripp, K., Weksberg, R., Cytrynbaum, C., ... Bankier, A. (2005). O fenótipo adulto na síndrome de Costello. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 136(2), 128–135. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30747>
- Xu, F., Wang, HJ, Lin, ZM, & Yu, B. (2015). Mutação de duplicação recorrente em HRAS causando síndrome de Costello leve em um paciente chinês.

- Dermatologia Clínica e Experimental, 40(4), 404–407. <https://doi.org/10.1111/ced.12571> Yassir, W.,
- Grottkau, BE, & Goldberg, MJ (2003). Síndrome de Costello: manifestações ortopédicas e saúde funcional. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 23(1), 94–98.
- Young, O., Perati, S., Weiss, LA, & Rauen, KA (2018). Idade e sintomas de TEA na síndrome de Costello. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 176(4), 1027–1028. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38641> Zampino, G., Mastroiacovo, P., Ricci, R., Zollini, M., Segni, G., Martini-Neri, ME, & Neri, G. (1993). Síndrome de Costello: delineamento clínico adicional, definição genética de história natural e nosologia. *American Journal of Medical Genetics*, 47(2), 176–183. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320470210>
- Zampino, G., Pantaleoni, F., Carta, C., Cobellis, G., Vasta, I., Neri, C., ... Tartaglia, M. (2007). Diversidade, origem da linha germinativa parental e espectro fenotípico de alterações de novo do HRAS missense na síndrome de Costello. *Mutação Humana*, 28(3), 265–272. <https://doi.org/10.1002/humu.20431>

Como citar este artigo: Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, et al. Síndrome de Costello: Fenótipo clínico, genótipo e diretrizes de gestão. *Am J Med Genet Parte A*. 2019;1–20. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61270>