

## Sindrome di Costello: fenotipo clinico, genotipo e linee guida per la gestione

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

<sup>1</sup> Divisione di genetica medica, Dipartimento di pediatria, Al duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware

<sup>2</sup> Istituto Ferré, Binghamton, New York, New York

<sup>3</sup> Sezione di psicologia, Dipartimento di pediatria, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

<sup>4</sup> Sezione di Cardiologia, Dipartimento di Pediatria, Facoltà di Medicina dell'Università del Colorado, Aurora, Colorado

<sup>5</sup> Divisione di Pneumologia, Dipartimento di Pediatria, Al duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware

<sup>6</sup> Divisione di genetica medica, Seattle Children's Hospital, Seattle, Washington

<sup>7</sup> Divisione di Endocrinologia, Al duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware

<sup>8</sup> Manchester Center for Genomic Medicine, Università di Manchester, Manchester, Regno Unito

<sup>9</sup> Unità di genetica medica, Dipartimento di pediatria, MassGeneral Hospital for Children, Boston, Massachusetts

<sup>10</sup> Divisione di Pediatria, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, Paesi Bassi

<sup>11</sup> Dipartimento di Dermatologia, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

<sup>12</sup> Divisione di Medicina Genomica, Dipartimento di Pediatria, Università della California Davis, Sacramento, California

<sup>13</sup> Divisione di genetica medica, Dipartimento di pediatria, Università di Stanford, Palo Alto, California

<sup>14</sup> Dipartimento di chirurgia ortopedica, Nemours-Alfred I. duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware

<sup>15</sup> Divisione di genetica umana, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

<sup>16</sup> Victorian Clinical Genetics Services, Royal Children's Hospital, Victoria, Australia

### Corrispondenza

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

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

### Informazioni sul finanziamento

Childrens Miracle Network; Istituto nazionale per l'artrite e l'apparato muscoloscheletrico e cutaneo

Malattie, Numero di sovvenzione/assegnazione: R01AR062165

### Astratto

La sindrome di Costello (CS) è una RASopatia causata dall'attivazione di mutazioni germinali in HRAS. A causa dell'espressione genica ubiquitaria HRAS, la CS colpisce più sistemi di organi. e gli individui sono predisposti al cancro. Gli individui con CS possono avere dis-caratteristiche craniofacciali distintive, anomalie cardiache, crescita e sviluppo ritardi, nonché problemi dermatologici, ortopedici, oculari e neurologici; tuttavia, esiste una sovrapposizione considerevole con altre RASopatie. Valutazione medica richiede una comprensione del fenotipo multiforme. I subspecialisti possono hanno un'esperienza limitata nell'assistenza a questi individui a causa della rarità di CS. Inoltre, la presentazione fenotipica può variare a seconda del sottostante genotipo. Queste linee guida sono state sviluppate da un team interdisciplinare di esperti al fine di incoraggiare pratiche di assistenza sanitaria tempestive e fornire assistenza medica linee guida di gestione per il fornitore di cure primarie e specialistiche, nonché per le famiglie e gli individui interessati nel corso della loro vita. Queste linee guida sono

si basano sul parere di esperti e non rappresentano linee guida basate sull'evidenza a causa di la mancanza di dati su questa rara condizione.

#### PAROLE CHIAVE

Sindrome di Costello, mutazione HRAS, linee guida di gestione, RAS/MAPK, RASopatia

## 1 | INTRODUZIONE

Una sindrome neuroevolutiva apparentemente nuova che presenta caratteristiche distintive caratteristiche craniofacciali, elevato peso alla nascita con conseguente incapacità di prosperare e anomalie ectodermiche tra cui il papilloma nasale erano segnalata in due bambini non imparentati nel 1971 e nel 1977 (Costello, 1971; Costello, 1977). L'eponimo, sindrome di Costello (CS; MIM 214080), è stato applicato dopo che un terzo paziente con caratteristiche cliniche coerenti è stato hanno notato di avere un fenotipo simile (Der Kaloustian, Moroz, McIntosh, Watters, & Blaichman, 1991). La prevalenza è stimata in ~1/300.000 nati vivi (Abe et al., 2012; Goriely & Wilkie, 2012).

La CS è una delle RASopatie, un gruppo di malattie genetiche mediche sindromi causate da mutazioni genetiche della linea germinale nei componenti e regolatori del percorso RAS/proteina chinasi attivata da mitogeni (MAPK) (Rauen, 2013; Tidyman & Rauen, 2016a). Il percorso RAS/MAPK

il modo è un percorso di trasduzione del segnale ben studiato con la proteina RAS essendo una piccola guanosina trifosfato idrolasi, o GTPasi, che agisce come un hub di segnalazione on-off all'interno della cellula. Le proteine RAS sono costituite da una grande famiglia una serie di GTPasi di cui KRAS, NRAS e HRAS sono le più com- generalmente studiati perché sono frequentemente mutati nel cancro. Il RAS la proteina ha numerosi effettori del percorso a valle di cui il Il pathway MAPK è il più studiato a causa del suo ruolo nella tumorigenesi. Il percorso RAS/MAPK ha funzioni cellulari essenziali tra cui il ciclo cellulare progressione, differenziazione, trascrizione, proliferazione, apoptosi e motilità. A causa dell'importante natura del RAS nella funzione cellulare, perturbare il percorso durante lo sviluppo ha conseguenze multisistemiche sequenze (Rauen, 2007). Le RASopatie hanno una disregolazione di questo percorso derivata dalla linea germinale e includono la neurofibromatosi di tipo 1 (NF1), Sindrome di Noonan (NS), sindrome di Noonan con lentiggini multiple (NSML, precedentemente chiamata sindrome di LEOPARD), sindrome di Noonan con capelli anagen lassi (NS-LAH), sindrome cardio-facio-cutanea (CFC), sindrome malformazione capillare-malformazione artero-venosa (CM-AVM), sindrome di Legius e disabilità intellettiva correlata a SYNGAP1 (Tidyman & Rauen, 2016b). Sebbene individualmente ogni sindrome possa essere rare, insieme le RASopatie rappresentano un gruppo comune di neuro-sindromi evolutive che colpiscono più di 1 individuo su 1.000.

La CS colpisce più sistemi di organi e mostra una sovrapposizione fenotipica con altre RASopatie. Per queste ragioni, un panel internazionale di CS esperti sono stati convocati per creare linee guida di gestione per l'assistenza sanitaria professionisti. L'obiettivo generale di queste linee guida è quello di assistere in la diagnosi clinica e molecolare, nonché la gestione medica degli individui CS durante tutto il loro ciclo di vita fornendo le informazioni più attuali noleggiare informazioni mediche e scientifiche per famiglie e medici fornitori. Queste linee guida sono state sviluppate sulla base di opinioni di esperti e non

non rappresentano linee guida basate sull'evidenza a causa della mancanza di dati a riguardo condizione rara.

## 2 | GENETICA MOLECOLARE

La sindrome di Costello è causata da una specifica mutazione eterozigote attivante. zioni in HRAS, un gene altamente conservato situato su 11p15.5 e codificante l'omologo dell'oncogene virale del sarcoma del ratto Harvey, HRAS (Aoki et al., 2005). Mentre le mutazioni HRAS acquisite somaticamente sono associate a tumori sporadici, la CS è in genere il risultato di eterozigoti, de novo mutazioni germinali in HRAS (Estep, Tidyman, Teitell, Cotter e Rauen, 2006; Gripp et al., 2006; Kerr et al., 2006; van Steensel et al., 2006).

Le mutazioni HRAS associate alla CS determinano un guadagno di funzione, che provoca l'attivazione costitutiva della proteina RAS (Aoki et al., 2005) o disregolazione più complessa (Gripp et al., 2015; Gripp, Kolbe, Brandenstein e Rosenberger, 2017) del percorso RAS/MAPK.

La maggior parte delle mutazioni HRAS sono di origine paterna e associate all'età paterna avanzata (Aoki et al., 2005; Estep et al., 2006; Giannoulatou et al., 2013; Sol-Church, Stabley, Nicholson, Gonzalez e Gripp, 2006; Zampino et al., 2007). L'identificazione di un noto CS-associato La mutazione germinale HRAS conferma la diagnosi di CS e può chiarire la diagnosi in individui il cui fenotipo si sovrappone ad altri RASopatie. Per le nuove varianti, è necessaria un'attenta revisione e convalida. sary (Grant et al., 2018). La conferma molecolare della diagnosi clinica aiuta a chiarire i rischi in base alle correlazioni genotipo-fenotipo (Tabella 1). Ciò implica che gli adulti diagnosticati clinicamente con CS prima della l'identificazione delle mutazioni HRAS causali dovrebbe ora essere testata. Fallimento per identificare una mutazione HRAS è più comunemente dovuto all'individuo essere affetti da una sindrome diversa, in genere un'altra RASopatia (Tabella 2). Tuttavia, il mosaicismo somatico dovrebbe essere preso in considerazione nei singoli soggetti con caratteristiche cliniche compatibili con CS o individui con una forma più lieve presentazione di caratteristiche fenotipiche che coinvolgono solo sistemi di organi limitati (Gripp et al., 2017; Gripp, Stabley, Nicholson, Hoffman e Sol-Church, 2006; Sol-Church et al., 2009). Dato che la maggior parte degli individui con I CS hanno una mutazione de novo, il rischio per i fratelli è basso; tuttavia, i soggetti affetti sono stati segnalati fratelli (Gripp et al., 2011) e mosaicismo gonadico in in una famiglia è stata confermata la presenza di un genitore (Gripp, Stabley et al., 2011).

## 3 | MUTAZIONI E GENOTIPO–CORRELAZIONI FENOTIPICHE

Sebbene i dati siano limitati data la rarità della CS, alcuni genotipi sono state riportate correlazioni fenotipiche (Tabella 3). Oltre il 95%

TABELLA 1 Raccomandazioni per la gestione della sindrome di Costello

Specializzazione clinica	Raccomandazioni
Genetica molecolare	<p>A rischio di: tutti gli individui sospettati o noti di avere la sindrome di Costello devono sottoporsi a una valutazione medica approfondita genetica</p> <p>Alla diagnosi: •</p> <p>Consulenza genetica con esame fisico completo e revisione della situazione prenatale, postnatale, dello sviluppo e della famiglia storia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il test genetico coordinato da un genetista professionista è importante per confermare la diagnosi <ul style="list-style-type: none"> <li>Sequenziamento HRAS o pannello di mutazioni comuni seguito da analisi completa se il pannello comune è negativo</li> <li>Pannello RASopatie multigeniche se la diagnosi non è chiara o il test HRAS è negativo</li> <li>Ulteriori test possono essere presi in considerazione dai professionisti della genetica medica, tra cui il microarray cromosomico e il test dell'esoma</li> </ul> </li> <li>• Il test parentale dovrebbe essere preso in considerazione quando viene rilevata una variante di significato incerto o quando vengono rilevati sintomi parentali. notato</li> <li>• Per i test prenatali dovuti ai risultati degli ultrasuoni, considerare il pannello RASopathies come test di primo livello data la sovrapposizione dei sintomi e le limitazioni della valutazione fenotipica tramite ultrasuoni • I test molecolari devono essere eseguiti negli adulti con una diagnosi clinica di sindrome di Costello per confermare la diagnosi e chiarire i rischi di sintomi specifici</li> </ul> <p>Gestione continua: • Follow-up annuale con genetica medica per una valutazione continua della salute e indirizzamenti, se necessario, per cure di sottospecialità</p>
Cardiologia	<p>A rischio di: stenosi della valvola polmonare, cardiomiopatia ipertrofica (HCM), aritmia, difetti del setto, dilatazione aortica</p> <p>Alla diagnosi: •</p> <p>Consulenza con cardiologo pediatrico • Ecocardiogramma (eco), elettrocardiogramma (ECG), Holter monitor</p> <p>Gestione continua: • Malattia cardiaca nota:</p> <p>Follow-up cardiologico basato sul tipo e sulla gravità della malattia; assistenza personalizzata per la gestione medica, l'intervento o la correzione chirurgica/palliazione Per HCM apparentemente risolta, mantenere la sorveglianza per recidiva o rimodellamento • Per altre malattie cardiovascolari apparentemente risolte (ad es. aritmia, stenosi della valvola polmonare) mantenere la sorveglianza per adolescenti o adulto senza malattia cardiaca nota</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nessuna malattia cardiaca nota: <ul style="list-style-type: none"> <li>Età 0–2: Valutazione frequente (3–6 mesi) da parte di un cardiologo pediatrico con ECG, eco ogni 6 mesi Holter per tachicardia o ritmo irregolare</li> <li>Età 2–20: valutazione cardiologica ogni 2–3 anni con eco ed ECG, Holter in caso di dubbi sulla tachicardia, screening lipidico a digiuno di base tra i 9 e gli 11 anni, valutazione della pressione sanguigna con visite di controllo di routine</li> <li>Età adulta (&gt;20 anni): valutazione cardiologica con ecografia ed ECG ogni 1-2 anni, pannello lipidico ogni 3-5 anni, valutazione della pressione sanguigna con visite di controllo di routine, considerare angiografia coronarica con tomografia computerizzata (CTA) per la rilevazione precoce della malattia coronarica, prendere in considerazione la CTA o l'angiografia a risonanza magnetica se l'ecocardiogramma suggerisce una dilatazione aortica</li> </ul> </li> </ul>
Neurologia	<p>A rischio di: macrocefalia, idrocefalo, malformazione di Chiari I, siringomielia, midollo ancorato, convulsioni</p> <p>Alla diagnosi: •</p> <p>Invio a un neurologo con risonanza magnetica cerebrale; ripetere entro i primi 2 anni di vita, ~1 anno dopo • Risonanza magnetica della colonna vertebrale inferiore per midollo ancorato (con un'immagine dell'intera colonna vertebrale per un conteggio accurato dei corpi vertebrali), una volta a diagnosi o entro 1 anno di età</p> <p>Gestione continua: • Esami clinici seriali con particolare attenzione alla deambulazione, alla deambulazione sulle punte, ai riflessi tendinei, all'incontinenza e ad altri segni di malattia progressiva del midollo dovuta a siringhe o midollo ancorato</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ripetere gli studi di imaging secondo necessità</li> </ul>
Funzione neurocognitiva/psicologica	<p>A rischio di: disabilità intellettiva, disturbi del linguaggio e della parola, disturbi ortopedici, ritardo/carenza di capacità fine e abilità grosso-motorie, funzionamento adattivo compromesso</p> <p>Alla diagnosi: •</p> <p>Invio ai servizi per la prima infanzia • Valutazione completa del linguaggio e della parola, comprese le capacità orali e motorie; terapia come indicato • Considerare l'insegnamento del linguaggio dei segni per deficit del linguaggio/della parola e oro-motori • Valutazione per la comunicazione aumentativa o assistita, con genitori/tutori formati • Valutazione della terapia occupazionale e della terapia fisica • Screening per il disturbo dello spettro autistico • Per problemi comportamentali: invio a uno psicologo infantile per la valutazione; terapia di analisi comportamentale applicata (ABA) come indicato</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutare e affrontare il possibile stress genitoriale; individuare i sintomi depressivi dei genitori; fare riferimento allo psicologo se necessario</li> </ul>

(Continua)

TABELLA 1 (Continua)

Specializzazione clinica	Raccomandazioni
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incoraggiare le interazioni reciproche genitore-figlio ("servire e restituire") • Consigliare i genitori sulle risorse federali, statali e/o locali per i bambini con ritardi nello sviluppo/disabilità intellettiva</li> <li>Gestione continua: •</li> <li>Intervento continuo e rivalutazione periodica da parte di logopedisti, terapia occupazionale e fisioterapia professionisti</li> <li>• Valutazione neuropsicologica all'età di 4 anni o all'ingresso a scuola, con rivalutazione prima di transizioni importanti • Sviluppo di un piano educativo individualizzato (PEI) all'ingresso a scuola, per una programmazione scolastica appropriata (includere possibili abilità di vita e/o istruzione di istruzione speciale); anno scolastico prolungato; istruzione fino all'età di 21 anni, se appropriato</li> <li>• Fornitura di servizi correlati a scuola, tra cui: logopedia, terapia occupazionale/fisioterapia, servizi di orientamento e mobilità, tecnologia assistiva o aumentativa • Se emergono</li> <li>problemi comportamentali a scuola, la scuola dovrebbe completare un'analisi comportamentale funzionale (FBA) per informare un comportamento piano di intervento (BIP) •</li> <li>Pianificazione della transizione post-liceale • Per</li> <li>problemi comportamentali: invio a uno psicologo infantile per la valutazione; terapia ABA; formazione alla gestione dei genitori (PMT) • Per problemi socio-emotivi: invio a uno psicologo infantile per la valutazione, con particolare attenzione all'ansia, in particolare</li> <li>all'ingresso a scuola; terapia comportamentale familiare/terapia dell'esposizione; PMT</li> </ul>
Endocrinologia	<p>A rischio di: ritardo della crescita, bassa statura, deficit dell'ormone della crescita, ipoglicemia, pubertà ritardata o precoce</p> <p>Alla diagnosi: •</p> <p>Rivolgersi all'endocrinologo</p> <p>Come neonato se l'ipoglicemia è un problema</p> <p>Tra i 2 e i 3 anni per il monitoraggio della crescita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ottenere TSH, T4 libero, IGF-1 e IGF BP3 per lo screening della tiroide e della carenza di GH • Valutazione nutrizionale inclusa la concentrazione di 25-idrossivitamina D e misurazioni della crescita</li> </ul> <p>Gestione continua: •</p> <p>Monitorare la crescita e fare riferimento all'endocrinologo per un'accelerazione o decelerazione significativa della velocità di crescita • Studi di stimolazione dell'ormone della crescita da prendere in considerazione e diretti dall'endocrinologo in tutti i pazienti •</p> <p>Monitorare i segni di pubertà precoce o ritardata • Sostituzione di</p> <p>vitamina D3 600-1.000 unità per i pazienti con carenza di vitamina D (25 OH Vit D &lt;20 pg/mL)</p>
Gastroenterologia	<p>A rischio di: mancato sviluppo dovuto a difficoltà di alimentazione e/o deglutizione, stenosi pilorica, reflusso gastroesofageo e aumento del metabolismo a riposo, stitichezza</p> <p>Alla diagnosi: •</p> <p>Misurazioni della crescita (utilizzando grafici di crescita specifici della sindrome e grafici generali di peso vs lunghezza per rilevare il fallimento prosperare)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rivolgersi a un gastroenterologo per difficoltà di alimentazione, reflusso gastroesofageo, ritardo della crescita, vomito e stitichezza • Valutazione nutrizionale da parte di un dietologo • Per difficoltà di</li> </ul> <p>alimentazione: rivolgersi a un</p> <p>nutrizionista per la terapia</p> <p>alimentare Rivolgersi a uno specialista otorinolaringoiatra per la valutazione delle difficoltà di suzione e deglutizione, prendere in considerazione studi sulla deglutizione e FEES (endoscopia flessibile) e valutare il rischio di complicazioni respiratorie (ad esempio, polmonite da aspirazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutare il reflusso gastroesofageo come raccomandato dal gastroenterologo • Se è presente reflusso gastroesofageo: prendere in considerazione misure</li> </ul> <p>conservative come aggiustamenti dietetici Prendere in considerazione il</p> <p>trattamento con inibitore della pompa protonica o farmaco procinetico Prendere in</p> <p>considerazione l'alimentazione tramite sondino nasogastrico o</p> <p>gastrostomico Prendere in considerazione la</p> <p>funduplicatio o la digiunostomia • Valutare la stenosi pilorica per vomito all'età di 2-4</p> <p>mesi Gestione continua: •</p> <p>Follow-up regolare per valutare crescita, peso e nutrizione • Valutazione e</p> <p>trattamento da parte di un dietologo per ritardo di crescita o difficoltà di alimentazione • Terapia alimentare per</p> <p>difficoltà di alimentazione persistenti per stimolare l'alimentazione orale • Valutare il reflusso</p> <p>gastroesofageo a esordio tardivo • Prendere in considerazione le</p> <p>complicazioni neurologiche (ad esempio, malformazione di Chiari) con vomito progressivo</p>
Respiratorio/ Otorinolaringoiatria	<p>A rischio di: anomalie strutturali delle vie aeree superiori e inferiori, infezioni frequenti, apnea centrale e ostruttiva, cardiopolmonare malattia</p> <p>Alla diagnosi: •</p> <p>Valutazione dei problemi comuni delle vie aeree.</p> <p>Gestione continua: •</p> <p>Valutazione e trattamento secondo necessità</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio del sonno in soggetti anziani con sintomi suggestivi di apnea ostruttiva</li> </ul>

(Continua)

TABELLA 1 (Continua)

Specializzazione clinica	Raccomandazioni
Dentale	<p>A rischio di: eruzione dentale ritardata, malocclusione, morso crociato, bruxismo ed erosione dello smalto</p> <p>Alla diagnosi: •</p> <p>Una valutazione dentale approfondita con un dentista pediatrico o generale</p> <p>Gestione continua: • Igiene dentale regolare appropriata • Considerare l'aggiunta di fluoro per ridurre la carie</p> <p>• Cure restaurative</p> <p>• Trattamento ortodontico secondo necessità</p> <p>• Un parodonti personalizzato può essere preso in considerazione per trattare il bruxismo</p>
Muscoloscheletrico	<p>A rischio di: astragalo verticale, petto, displasia/sublussazione dell'anca, tendini del tallone tesi, contratture della spalla e del gomito, deviazione ulnare dei polsi, scoliosi, osteopenia/osteoporosi e debolezza</p> <p>Alla diagnosi: • Invio a un ortopedico pediatrico • Invio a un fisioterapista</p> <p>Gestione continua: • Monitorare la scoliosi utilizzando il test di flessione in avanti di Adam almeno una volta all'anno • Radiografie in base ai riscontri clinici (ad esempio, sintomi riguardanti la scoliosi, l'astragalo verticale, la displasia dell'anca) • Trattamenti standard da parte di ortopedici/fisioterapisti in base ai riscontri clinici (ad esempio, tutori, interventi chirurgici, ortesi) • Incoraggiare l'allenamento della forza e l'attività fisica • Assorbimetria a raggi X a doppia energia in individui con anamnesi di frattura • Risonanza magnetica dell'intera colonna vertebrale per scoliosi rapidamente progressiva, nuova insorgenza di deformità del piede o prima di intervento chirurgico spinale</p>
Genitourinario	<p>A rischio di: criptorchidismo o anomalie labiali, malformazione renale, reflusso vescico-ureterale, ernia inguinale, cellule di transizione carcinoma della vescica che inizia nell'adolescenza</p> <p>Alla diagnosi: •</p> <p>Esame fisico dettagliato • Ecografia renale</p> <p>Gestione continua: • Invio all'urologia e follow-up con l'urologia, se necessario • A partire dall'età di 10 anni, analisi annuale delle urine per ematuria associata al cancro alla vescica</p>
Oftalmologia	<p>A rischio di: ambliopia, ptosi, nistagmo, errore refrattivo, strabismo, ipoplasia del nervo ottico, atrofia ottica, deficit visivo corticale e ritardo della maturazione visiva, cheratocono</p> <p>Alla diagnosi: •</p> <p>Esame della vista da parte di un oculista pediatrico alla nascita o nella prima infanzia •</p> <p>Intervento appropriato</p> <p>Gestione continua: • Esame della vista a 6 mesi e follow-up ogni 6 mesi per i primi 2 anni; poi annualmente in seguito • Terapia visiva di supporto e valutazione funzionale tramite programmi di intervento precoce e risorse visive per la vista scarsa e percezione anomala della profondità •</p> <p>Con anomalie del nervo ottico, risonanza magnetica cerebrale per lo screening delle malformazioni</p>
Oncologia	<p>A rischio di: tumori benigni, rhabdomyosarcoma embrionale, carcinoma della vescica, neuroblastoma</p> <p>Alla diagnosi: • Se meno di 10 anni; ecografia addominale e pelvica</p> <p>Gestione continua: • Ripetere l'ecografia addominale e pelvica ogni 3 mesi fino all'età di 8-10 anni • Analisi annuale delle urine dall'età di 10 anni. In caso di ematuria persistente, fare riferimento per una valutazione del carcinoma della vescica • Indagine su sintomi inspiegabili per neoplasia sottostante</p>
Dermatologia	<p>A rischio di: Papillomi, cheratoderma palmoplantare, acanthosis nigricans</p> <p>Alla diagnosi: •</p> <p>Invio a un dermatologo pediatrico se necessario</p> <p>Gestione continua: •</p> <p>Monitorare lo sviluppo di papillomi. Possono essere rimossi se sintomatici • Monitorare il cheratoderma palmoplantare, potrebbe essere necessario un trattamento topico • Raccomandare protezione solare e precauzioni per evitare il surriscaldamento</p>
Età adulta	<p>Gestione continua: • Follow-up cardiologico, frequenza dipendente dalle diagnosi precedenti • Valutazione/gestione dei sintomi di reflusso • Risonanza magnetica cerebrale se sintomi di Chiari I</p>

(Continua)

TABELLA 1 (Continua)

Specializzazione clinica	Raccomandazioni
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitoraggio della densità ossea</li> <li>• Pulizie dentali regolari: considerare ogni 3 mesi anziché ogni 6 mesi • Trattamento ortopedico per massimizzare la mobilità e la funzionalità • Esami regolari della vista/ della vista • Valutazione regolare della salute mentale • Pianificazione delle cure future</li> </ul>

TABELLA 2 Diagnosi differenziale della sindrome di Costello

Sindrome	Caratteristiche comuni con CS	Differenze con CS
Sindrome di Noonan	Iperptorismo, rime palpebrali oblique verso il basso, ptosi, bassa statura, macrocefalia relativa, PVS, HCM, ASD, ipotonia, alcuni con ritardo neurocognitivo.	Tratti facciali meno grossolani, minore incidenza di gravi problemi di alimentazione, minori caratteristiche cutanee, minore incidenza di ritardo neurocognitivo.
Sindrome cardio-facio-cutanea	Iperptorismo, palpebrale obliqua verso il basso ragadi, capelli ricci, ponte nasale largo, pieghe epicantate, PVS, HCM, deformità del petto, bassa statura, difficoltà di alimentazione, ipotonia, ritardo neurocognitivo.	Caratteristiche facciali meno grossolane, maggiore incidenza di ritardo neurocognitivo, convulsioni, formazione progressiva di nei, cheratosi pilare, uleritema ofriogeno,
Sindrome di Noonan con lentigeni multipli (precedentemente sindrome LEOPARD)	Bassa statura, ipertorismo, PVS, HCM, anomalie della conduzione, ipotonia, alcuni con ritardo cognitivo.	Lentigini cutanee multiple, frequenti sordità neurosensoriale, anomalie della conduzione.
Sindrome di Noonan con capelli anagen sciolti	Facies triangolare, macrocefalia, ipertorismo, fronte alta, capelli radi e sottili, bassa statura, eczema, pelle secca, iperpigmentazione, ipotonia.	Dopo l'infanzia i tratti del viso diventano meno grossolani, displasia della valvola mitrale.
Sindrome di Beckwith-Wiedemann	Macrosomia alla nascita, tratti facciali grossolani, ipoglicemia neonatale, HCM, visceromegalia, ipotonia, tumori embrionali.	Pieghe/fossette auricolari, macroglossia, onfalocoele, anomalie renali, emi-iperplasia.
Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel	Macrosomia, tratti del viso grossolani, visceromegalia, ritardo dello sviluppo.	Macroglossia, anomalie renali, labbro leporino, polidattilia.
Sindrome di Williams	Tratti facciali grossolani, labbra carnose con bocca grande, pelle morbida, lassità legamentosa, ipotononia, difficoltà di alimentazione.	Arteriopatia elastinica, stenosi polmonare periferica, stenosi aortica sopravvalvolare, caratteristiche di personalità uniche, ipercalcemia.
Malattie da accumulo lisosomiale	Tratti facciali grossolani, ipotonia.	Non ha biochimica nel siero e nelle urine profilo.

delle mutazioni del gene HRAS che causano CS coinvolgono l'amminoacido glicina a Posizione 12 o 13 in HRAS (Sol-Church & Gripp, 2009). Glicina 12 e 13 sono importanti per il legame del GTP, influenzando l'attivazione di la cascata di segnalazione RAS/MAPK (van Steensel et al., 2006). Circa- Circa l'80% delle mutazioni determina un cambiamento missenso del gene p.G12S e come di conseguenza, questa mutazione è associata al fenotipo CS classico (Figura 1). p.G12A è la seconda mutazione missense più comune riportato in CS. Questa mutazione può avere un tasso più elevato di malignità e gli individui possono avere un fenotipo più grave (Figura 2). A è stato segnalato un fenotipo neonatale grave con p.G12D, p.G12C, e mutazioni missenso p.G12E che causano grave cardiomiopatia, versamento pleurico e pericardico e anomalie polmonari (Kerr et al., 2006; Lo et al., 2008; Weaver et al., 2014). Il missense p.G12V la mutazione è associata a grave cardiomiopatia e tachicardia,

così come difficoltà respiratorie che portano a morte precoce (Aoki et al., 2005; Quezada & Gripp, 2007; Sol-Church & Gripp, 2009). Dettaglio studi funzionali basati su un paziente insolito con un fenotipo non letale notype dovuto a una mutazione c.35\_36GC>TG (p.G12V) ha dimostrato la effetto dello splicing alternativo sulla presentazione fenotipica (Hartung et al., 2017). La mutazione p.G13C può essere associata a una più lieve fenotipo caratterizzato da statura più alta, assenza di deviazione ulnare del polso attivazione e un rischio inferiore di tumori maligni o papillomi (Figura 2; Sol-Church & Gripp, 2009; Gripp et al., 2011).

Tra le mutazioni meno comuni, HRAS p.E63\_D69dup causa un fenotipo attenuato con disabilità intellettiva più lieve, meno problemi di alimentazione e un minor rischio di tumore (Lorenz et al., 2013; Xu, Wang, Lin, & Yu, 2015). I tratti del viso tendono ad essere meno grossolani negli individui con le mutazioni missenso HRAS più rare p.T58I, p.K117R, p.A146V e

TABELLA 3 Correlazioni genotipo-fenotipo nella sindrome di Costello

Mutazione HRAS	Fenotipo clinico
pag.G12S	Caratteristiche classiche di CS
pag.G12C	Fenotipo neonatale grave: grave cardiomiopia, versamento pleurico e pericardico e anomalie polmonari
pag.G12D	Fenotipo neonatale grave: grave cardiomiopia, versamento pleurico e pericardico e anomalie polmonari
pag.G12A	Tasso più elevato di malignità
pag.G12V	Grave cardiomiopia e tachicardia, nonché difficoltà respiratorie; tipicamente letale
pag.G13C	Sintomi più lievi con minor rischio di tumori maligni o papillomi, statura più alta e assenza di deviazione ulnare del polso classica CS
p.Q22K	Caratteristiche classiche della CS più miopia congenita
pag.T58I	I tratti del viso tendono ad essere meno grossolani
pag.G60D	Fenotipo più lieve: segnalato con trasmissione materna
pag.G60V	Solo un caso segnalato: morte di un neonato
pag.E63K	Caratteristiche classiche della CS più miopia congenita
p.E63_D69dup	Sintomi più lievi: disabilità intellettiva più lieve, minori problemi di alimentazione e un rischio inferiore di tumori
pag.K117R	I tratti del viso tendono ad essere meno grossolani
pag.A146P	I tratti del viso tendono ad essere meno grossolani
pag.A146T	Sintomi più lievi: minore coinvolgimento della pelle e delle articolazioni e più lieve restrizione della crescita. Microcefalia e radi, sono stati segnalati anche capelli sottili.
pag.A146V	I tratti del viso tendono ad essere meno grossolani

FIGURA 1 Immagini di un individuo maschio con il più comune eterozigote HRAS p.G12S missenso mutazione. Le immagini dimostrano la sindrome di Costello classica fenotipo craniofacciale. Questa figura raffigura l'evoluzione dei suoi lineamenti dalla nascita (a), fino a 5 mesi di età (b), un anno e mezzo di età (c), quattro e mezzo anno di età (d), 15 anni di età (e) e 23 anni (f)

[La figura a colori può essere visualizzata su [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]



p.A146P (Chiu et al., 2016; Gripp et al., 2008; Kerr et al., 2006). HRAS p.A146T è stato associato a una presentazione più lieve che ha portato a minore coinvolgimento della cute e delle articolazioni e più lieve restrizione della crescita. HRAS p.G60D è associato a un fenotipo complessivamente più lieve e parentale trasmissione (Gripp et al., 2015), mentre l'unico individuo segnalato con HRAS p.G60V sono morti durante l'infanzia (Gripp et al., 2017).

#### 4 | RISULTATI PRENATALI

Una diagnosi prenatale di CS dovrebbe essere presa in considerazione nei feti con aumento della translucenza nucale (incluso l'igroma cistico), polidramnios, deviazione ulnare dei polsi, cardiomiopia ipertrofica tua, o tachicardia fetale (Lin et al., 2009; Quezada & Gripp, 2007;



FIGURA 2 Immagini di individui con mutazioni missense HRAS più rare.

(a) Un bambino di 3 anni con una mutazione missenso eterozigote HRAS p.F156L. (b) Una bambina di 3 anni con una mutazione missenso eterozigote HRAS p.Q22K. (c) Un bambino di tre anni e mezzo con una mutazione missenso eterozigote HRAS p.G12A. (d) Una bambina di cinque anni e mezzo con una mutazione missenso eterozigote HRAS p.G12C. (e) Una bambina di 6 anni con una mutazione missenso eterozigote HRAS p.G13C. (f)

Un uomo di 26 anni con una mutazione missenso eterozigote HRAS p.G13D [La figura a colori può essere visualizzata su [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

Smith, Podraza e orgoglioso, 2009; Van den Bosch et al., 2002). Polidramnios è presente in più del 70% e può essere correlato alla riduzione deglutizione fetale (Lin et al., 2009; Myers et al., 2014; Smith et al., 2009; Van den Bosch et al., 2002). I feti con CS tendono ad essere grandi per la gestazione. età evolutiva che contrasta il ritardo di crescita e di crescita osservati postnatale (Lin et al., 2009; Quezada & Gripp, 2007; Smith et al., 2009; Van den Bosch et al., 2002). La tachiaritmia fetale è abbastanza specifica della CS (Myers et al., 2014). Il travaglio pretermine è comune, così come la necessità di un parto precoce. parto dovuto a complicazioni dovute a sovracrescita fetale, polidramnios o sofferenza fetale (Lin et al., 2009; Piccione et al., 2009; Smith et al., 2009). I risultati dell'ecografia possono includere macrocefalia, ventricolomegalia, ossa lunghe e pielectasia. Molte caratteristiche fetali e prenatali i risultati dell'ecografia si sovrappongono a CFC o NS, sottolineando l'importanza dei test molecolari.

## 5 | MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Le malattie cardiovascolari sono presenti nell'85% degli individui, tra cui cardiomiopatia ipertrofica (HCM), difetti cardiaci congeniti (CHD), disritmie e/o ipertensione. Le malattie cardiovascolari sono il principale fattore che contribuisce alla morbilità e alla mortalità nei primi anni di vita (Gelb, Roberts e Tartaglia, 2015; Lin et al., 2011). L'HCM si verifica in circa il 60%, rappresentando il 75% delle patologie cardiovascolari (Lin et al., 2011). L'ipertrofia può essere asimmetrica/settale o concentrica, con ventricolo sinistro o

coinvolgimento biventricolare (Lin et al., 2011). Il decorso clinico varia da una rara forma letale neonatale grave, alla tipica forma da lieve a moderata di HCM osservata nella maggioranza (Burkitt-Wright et al., 2012; Lorenz et al., 2012). Mentre i dati sulla storia naturale a lungo termine devono ancora essere raccolti, il follow-up di 146 pazienti di età compresa tra 1 mese e 40 anni (con solo 13 individui >18 anni) indica che molti avevano una malattia cronica o ipertrofia progressiva (37%), un quarto aveva una malattia stabile e una frazione (14%) ha avuto un miglioramento o addirittura una risoluzione (Lin et al., 2011).

Una CHD viene identificata nel 45% degli individui (Lin et al., 2011). la stenosi della valvola monaria (PVS) è la CHD più frequente (15-20%) e può essere accompagnato da polmonite sottovalvolare e sopravvalvolare stenosi e ventricolo destro bicamerale. Nella maggior parte dei pazienti con la PVS, l'ostruzione lieve-moderata non richiede alcun intervento. I difetti del setto interatriale (ASD) sono rari (5-7%). Altri infrequenti i difetti includono il difetto del setto ventricolare, anomalie della valvola mitrale, ispessimento o stenosi aortica, valvola aortica bicuspidale, coartazione dell'aorta l'aorta, il dotto arterioso pervio e la dilatazione della radice aortica. Coro-anomalie dell'arteria renale sono state segnalate nei campioni autopatici, caratterizzati atterizzata come malattia coronarica prematura e fibromuscolare coronarica displasia (Kerr et al., 2006; Lin et al., 2011).

Le aritmie atriali sono molto comuni nella CS, si riscontrano in oltre il 50% dei casi e sono tipicamente caratterizzate da tachicardie atriali non rientranti (NRAT), tachicardia atriale ectopica, tachicardia atriale multifocale o caotica (Levin et al., 2018; Lin et al., 2011). Le tachicardie atriali non rientranti sono spesso diagnosticati nel primo anno di vita e sono stabili o si risolvono nel 70%.

Sono state segnalate aritmie atriali ad esordio tardivo, in particolare fibrillazione e flutter atriali, mentre le aritmie ventricolari sembrano essere rare.

A causa dell'elevata prevalenza di malattie cardiovascolari, è indicata una consulenza urgente di cardiologia pediatrica in caso di diagnosi di CS. La valutazione include ecocardiografia (ECHO), elettrocardiografia (ECG) e telemetria continua o monitoraggio Holter. HCM e gli NRAT hanno maggiori probabilità di presentarsi nell'infanzia, quindi è necessaria una sorveglianza frequente lance nei primi 2 anni di vita è appropriato. La rivalutazione nei primi l'infanzia è dettata da anomalie, con intervalli determinati per età in assenza di malattie cardiovascolari (Tabella 1). Tratta- La gestione dell'HCM include terapie mediche per ridurre la frequenza cardiaca e l'ostruzione del deflusso secondo le linee guida pubblicate (Gersh et al., 2011). L'ostruzione grave del deflusso è stata trattata con miectomia. Trattamento antiaritmico convenzionale delle NRAT da un elettrofisiologo pediatrico è efficace nella maggior parte dei pazienti (Bradley, Fischbach, Law, Serwer e Dick 2nd., 2001; Salerno, Kertesz, Friedman e Fenrich, 2004). La correzione chirurgica delle CHD è raramente necessario. Si sa poco se l'HCM e altri la malattia miocardica può svilupparsi in età avanzata. Tutti gli individui con CS, anche quelli che hanno avuto un precedente ECHO normale o sono stati sottoposti la riparazione chirurgica della CHD nei bambini piccoli dovrebbe essere sottoposta a controlli periodici rivalutazione del diac da parte di un cardiologo. Iperensione (Estep et al., 2006; Lin et al., 2011) e la morte improvvisa (presumibilmente cardiaca) non è non comune (Lin et al., 2011). Dato il rischio di anomalie cardiovascolari acquisite e progressive, lo screening per HCM con L'ECO e l'ECG, la malattia coronarica precoce, la lipidopatia e l'ipertensione sono garantiti per tutta la vita (Gersh et al., 2011). Breve e i risultati a lungo termine dell'intervento chirurgico nella CS non sono descritti, ma sono più elevati bisogna considerare la mortalità chirurgica correlata alle comorbilità.

## 6 | RISULTATI NEUROLOGICI

I reperti neurologici sono comuni e includono anomalie strutturali e funzionali anomalie. I risultati strutturali del sistema nervoso centrale includono anomalie assolute o macrocefalia relativa, dilatazione ventricolare, affollamento nella parte posteriore fossa che può essere sufficientemente grave da soddisfare i criteri per la malformazione di Chiari 1. zione e raramente malformazione di Dandy-Walker (Delrue, Chateil, Arveiler e Lacombe, 2003; Gripp, Hopkins, Doyle e Dobyns, 2010; Gripp & Lin, 2006; Gripp & Lin, 2012). Sebbene questi risultati possano essere presenti all'inizio infanzia, possono progredire. L'affollamento nella fossa posteriore è almeno par- attribuibile essenzialmente all'ipoplasia della fossa ossea posteriore nonostante la normale volume cerebrale (Calandrelli et al., 2015). Una combinazione di tipici crescita del cervello e possibile crescita eccessiva causata dalla mutazione HRAS con la diminuzione delle dimensioni della fossa cerebellare e la forma alterata del cranio predispongono a ernia tonsillare cerebellare che, se grave, si presenta come malformazione di Chiari 1 (Calandrelli et al., 2015; Paquin, Hordo, Kaplan e Miller, 2009). Affollamento nella fossa posteriore ed ernia tonsillare cerebellare- la circolazione attraverso il foro occipitale può ostacolare il passaggio del liquido cerebellare spinale flusso, contribuendo all'ingrossamento dei ventricoli e alla formazione di siringomielia. La siringomielia può provocare sintomi del sistema nervoso periferico come come debolezza, dolore o sensazione anomala. Il midollo ancorato è più com- mon di quanto riflesso nella letteratura e dovrebbe essere sospettato in tutti

individui (Gripp et al., 2010). Attualmente non è chiaro se la malformazione progressiva di Chiari I, la siringomielia o il midollo ancorato e i loro neuro-

Le conseguenze logiche contribuiscono allo sviluppo della scoliosi, displasia dell'anca evolutiva, tendini calcaneari tesi e mano o piede anomalie posizionali. Le crisi epilettiche si verificano con maggiore incidenza (Kerr et al., 2006) e sono trattati come nella popolazione generale. Non vi sono particolari predomina il tipo o l'età di insorgenza delle crisi. A causa del rischio di ip- ipoglicemia erinsulinemica nei neonati (Gripp et al., 2015) o ipoglicemia correlata a deficit dell'ormone della crescita negli individui più anziani (Gripp, Scott Jr., Nicholson e Figueroa, 2000), convulsioni di nuova insorgenza dovrebbe indurre a valutare l'ipoglicemia.

La gestione neurologica nella CS è permanente e il rinvio al neurologo è importante al momento della diagnosi (Tabella 1). Gli esami clinici seriali devono concentrarsi sulle anomalie dell'andatura, tra cui camminare sulle punte, riflessi tendinei e altro segni di malattia del midollo lentamente progressiva. Quando la malformazione di Chiari I o la siringomielia è sintomatica o mostra una progressione significativa negli studi di imaging, è indicata una consulenza neurochirurgica. Ciò spesso porta a decompressione della fossa posteriore e talvolta ripetere la decompressione (Gripp et al., 2010). Per preoccupazioni relative al midollo ancorato, imaging della colonna vertebrale inferiore alla diagnosi o entro l'età di 1 anno è indicato. Poiché il midollo ancorato può essere difficile da identificare con certezza negli studi di imaging, un indice elevato di sospetto dovrebbe rimanere e gli individui sintomatici dovrebbero essere ri-imaging. I dati preliminari suggeriscono che molti individui con CS possono avere sei vertebre lombari e, pertanto, è importante contare le livello vertebrale dalla colonna cervicale fino a determinare in modo appropriato il livello del cono.

## 7 | FUNZIONE NEUROCOGNITIVA

La disabilità intellettiva si verifica in circa l'80% degli individui con CS (Axelrad et al., 2009; Axelrad, Schwartz, Katzenstein, Hopkins e Gripp, 2011; Cesarini et al., 2009). La maggior parte rientra nell'intervallo da lieve a moderato, con circa uno su cinque che mostra un deterioramento più grave e uno su 10 che mostra una prestazione medio-bassa. Fluido non verbale il ragionamento è una forza relativa, con circa il 20% degli individui che cadono nella fascia media bassa, mentre il ragionamento verbale e quello visivo-spaziale le competenze sono aree di relativa debolezza. Prove preliminari suggeriscono che gli individui con la mutazione missenso p.G13C hanno un funzionamento cognitivo e adattivo migliore (Axelrad et al., 2009, 2011; Gripp, Stabley, et al., 2011).

La maggior parte degli individui con CS mostra ritardo nel linguaggio/parlamento, con le prime parole si verificano generalmente tra il primo e il secondo anno della vita (Gripp, Stabley, et al., 2011). L'inizio del linguaggio spesso coincide con risoluzione dei primi problemi di alimentazione e tolleranza orale feed (Gripp & Lin, 2012). Il deficit motorio/di parola persiste (White et al., 2005), sebbene la maggior parte degli individui sia in grado di parlare frasi complete in età adulta (Hopkins et al., 2010) e alcuni individui imparino con successo il linguaggio dei segni (White et al., 2005). Le valutazioni standardizzate rivelano le capacità linguistiche complessive nella fascia di disabilità da lieve a moderata (Axelrad et al., 2009; Schwartz et al., 2013), sebbene la comprensione funzionale del linguaggio può essere migliore in ambienti familiari. Il linguaggio espressivo è

tipicamente peggiore della comprensione del linguaggio, probabilmente a causa del linguaggio e/o difficoltà di articolazione. Lo sviluppo del vocabolario può accelerare aumentare leggermente durante l'adolescenza o nella prima età adulta.

La valutazione neuropsicologica dell'attenzione è impegnativa, in quanto i partecipanti hanno avuto difficoltà a comprendere le istruzioni del compito. Genitore Il rapporto indica problemi di attenzione in circa un terzo degli individui con CS (Alfieri et al., 2014), sebbene l'attenzione sia probabilmente commisurato allo sviluppo complessivo. La memoria di richiamo verbale è generalmente nella fascia di disabilità da lieve a moderata (Axelrad et al., 2009; Dileone et al., 2010; Schwartz et al., 2013). Al contrario, verbale la memoria di riconoscimento sembra ampiamente risparmiata, rientrando nella media bassa alla gamma media (Schwartz et al., 2013). Memoria per informazioni narrative l'informazione è meglio sviluppata della memoria per le informazioni meno strutturate zione, come elenchi di parole. La memoria visuo-spaziale varia da lieve a disabilità grave (Axelrad et al., 2009; Axelrad, Nicholson, Stabley, Sol-Church, & Gripp, 2007; Dileone et al., 2010). Abilità visuo-motorie sembrano essere una debolezza relativa. I deficit motori fini caratterizzano la maggior parte degli individui e sono aggravati da anomalie posizionali delle mani e limitazioni di movimento.

Le capacità accademiche sono generalmente pari a quelle dei primi anni della scuola elementare. Sulla base dei test standardizzati, la maggior parte degli individui raggiunge le competenze di base capacità di lettura e ortografia dalla scuola materna alla seconda elementare livello, mentre alcuni progrediscono a un livello di 4a-6a elementare. Calcolo matematico le competenze generalmente rientrano nel livello della scuola materna o della terza elementare. Lettura di com- la comprensione e le capacità di risoluzione dei problemi matematici applicati tendono ad essere meno ben sviluppato (Schwartz et al., 2013).

Il comportamento adattivo è generalmente commisurato alle capacità intellettive funzionamento. Le abilità sociali tendono ad essere meglio sviluppate, mentre la pratica le capacità di vita quotidiana tendono ad essere più deboli, in parte a causa di disabilità ortopediche capacità. Le femmine tendono ad avere migliori capacità sociali e comunicative, e abilità di vita quotidiana moderatamente migliori. La maggior parte degli individui con CS raggiungere un grado limitato di indipendenza da adulti, essendo in grado di nutrirsi, pulirsi e vestirsi da soli con un aiuto minimo (White et al., 2005), e più della metà riesce a cercare su Internet da sola; tuttavia, la maggior parte non è in grado di completare compiti più complessi come la gestione denaro (Hopkins et al., 2010).

La maggior parte degli individui con CS necessita di una programmazione specializzata in scuola, in genere in un tirocinio di life skills (tabella 1). I bambini negli Stati Uniti dovrebbe essere fornito un piano educativo personalizzato e completo. L'apprendimento può essere facilitato inserendo i contenuti in forma narrativa. tappetini, e la conoscenza può essere meglio valutata utilizzando formati a scelta multipla, che sono preferiti a domande più aperte. I bambini dovrebbe essere indirizzato a una valutazione del linguaggio/della parola per fare raccomandazioni raccomandazioni per la logopedia e per la valutazione della tecnologia assistita per determinare se un dispositivo di comunicazione assistita potrebbe rivelarsi utile. Utilizzo di un dispositivo di comunicazione assistita o Immagine Il sistema di comunicazione di scambio aiuta i bambini con problemi di sviluppo le disabilità comunicano (Ganz, Davis, Lund, Goodwyn e Simpson, 2012). Ai bambini con problemi di linguaggio più gravi può essere insegnato il linguaggio dei segni linguaggio. Per i deficit motori, gli individui dovrebbero essere indirizzati a occupazioni terapia fisica e terapeutica e, a scuola, un orientamento e una mobilitazione Dovrebbe essere completata anche la valutazione della sicurezza.

## 8 | SOCIALE, EMOTIVO E FUNZIONE COMPORTAMENTALE

I neonati e i bambini piccoli con CS sono stati descritti come caratteristicamente ritirato, irritabile e ipersensibile al tatto, che può essere associato associato a complicazioni mediche e di alimentazione di base (Galéra et al., 2006; Gripp et al., 2010; Kawame et al., 2003). Difficoltà di alimentazione precoce Sia le difficoltà che l'irritabilità diminuiscono nel tempo (White et al., 2005). Molti bambini di età inferiore ai 4 anni mostrano anche sintomi elevati di disturbo dello spettro autistico (Adviento et al., 2014), sebbene sia non è chiaro se i bambini più grandi possano emergere da una presentazione di tipo autistico (Schwartz et al., 2017; Young, Perati, Weiss e Rauen, 2018). nella tarda infanzia e nell'adolescenza, le abilità sociali emergono come un fattore relativo forza, soprattutto tra le donne. Gli individui hanno una personalità distinta-profilo di personalità man mano che invecchiano, tra cui gradevolezza e senso dell'umorismo (Bizaoui, Gage, Brar, Rauen e Weiss, 2018) e sono spesso descritti come socievoli e amichevoli (Gripp & Lin, 2012).

Gli individui con CS sperimentano tassi elevati di interiorizzazione problemi, tra cui l'ansia da separazione e l'ansia scolastica (Axelrad et al., 2011; Galéra et al., 2006; Kawame et al., 2003). Questi sintomi I tom tendono ad essere più frequenti nei maschi e nelle persone con problemi cognitivi inferiori. capacità inventiva, suggerendo che trovano la scuola stressante. Ansia dovrebbe essere valutato nei bambini in età scolare. I bambini possono rispondere bene all'intervento basato sulla famiglia per l'ansia con un'enfasi su terapia dell'esposizione. I genitori possono anche trarre beneficio dal supporto in quanto hanno un un bambino con problemi medici complessi può essere stressante.

Circa la metà degli individui mostra lievi problemi comportamentali come capricci e disobbedienza (Axelrad et al., 2009), sebbene rispetto ai campioni normativi, sono relativamente pochi i problemi comportamentali riportato (Alfieri et al., 2014; Axelrad, Glidden, Nicholson, & Gripp, 2004). Negli adulti CS, i genitori hanno riferito che la qualità della vita è inversamente correlata a problemi medici (Hopkins et al., 2010).

## 9 | RISULTATI ENDOCRINOLOGICI

Le endocrinopatie comuni nella CS includono l'iperinsulinismo neonatale, ipoglicemia, carenza dell'ormone della crescita (GH) e problemi con pubertà. I neonati e i bambini sono ad alto rischio di ipoglicemia e dovrebbe essere sottoposto a screening subito dopo la nascita e durante la terapia in corso. cura calorica nel primo anno. Livelli di zucchero nel sangue inferiori a 70 mg/dL dovrebbero essere affrontato secondo le raccomandazioni della Pediatric Endocrine Society dazioni (Thornton et al., 2015) e glicemia uguale o inferiore a 50 mg/dL dovrebbe avere un campione diagnostico (glucosio, GH, insulina, cortisolo, beta-idrossibutirrato) ottenuti in quel momento per definire il eziologia della glicemia bassa per guidare la gestione. Iperinsulinismo neonatale (Alexander et al., 2005; Sheffield et al., 2015), carenza di GH (Gregersen & Viljoen, 2004; Stein, Legault, Daneman, Weksberg, & Hamilton, 2004), e sindrome da dumping tardivo dovuta a gastrostomia e la funduplicatio può causare o contribuire all'ipoglicemia (Calabria, Gallagher, Simmons, Blinman e De León, 2011) ognuno dei quali richiede gestione medica specifica. I neonati o i giovani individui spesso pre-inviato con bassi livelli di glucosio nel siero a causa di carenza di GH e i sintomi possono

includono sincope o convulsioni. L'incidenza di deficit di GH come definito da un risultato anomalo del test di stimolazione dell'ormone della crescita può arrivare fino al 30% (Estep et al., 2006; Gripp et al., 2010; dati non pubblicati).

La pubertà ritardata o disregolata può essere dovuta alla relazione tra le riserve di grasso corporeo e l'inizio dello sviluppo puberale. Individui con CS hanno in genere una bassa massa grassa corporea e una pubertà ritardata (White et al., 2005). Le attuali linee guida della società di endocrinologia pediatrica affermano che le femmine non hanno sviluppato i caratteri sessuali secondari entro i 14 anni e i maschi senza lo sviluppo di caratteristiche sessuali secondarie entro i 15 anni dovrebbero essere valutati per cause di ipogonadismo, come deficit di gonadotropina o insufficienza gonadica. È stata descritta anche la pubertà precoce (Kerr et al., 2006). La sua eziologia dovrebbe essere differenziata tra un aumento precoce del segnale centrale per la pubertà (gonadotropina precoce) aumento della tropina) o funzione autonoma di uno steroide sessuale che produce gonadi o altri tumori. Si sono verificati diversi tumori che producono ormoni come l'iperinsulinismo focale (Dickson et al., 2004; Gripp et al., 2016) e l'adenoma paratiroideo (Cakir, Arici, Tacoy e Karayalcin, 2004).

La valutazione della carenza di GH include la misurazione dei livelli del fattore di crescita dell'insulina (IGF) seguita da un test di stimolazione dell'GH (Tabella 1). Una volta ottenuta la diagnosi di deficit di GH, ma prima del trattamento con GH è necessario effettuare una valutazione cardiaca approfondita. I pazienti devono essere monitorati ogni 6 mesi per il primo anno di GH sostituzione per lo sviluppo della cardiomiopatia ipertrofica. Individuale I pazienti trattati con GH dovrebbero seguire le linee guida esistenti per la sorveglianza del rhabdomyosarcoma (Gripp et al., 2002) poiché l'ormone della crescita è un mitogeno che può influenzare il tasso di crescita delle cellule neoplastiche. L'obiettivo della sostituzione dell'ormone della crescita è la prevenzione degli episodi ipoglicemici e la aumento aneddoticamente riportato del tono muscolare e della forza, piuttosto che aumento della crescita in altezza. Non ci sono dati di esito ottenuti sistematicamente disponibile per documentare i benefici della sostituzione dell'ormone della crescita.

La gestione dell'iperinsulinismo precoce può includere diazossido con attento monitoraggio dello stato cardiaco. Gestione appropriata per la pubertà I problemi talora dipendono dall'altezza del paziente, dall'età ossea e dall'inizio della sostituzione degli steroidi sessuali può essere posticipata per aumentare l'altezza finale. La densità minerale ossea deve essere studiata nei pazienti con ritardo pubertà e, se basso, può essere trattato con calcio, vitamina D, steroidi sessuali sostituzione, o bifosfonati. L'ormone di rilascio delle gonadotropine fagnisti possono essere utilizzati per cause centrali di pubertà precoce e i tumori possono richiedere l'escissione.

## 10 | RISULTATI GASTROENTEROLOGICI

Gravi problemi di alimentazione e ritardo della crescita sono quasi universali in bambini piccoli con CS. Le difficoltà di alimentazione includono la suzione e disfunzione della deglutizione, grave reflusso gastroesofageo e avversione orale. La disfunzione debole della suzione e della deglutizione ha origine dal feto periodo e continuano nell'infanzia. I fattori che contribuiscono sono macroglossia e ipersensibilità orale. La malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) con vomito esteso, irritabilità e sonno disturbato è una problema frequente e invalidante (Kawame et al., 2003; Leoni et al., 2016). La combinazione di GERD e difficoltà di deglutizione contribuisce a mancanza di aumento di peso e complicazioni respiratorie come soffocamento e

polmonite da aspirazione. L'avversione orale può essere innescata da stimoli negativi come soffocamento, vomito, posizionamento del sondino nasogastrico e difficoltà di integrazione sociale. Condizioni generali scadenti con problemi cardiaci e manifestazioni polmonari della CS così come l'ipotonia generalizzata possono contribuiscono ad una scarsa assunzione orale (Digilio et al., 2008; Lo et al., 2008; Myers et al., 2014). La stenosi pilorica è relativamente comune (5/58 in Gripp et al., 2008; 1/3 in Digilio et al., 2008) e dovrebbe essere considerato nei neonati di età compresa tra 2 e 4 mesi con vomito progressivo. Gli individui possono presentare disturbi della motilità gastrointestinale con pseudo-ostruzione e stitichezza cronica.

Nonostante la terapia intensiva e l'alimentazione supplementare, i neonati possono hanno un aspetto caratteristico di malnutrizione, che può mascherare la dis-caratteristiche dismorfiche tintoriali, eludendo così il riconoscimento clinico dell' sindrome (Chiu et al., 2016; Zampino et al., 2007). In genere, l'alimentazione difficile difficoltà diminuiscono nel tempo e la maggior parte dei bambini assume alimenti orali tra età 2-4 anni. Sorprendentemente, i primi gusti accettabili sono spesso piccanti e forti (Gripp & Lin, 2006). La maggior parte degli adolescenti e degli adulti mangia in modo indipendente (Abe et al., 2012; Hopkins et al., 2009; White et al., 2005). In individui con la mutazione HRAS p.G13C, possono verificarsi problemi di alimentazione più lievi e di durata limitata (Gripp, Stabley, et al., 2011).

Il trattamento delle difficoltà alimentari è complesso e richiede un team multidisciplinare composto da pediatra, gastroenterologo, dietista e terapeuta dell'alimentazione (Tabella 1). Misure conservative come posizionamento, formula ipoallergenica o addensata, dieta mista e poppate frequenti o continue hanno un successo limitato. Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica possono essere utili. Gli agenti procinetici dovrebbero essere considerato se si sospetta un disturbo della motilità gastrointestinale. Tuttavia, questi farmaci possono avere effetti avversi importanti che possono portare a aritmia. Studi della deglutizione, inclusa l'endoscopia flessibile, e addi- L'imaging gastrointestinale tradizionale è spesso indicato nella valutazione e nella gestione della disfagia, del reflusso gastroesofageo e della polmonite. aspirazione. La maggior parte dei neonati necessita di un sondino nasogastrico o di una gastrostomia percutanea (Leoni et al., 2016). Il posizionamento di un sondino gastroduodenale o potrebbe essere necessario un sondino gastroduodenale, una digiunostomia o una fundoplicatio a causa di grave reflusso o motilità gastrica compromessa (Lightdale & Gremse, 2013). Il GERD ad esordio nell'adulto può essere correlato alla malformazione di Chiari (Hopkins et al., 2010; White et al., 2005). Poiché il vomito è un sintomo riconosciuto della malformazione di Chiari, anche il GERD negli individui anziani merita una valutazione neurologica e possibilmente una risonanza magnetica cerebrale. Gli individui con CS hanno un aumento della spesa energetica a riposo (Leoni et al., 2016) misurato tramite calorimetria indiretta, probabilmente riflettendo un aumento metabolismo basale cellulare e contribuendo al mancato sviluppo nonostante apporto calorico giornaliero da normale ad elevato (Leoni et al., 2016). Sono stati pubblicati grafici di crescita normativi per individui CS sottoposti a cure mediche (Sammon et al., 2012).

## 11 | RESPIRATORIO E RISULTATI OTORINOLARINGOIATRICI

Sono presenti in modo significativo comorbidità polmonari e delle vie aeree complesse. proporzione di neonati e bambini con CS (Gomez-Ospina et al., 2016; Myers et al., 2014), e sono più comuni e gravi

rispetto alla popolazione generale, anche tenendo conto della prematurità. Anomalie delle vie aeree superiori e inferiori nonché anomalie del parenchima polmonare come la malattia polmonare cronica si verificano. Nell'infanzia e prima infanzia, tessuto nasale ridondante, macroglossia relativa, laringomalacia, collasso della parete ipofaringea o vie aeree aspecifiche l'ostruzione può richiedere un'epiglottoplastica o il posizionamento di una tracheostomia. Aneddoticamente, la produzione di muco aumenta e può aggravare la respirazione. problemi respiratori dovuti a ipotonia e disfunzione della deglutizione che limitano la rimozione del muco dalle vie aeree. La malformazione di Chiari I può causare disfagia e apnea notturna centrale. Tracheobroncomalacia, cronica malattia polmonare infantile e frequenti infezioni delle vie respiratorie tendono per migliorare con la crescita e lo sviluppo legati all'età. Altri problemi possono presentarsi, tra cui ipertrofia adenoidica e tonsillare. Papillomatologia nasale mata sono comuni negli individui anziani e potrebbero necessitare della rimozione. L'apnea notturna ostruttiva o centrale (Della Marca et al., 2006), il danno polmonare parenchimale in corso o l'evoluzione di una malattia cardiopolmonare richiedono un riconoscimento e un trattamento precoci (Gomez-Ospina et al., 2016).

La valutazione e la gestione polmonare sono personalizzate, ma I test comuni possono includere l'imaging del torace e delle vie aeree, la laringoscopia e la broncoscopia flessibili (dinamiche) e rigide (statiche) e la polisonnografia (Tabella 1). L'imaging del torace e delle vie aeree può fornire una valutazione del parenchima polmonare e valutazione del restringimento delle vie aeree o tracheobroncomalacia. L'endoscopia delle vie aeree confermerà la presenza o assenza di una specifica lesione fissa delle vie aeree come la stenosi sottoglottica, o un problema dinamico delle vie aeree superiori o inferiori come le vie aeree malacia. La polisonnografia valuterà il controllo della respirazione e del confermare la presenza o l'assenza di disturbi respiratori durante il sonno. Ulteriori l'imaging può includere la scansione TC per fornire una valutazione più dettagliata del parenchima polmonare e con contrasto IV, una più dettagliata valutazione del flusso sanguigno polmonare. Assistenza con la pianificazione dell'anestesia-ning è un ruolo importante del consulente polmonare. Si preferisce un approccio collaborativo e multidisciplinare che coinvolga l'esperienza e competenze di un pneumologo e di un otorinolaringoiatra. Valutazione del potenziale interazioni cardiopolmonari, in particolare nei pazienti con patologie congenite malattie cardiache e garantire un'alimentazione e una nutrizione sicure ed efficaci Il piano terapeutico potrebbe richiedere il contributo di cardiologia, gastroenterologia, logopedisti e nutrizionisti.

## 12 | RISULTATI DENTALI E ORALI

I problemi dentali e orali nella CS sono forse i più gravi di tutti RASopatie. Gli individui con CS hanno abitudini orali che includono un secondo-spinta della lingua, postura della bocca aperta e denti eccessivi digrignamento/bruxismo, che provoca un morso aperto anteriore con un morso posteriore morso incrociato (Goodwin et al., 2014). Gli individui hanno un'incidenza significativamente aumentata di malocclusione di Classe III (37%) per cui il mascellare- il primo molare lare è posizionato posteriormente al primo molare mandibolare (Goodwin, Oberoi, et al., 2014). La maggior parte ha una forma stretta e alta palato arcuato con ispessimento del mascellare posteriore e del cresta alveolare mandibolare anteriore. Malocclusione e problemi al palato possono contribuire all'apnea notturna ostruttiva. L'ipertrofia gengivale è comon (Hart et al., 2002). La maggior parte (93%) ha uno sviluppo dentale ritardato

con eruzione ritardata. In genere non mostrano affollamento dentale aumentato, ipodontia, denti soprannumerari o morfologia dentale anomala. La microdontia è stata raramente segnalata (Takahashi & Ohashi, 2013). Quasi tutti gli individui con CS hanno un difetto dello smalto

caratterizzato da lesioni focali e striate bianche demineralizzate tutte- a causa dell'usura patologica dovuta all'aumentata suscettibilità all'abrasione e carie (Goodwin et al., 2014; Goodwin, Oberoi, et al., 2014).

La gestione medica comprende regolari esami dentistici con un generale o dentista pediatrico (Tabella 1). Non è raro che gli individui CS richiedano l'anestesia per le visite odontoiatriche. Un'attenzione speciale all'igiene orale è importante poiché l'iperplasia gengivale rende difficile la pulizia e L'ipoplasia dello smalto aumenta la suscettibilità alla carie. Aumento del fluoro il trattamento può ridurre la carie. Per il bruxismo, un paradenti personalizzato può essere presa in considerazione. Le linee guida anticipate dovrebbero includere la possibilità ritardo nello sviluppo e nell'eruzione dei denti. Invio precoce a un Si raccomanda l'intervento dell'ortodontista, soprattutto in caso di malocclusione di Classe III.

## 13 | RISULTATI MUSCOLOSCELETRICI

I reperti muscoloscheletrici sono comuni e includono scoliosi, pectus anomalie, osteopenia/osteoporosi, displasia/sublussazione dell'anca, vertic- al astragalo, tendini d'Achille contratti, contratture articolari grandi e piccole, deviazione ulnare dei polsi, ipotonia, lassità articolare e debolezza muscolare (Detweiler, Thacker, Hopkins, Conway e Gripp, 2013; Reinker, Stevenson e Tsung, 2011; Stevenson e Yang, 2011; Yassir, Grottkau e Goldberg, 2003). Ha una diminuzione della densità minerale ossea è stato segnalato in molteplici RASopatie ed è comune nella CS (Detweiler et al., 2013; Leoni et al., 2014; Stevenson et al., 2011; White et al., 2005). L'osteopenia può essere presente e gli individui possono essere sintomatico (White et al., 2005). Tuttavia, l'impatto risultante delle fratture dovute all'osteoporosi nella CS non è stato ben chiarito. La carenza di vitamina D è stata documentata nei gruppi europei (Leoni et al., 2014).

La scoliosi, così come la cifosi, è stata segnalata nel 17-63% dei individui con CS (Detweiler et al., 2013; Reinker et al., 2011; Stevenson & Yang, 2011; Yassir et al., 2003). La scoliosi può essere grave e progressiva. Le anomalie del pectus sono frequenti (6-30%), ma raramente richiedono un intervento (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003). Si può osservare un'inversione del normale profilo sagittale della colonna vertebrale con lordosi toracica e cifosi lombare (Detweiler et al., 2013).

La displasia dell'anca colpisce il 17-45% dei pazienti e può essere riscontrata nella prima infanzia o durante l'infanzia e l'adolescenza (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003). Si ipotizza che all'inizio la displasia dell'anca sia solitamente bilaterale e probabilmente un risultato di ipotonia e lassità legamentosa. Displasia dell'anca può essere individuata durante lo screening di routine e dovrebbe indurre a un invio in ortopedia. La displasia tardiva dell'anca durante l'infanzia/adolescenza è quasi sempre unilaterale ed è un fenomeno poco compreso nella CS (Detweiler et al., 2013). Questi individui possono presentare un peggioramento di andatura, dolore all'anca o discrepanza nella lunghezza degli arti. La ricostruzione chirurgica è spesso necessario e può essere impegnativo. Le contratture della flessione dell'anca possono essere osservata senza displasia dell'anca concomitante (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003).

Gli arti sono spesso descritti come sottili e privi di muscolatura. Le anomalie nelle biopsie muscolari suggeriscono una miopatia sottostante (Tidyman, Lee e Rauen, 2011; van der Burgt et al., 2007) con biochimica in vitro studi clinici dimostrano che le mutazioni CS disgregano lo scheletro miogenesi, fornendo ulteriori prove che gli individui con CS hanno una miopatia intrinseca (Tidyman et al., 2011). Quasi tre quarti hanno contratture del tendine d'Achille che di solito si manifestano con la camminata sulle punte (Detweiler et al., 2013; Yassir et al., 2003). Talus verticale congenito (17-28% degli individui) viene notato alla nascita o subito dopo. Altri piedi si verificano deformità come il piede torto equino-varo (2%) o il piede piatto (53%).

Le anomalie progressive unilaterali del piede, soprattutto nell'infanzia, possono indicare un midollo ancorato e devono essere indagati in modo appropriato. Le contratture della spalla e del gomito si verificano nel 65% e nel 55% degli individui, rispettivamente (Detweiler et al., 2013). Oltre alla flessione del gomito, tratture, può essere presente deviazione ulnare al polso (63%). Radiale può verificarsi una sublussazione della testa o una lussazione al gomito. Il polso-mano le deformità sono caratteristiche e comprendono iperestensibili corte e larghe dita e deviazione ulnare. La debolezza della presa della mano è comune e può essere dovuto in parte al posizionamento della mano e del polso, sebbene la debolezza muscolare intrinseca è stata segnalata in altre RASopatie (Stevenson et al., 2012).

Invia a ortopedia e fisioterapia per, come minimo, base-  
La valutazione della linea è indicata per tutti gli individui con CS (Tabella 1).  
i grafici sono diagnostici per la displasia dell'anca e in tali casi è necessario il riferimento a l'ortopedia è indicata in quanto vi è un'alta probabilità di dover ricorrere all'intervento chirurgico intervento. Ad ogni visita medica, gli individui dovrebbero essere valutati per scoliosi con il test di flessione in avanti di Adam (Adams, 1865). Invia a ortopedia secondo necessità per la gestione appropriata della scoliosi. In generale, la rapida progressione della scoliosi può essere osservata in individui con coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Dato che il sistema nervoso centrale reperti quali malformazione di Chiari I, siringomielia e midollo ancorato sono comuni, la risonanza magnetica dell'intera colonna vertebrale dovrebbe essere presa in considerazione nei singoli casi. pazienti affetti da scoliosi, in particolare se la progressione è rapida.

In caso di fratture, si deve ricorrere all'assorbimetria a raggi X a doppia energia. sidered, ma bisogna considerare la piccola statura degli individui CS nell'interpretazione dei risultati. L'integrazione di vitamina D può essere necessario per mantenere una concentrazione sierica sufficiente di 25-idrossivitamina D zione. L'ortopedico sarà utile per la valutazione delle frequenti articolazioni anomalie. Il trattamento per la tensione del tendine d'Achille è spesso una combinazione nazione di terapia fisica e steccatura, sebbene l'iniezione di tossina botulinica sono state provate aneddoticamente. Potrebbe essere necessario un intervento chirurgico se è refrattari a queste terapie. Ricorrenza della tensione del tendine d'Achille possono essere visti e potrebbero richiedere un intervento chirurgico ripetuto. Per le contratture articolari, incoraggiare una postura corretta e lo stretching, nonché attività sopra la testa legami possono essere utili. La terapia occupazionale e fisica possono essere necessari per lo stretching e il rinforzo in tenera età.

## 14 | RISULTATI GENITOURINARI

Nel periodo prenatale, le anomalie renali sono presenti fino all'83% dei feti con CS e includono reni ecogeni così come pelvi renale dilatata e pielectasia (Lorenz et al., 2012; Myers et al., 2014). Malattia renale postnatale documentata

le anomalie includono reni ecogeni, reni ectopici, reni ingrossati, dilatazione della pelvi renale/pielectasia/idronefrosi e anomalie del sistema collettore renale (Dickson et al., 2004; Digilio et al., 2008; Gripp et al., 2012; Lin et al., 2009; Lo et al., 2008; Lorenz et al., 2012). I calcoli renali possono si verificano nei bambini e negli adulti (Assadi et al., 1999; Gripp, Stabley, et al., 2006; Sol-Church et al., 2009) ed è stato documentato un calcolo vescicale (Assadi et al., 1999). Ulteriori anomalie genitourinarie includono il criptorchidismo, come osservato in altre RASopatie, idrocele, ernia inguinale, ipoplasia labbra, o piccole labbra prominenti (Cakir et al., 2004; Digilio et al., 2008; Gripp, Stabley et al., 2011; Hennekam, 2003; Smith et al., 2009) e annessi segnalazioni dotali di diverticoli vescicali. Papillomi vescicali e transitori il carcinoma a cellule squamose della vescica può insorgere dalla tarda infanzia all'età adulta, per le raccomandazioni sullo screening vedere la sezione Ematologia/Oncologia. Renale l'ecografia dovrebbe essere presa in considerazione alla diagnosi con un follow-up appropriato con urologia se necessario (Tabella 1).

## 15 | RISULTATI OFTALMOLOGICI

La maggior parte degli individui con CS presenta problemi agli occhi e alla vista con strabismo, nistagmo e difetti refrattivi come miopia, ipermetropia e astigmatismo (Estep et al., 2006; Gripp, Lin et al., 2006). In un studio trasversale la maggior parte necessitava di lenti correttive per la rifrazione errori, la miopia è la più comune (Shankar & Rauen, 2009). Più di Il 50% soffriva di strabismo, mancanza di percezione della profondità e ridotta acuità visiva. La fotofobia con evitamento della luce solare intensa è stata segnalata in un certo numero di di individui. La ptosi è comune con molti che hanno la testa compensatoria postura. Numerosi individui si sottopongono a un intervento chirurgico per la correzione dello strabismo nella prima infanzia o nella prima infanzia, con l'exotropia più comune. Il nistagmo è stato presente in individui senza nervo ottico o retina problemi e possono diminuire con l'età. L'ambliopia è un riscontro comune (Shankar & Rauen, 2009). Due individui avevano cheratocono (Costello, 1996; Gripp & Demmer 2013). I reperti del segmento posteriore includono l'ottica cambiamenti nervosi che vanno da dischi ottici ipoplastici a piccoli ma normali dischi ottici che appaiono, margini del disco ottico inclinati e irregolari e peripigmentazione papillare e atrofia. La distrofia retinica si è verificata in due individui (Pierpont, Richards, Engel, Mendelsohn e Summers, 2017).

La gestione dei problemi oculari nella CS dura tutta la vita e dovrebbe iniziare presto per prevenire la perdita della vista e l'ambliopia (Tabella 1). Errori di rifrazione e alcuni lo strabismo è gestito da lenti correttive, e, ptosi e strabismo potrebbe essere necessario un intervento chirurgico. Quando si notano problemi al nervo ottico, la risonanza magnetica cerebrale è La diminuzione della vista raccomandata e inspiegabile può richiedere elettro-retinogramma per valutare la distrofia retinica. Oftalmologico pediatrico le valutazioni dovrebbero iniziare alla nascita o al momento della diagnosi e continuare continuare ogni 6 mesi per i primi 2 anni di vita piuttosto che annualmente o secondo necessità Consigliato da un oculista.

## 16 | EMATOLOGICO E ONCOLOGICO RISULTATI

I bambini e gli adulti con CS hanno un rischio aumentato di malignità, prevalentemente per il rhabdomyosarcoma embrionale nella prima infanzia, cancro alla vescica nell'adolescenza e nella prima età adulta e neuroblastoma

(Flores-Nava, Canun-Serrano, Moysen-Ramirez, Parraguirre-Martinez e Escobedo-Chavez, 2000; Franceschini et al., 1999; Gripp et al., 2002; Kerr et al., 1998; Moroni et al., 2000; Sigaudy et al., 2000; Urakami et al., 2002). Da una revisione di 268 casi pubblicati, il rischio cumulativo per il cancro entro i 20 anni era del 15% (Kratz, Rapisuwon, Reed, Hasle e Rosesberg, 2011). Il rhabdomyosarcoma era stato segnalato in 19 pazienti (7%), carcinoma della vescica in 4 (1%) e neuroblastoma in 5 (1%). Il rischio massimo di rhabdomyosarcoma embrionale si verifica fino all'età di 6 anni (Gripp et al., 2002) e la maggior parte dei tumori si manifesta nell'addome o nella pelvi (Robbins et al., 2016). L'elevata incidenza infantile il rischio di malignità è stato confermato in uno studio basato sulla popolazione in bambini fino a 14 anni in Germania che hanno dimostrato uno standard-rapporto di incidenza stimato di 42,4 (5,1–153,2; Kratz et al., 2011).

Al momento non è stato ancora stabilito con certezza se la malignità il rischio varia a seconda della mutazione sottostante. Dato che l'80% degli individui con CS ha HRAS p.G12S, questa mutazione missense predomina anche nei pazienti con malignità. Oltre alle malignità, un certo numero sono state segnalate lesioni benigne tra cui il ganglioneuroblastoma, un epiteloma calcificato del collo e cisti epiteliali paratubali, neurinoma acustico e polipo gastrico (Di Rocco & Doderò, 2003; Martin e Jones, 1991; Suri & Garrett, 1998; Zampino et al., 1993). In adulti, fibroadenomatosi mammaria, papilloma intraduttale, paratiroido sono stati segnalati papilloma e papilloma del plesso corioideo (White et al., 2005).

Come previsto per un disturbo così raro, non ci sono prove su su cui basare un protocollo di screening, in termini di effetto sulla mortalità e morbilità. Sulla base delle raccomandazioni della letteratura, l'esame fisico nazione più ecografie addominali e pelviche sono suggerite ogni 3 mesi fino all'età di 8-10 anni e analisi annuale delle urine dall'età di 10 (Tabella 1; Gripp et al., 2002; Villani et al., 2017). Lo screening per il neuroblastoma è stato complicato dalla dimostrazione di anomalie catecolamine urinarie in assenza di neuroblastoma nei pazienti con CS; di conseguenza, questo non è più raccomandato (Bowron, Scott, Brewer, & Weir, 2005). Sebbene le neoplasie con un tasso molto elevato il rischio relativo nella CS è stato ben definito come sopra delineato, rimane non è chiaro se vi sia un aumento del rischio di altre neoplasie, ma con un rischio relativo inferiore, come si osserva nella NF1 (Narrod, Stiller e Lenoir, 1991).

## 17 | RISULTATI DERMATOLOGICI

Le caratteristiche dermatologiche della CS sono distintive e molte sono uniche alla CS. La stragrande maggioranza degli individui con CS ha i capelli ricci (95,7%) con alopecia frontotemporale (30,4%; Siegel, Mann, Krol e Rauhen, 2012). I capelli tendono a essere radi, fragili e a crescere lentamente. Al contrario, le unghie delle mani e dei piedi crescono rapidamente. Le unghie tendono a essere fragili e sottili. Le sopracciglia folte e folte sono una caratteristica comune (47,8%) che distingue la CS dagli individui con CFC che hanno sopracciglia sottili e sopracciglia rade. La sindrome dei capelli anagen sciolti è stata segnalata in un sottinsieme di individui con HRAS p.G13C (Gripp, Stabley, et al., 2011) e alcune avevano ciglia molto lunghe, che richiedevano di essere tagliate regolarmente.

I papillomi spesso iniziano a svilupparsi sull'ala nasale e sulla parte anteriore narici, che compaiono dall'infanzia fino alla prima età adulta, e si verificano in

71,7% degli individui. Altre sedi includono il viso, i lobuli auricolari e regione perineale. I papillomi tendono a essere morbidi, color carne e piccoli, spesso di soli 3–4 mm di dimensione (Siegel et al., 2012). Ipercheratosi si sviluppa nelle zone di pressione sui palmi e sulle piante dei piedi. Questa patologia palmoplantare la cheratoderma diventa significativa e sintomatica durante l'adolescenza anni in circa tre quarti dei pazienti. I palmi e le piante dei piedi sono caratterizzate da pieghe profonde con pelle lassa, rugosa o ridondante. È comune che i pazienti abbiano un colore della pelle più scuro rispetto ai familiari. La maggior parte soffre di intolleranza al calore, sudorazione eccessiva e odore corporeo insolito (Morice-Picard et al., 2013; Siegel et al., 2012). Sono stati segnalati alcuni casi di grave generalizzazione cutis laxa nel periodo infantile, che è migliorata con il tempo (Girisha, Lewis, Phadke e Kutsche, 2010). Acanthosis nigricans, spesso, iperpelle pigmentata e vellutata sul dorso del collo, ascella e meno frequentemente mani dorsali è stata segnalata in circa un terzo. L'età di presentazione dell'acanthosis nigricans può variare dalla prima infanzia durante l'adolescenza.

È importante una valutazione regolare da parte di un dermatologo pediatrico monitorare i risultati dermatologici, principalmente papillomi e palmoplantari cheratoderma, che può richiedere un trattamento (Tabella 1). La papilla facciale lomi e cheratoderma palmoplantare possono avere un impatto negativo su qualità della vita dovuta alla stigmatizzazione, al dolore e alla compromissione funzionale. Non ci sono trattamenti approvati dalla FDA per i papillomi o per la cheratoderma palmoplantare. I trattamenti che sono stati utilizzati per i papillomi includono l'escissione a taglio, la crioterapia, la cauterizzazione e la crema all'imiquimod; come-tuttavia, questi generalmente forniscono solo un beneficio temporaneo e le lesioni spesso si ripresentano. La cheratoderma palmoplantare viene gestita con prodotti topici tazarotene, crema all'urea e paring fisico. Un rapporto di caso ha descritto miglioramento dell'acanthosis nigricans dopo trattamento con isotretinoina per acne nodulocistica (Sriboonnark, Aurora, Falto-Aizpurua, Choudhary e Connelly, 2015).

Gli individui con CS hanno un alto tasso di pelle sensibile ed eczema. dermatite atopica. Ciò può causare prurito e fastidio. L'eczema dovrebbe essere gestita con la cura della pelle sensibile. L'uso di prodotti senza profumo prodotti (compresi sapone, crema idratante e detersivo per bucato) sono benefici per prevenire le irritazioni della pelle. Creme e unguenti idratanti densi sono più efficaci come emollienti rispetto alle lozioni. In alcuni casi, i farmaci da prescrizione steroidi topici. È importante la protezione solare, incluso l'uso di cappelli, indumenti protettivi, occhiali da sole e crema solare. La protezione solare deve essere riapplicata ogni 2 ore quando si è all'aperto, soprattutto se nuotare o sudare.

## 18 | PROBLEMI NELL'ETÀ ADULTA

Esiste pochissima letteratura che descriva i problemi di salute specifici di adulti con CS. Due studi descrivono problemi di salute in 22 adulti (16 anni e più) con CS (Abe et al., 2012; White et al., 2005). Di questi, 15 (68%) avevano patologia cardiovascolare, otto individui avevano cardiomiopia isolata, cinque individui avevano cardiomiopia e aritmia, un individuo aveva prolasso e rigurgito della valvola mitrale, e un individuo presentava rigurgito della valvola polmonare e tricuspide. Confrontando questo gruppo di 22 individui con un campione trasversale

coorte di individui con CS di tutte le età (61 individui, età media 12 anni, 13 oltre i 18 anni), l'incidenza della cardiomiopatia è costante (~65%), mentre l'aritmia sembra essere comune nei giovani. coorte ger (Abe et al., 2012; Levin et al., 2018; Lin et al., 2011; White et al., 2005). L'età di insorgenza dei problemi cardiaci e il follow-up longitudinale della cardiomiopatia sono ampiamente sottostimati. Solo quattro dei 22 adulti precedentemente citati avevano l'età di insorgenza della cardiomiopatia forniti due presumibilmente diagnosticati come adulti, di età compresa tra 16 e 26 anni, rispettivamente (Abe et al., 2012; White et al., 2005). Adulti-l'esordio del GERD è stato segnalato in quattro adulti su 17 (White et al., 2005) e tre di loro sono stati successivamente diagnosticati con la malformazione di Chiari I. Mentre il GERD è un problema comune nella popolazione generale, il potenziale l'associazione con la malformazione di Chiari I in un adulto con CS è importante. Tra i 14 adulti sottoposti a imaging cerebrale, a quattro è stata diagnosticata la malattia di Chiari Malformazione I (Abe et al., 2012; White et al., 2005). Problemi di vista continuare fino all'età adulta. I problemi specifici segnalati negli adulti includono cheratocono in due individui e distrofia retinica in due individui uals, oltre a problemi più comuni come miopia, astigmatismo, ambliopia, nistagmo e ipermetropia (Gripp & Demmer, 2013; White et al., 2005). I tumori e le neoplasie maligne sembrano essere rari negli adulti. Ad oggi, l'unica neoplasia maligna segnalata negli adulti con CS è stato il carcinoma a cellule transizionali della vescica (Beukers, Hercegovac, & Zwarthoff, 2014; White et al., 2005). Una bassa densità ossea può essere un problema per gli adulti con CS (Leoni et al., 2014; White et al., 2005). Mentre gli individui possono avere una densità ossea bassa sintomatica, sità, possono essere presenti altre comorbidità per la bassa densità ossea e, pertanto, la relazione causale con CS non è chiara. Uno studio recente densità ossea riportata in un gruppo di individui con CS, inclusi quattro individui di età superiore ai 18 anni. Mentre la densità ossea era bassa in tre dei quattro individui (punteggi z della colonna lombare e del corpo intero <  $\bar{y}$ 2), nessuno di loro gli individui nello studio avevano una frattura (Leoni et al., 2014). Orto-interventi chirurgici pediatrici eseguiti su individui anziani includono l'allungamento del tendine calcaneare e la fusione spinale. Un individuo ha subito un'operazione totale all'anca sostituzione all'età di 19 anni.

Le caratteristiche fisiche degli individui con CS cambiano con l'età, con ingrossamento dei tratti del viso, perdita e diradamento dei capelli. Qualità di la vita è generalmente considerata buona negli adulti con CS (Hopkins et al., 2010). Una delle principali preoccupazioni che merita ulteriori indagini sono i sintomi di ansia (Weaver, osservazione non pubblicata). Funzione cognitiva appare stabile nel tempo ma è stato poco studiato negli adulti. Tra un gruppo di 16 adulti recentemente intervistati con età media di 24,75 anni (mediana 22,5 anni, intervallo 16-38 anni, DS 6,5), 13 vivono con i genitori, due vivono in una casa famiglia e uno vive in modo semi-indipendente in una appartamento vicino ai suoi genitori. Tre individui frequentano un programma universitario. Tutti partecipano ad attività quotidiane come volontariato o lavoro part-time. Alla luce dell'alta probabilità che un adulto con CS richiederà assistenza per tutta la vita nelle attività della vita quotidiana, è importante che i genitori o gli assistenti inizino a pianificare in anticipo il supporto continuo del figlio o della figlia adulti con CS. L'aspettativa di vita necessita di ulteriori studi, ma come dimostrato dagli studi riassunti sopra, molti individui sopravvivono fino all'età adulta. Tra Nel 2011 sono stati riepilogati 23 decessi, solo due sono deceduti da adulti (Lin et al., 2011). Entrambi erano maschi morti improvvisamente, all'età di

27 e 47 anni, rispettivamente. Il 27enne aveva conosciuto gravi cardiomiopatia ipertrofica, aritmia e dilatazione dell'aorta ascendente. Il 47enne era la persona vivente più anziana segnalata con CS a al momento della sua morte e in precedenza aveva avuto un ecocardiogramma normale-grammo. In caso di morte inaspettata, può essere utile avere pre-valutato attentamente se sia necessaria l'autopsia o la conservazione dei tessuti/DNA. desiderato e di avere un piano appropriato in atto. Oltre alla routine screening per le preoccupazioni specifiche del CS (Tabella 1), è importante sottolineare le raccomandazioni di routine per il mantenimento della salute degli adulti, come come screening annuale della pressione sanguigna e del pannello lipidico in tutti gli individui e mammografia nelle donne.

## 19 | SOMMARIO

La sindrome di Costello (CS) è una RASopatia dovuta all'attivazione della linea germinale mutazioni nel gene HRAS. A causa della natura ubiquitaria in cui HRAS è espresso, CS è una sindrome complessa che colpisce più sistemi di organi e individui sono predisposti al cancro. Come altri RASopatie, gli individui con CS presentano caratteristiche craniofacciali distintive, car-anomalie del diac, ritardi della crescita e dello sviluppo, nonché dermato-problemi logici, ortopedici, oculari e neurologici. È essenziale che i pazienti siano valutati da specialisti e abbiano un follow-up continuo in un approccio regolare e multidisciplinare. Queste raccomandazioni sono state sviluppato da un team interdisciplinare di esperti con l'obiettivo generale per fornire agli operatori sanitari l'assistenza sanitaria più tempestiva pratiche e linee guida per la gestione medica per le persone con CS nel corso della loro vita. Tuttavia, poiché la storia naturale completa della CS non sono chiari e sistematicamente ottenuti dati sui benefici di queste raccomandazioni di gestione sono attualmente carenti, queste cure le linee guida saranno perfezionate in futuro.

## RINGRAZIAMENTI

Gli autori desiderano ringraziare le famiglie e i pazienti che in passato sono stati supportati dall'NIH. Incontri scientifici RASopathy che hanno portato all'interazione tra clinici, famiglie e ricercatori. Inoltre, gli autori sono grati al Costello Syndrome Family Network per il loro supporto entusiasta, assistenza importanza e commenti ponderati nello sviluppo di queste linee guida. Questo lavoro è stato parzialmente supportato dal National Institute of Arthritis e Malattie muscoloscheletriche e della pelle R01AR062165 (KAR) e Rete dei miracoli per bambini (SPS).

## CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

## ORCID

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

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

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

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

## RIFERIMENTI

- Abe, Y., Aoki, Y., Kuriyama, S., Kawame, H., Okamoto, N., Kurosawa, K., ... Matsubara, Y. (2012). Prevalenza e caratteristiche cliniche della sindrome di Costello e della sindrome cardio-facio-cutanea in Giappone: risultati di un'indagine epidemiologica nazionale. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 158A(5), 1083–1094. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35292>
- Adams, W. (1865). *Lezioni sulla patologia e il trattamento delle forme laterali e di altre forme di curvatura della colonna vertebrale*. Londra: Churchill.
- Adviento, B., Corbin, IL, Widjaja, F., Desachy, G., Enrique, N., Rosser, T., ... Weiss, LA (2014). Trattati autistici nelle RASopatie. *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). Sindrome di Costello e ipoglicemia iperinsulinemica. *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). Profilo comportamentale nelle RASopatie. *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). Mutazioni della linea germinale nel proto-oncogene HRAS causano la sindrome di 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). Ipercalciuria e urolitiasi in un caso di sindrome di Costello. *Nefrologia pediatrica*, 13(1), 57–59.
- Axelrad, ME, Glidden, R., Nicholson, L., & Gripp, KW (2004). Abilità adattive, caratteristiche cognitive e comportamentali della sindrome di Costello. *Rivista americana di genetica medica 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). Valutazione longitudinale delle caratteristiche cognitive nella sindrome di 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). Andamento longitudinale delle caratteristiche cognitive, adattive e comportamentali nella sindrome di 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). Funzionamento neurocognitivo, adattivo e comportamentale degli individui con sindrome di Costello: una revisione. *American Journal of Medical Genetics. Parte C, Seminari di genetica medica*, 157C (2), 115–122. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30299>
- Beukers, W., Hercegovic, A., & Zwarthoff, EC (2014). Mutazioni HRAS nel cancro alla vescica in età precoce e possibile associazione con la sindrome di Costello. *European Journal of Human Genetics*, 22, 837–839.
- Bizaoui, V., Gage, J., Brar, R., Rauen, KA e Weiss, LA (2018). Le RASopatie sono associate a un profilo di personalità 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 dell'HVA rilevato tramite analisi degli acidi organici in un paziente affetto dalla sindrome di Costello. *Rivista delle malattie metaboliche ereditarie*, 28(6), 1155–1156. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0124-8>
- Bradley, DJ, Fischbach, PS, Law, IH, Serwer, GA, & Dick, M., 2nd. (2001). Il decorso clinico della tachicardia atriale multifocale nei neonati e nei bambini. *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). Sindrome letale neonatale di Costello e mutazioni insolite di delezione/inserimento di dinucleotidi in HRAS che predicono 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). Un caso di Costello con adenoma paratiroideo e iperprolattinemia. *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., Binman, T., & De León, DD (2011). Sorveglianza postoperatoria e rilevamento dell'ipoglicemia postprandiale dopo fundoplastica nei bambini. *The Journal of Pediatrics*, 159(4), 597–601.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.049>
- Calandrelli, R., D'Apollito, G., Marco, P., Zampino, G., Tartaglione, T., & Colosimo, C. (2015). Sindrome di Costello: analisi della fossa cranica posteriore nei bambini con affollamento della fossa posteriore. *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). Profilo cognitivo dei disturbi associati alla disregolazione della cascata di segnalazione 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). Prima e dopo—Trasformazione nutrizionale del dismorfismo in un caso di sindrome di Costello. *European Journal of Medical Genetics*, 59(11), 573–576. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.10.001>
- Costello, JM (1971). Una nuova sindrome. *The New Zealand Medical Journal*, 74, 397.
- Costello, JM (1977). Una nuova sindrome: subnormalità mentale e papillomi nasali. *Australian Paediatric Journal*, 13(2), 114–118.
- Costello, JM (1996). Sindrome di Costello: aggiornamento sui casi originali e commento. *American Journal of Medical Genetics*, 62(2), 199–201. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320620203>
- Della Marca, G., Vasta, I., Scarano, E., Rigante, M., De Feo, E., Mariotti, P., ... Zampino, G. (2006). Apnea ostruttiva del sonno nella sindrome di Costello. *Rivista americana di genetica medica. Parte A*, 140(3), 257–262. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31076>
- Delrue, MA, Chateil, JF, Arveiler, B., & Lacombe, D. (2003). Sindrome di Costello e anomalie neurologiche. *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, & Blachman, S. (1991). Sindrome di Costello. *American Journal of Medical Genetics*, 41(1), 69–73.
- Detweiler, S., Thacker, MM, Hopkins, E., Conway, L., e Gripp, KW (2013). Manifestazioni ortopediche e implicazioni per gli individui con sindrome di Costello. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 161A(8), 1940–1949. [https://doi.org/10.1002/ajmg.DiRocco.M.,&Dodero.P.\(2003\).Riguardoa](https://doi.org/10.1002/ajmg.DiRocco.M.,&Dodero.P.(2003).Riguardoa)
- Di Rocco, M., & Dodero, P. (2003). Riguardo a "cinque ulteriori pazienti con sindrome di Costello con rhabdomyosarcoma: proposta per un protocollo di screening dei tumori". *American Journal of Medical Genetics*, 118A(2), 199.
- Dickson, PI, Briones, NY, Baylen, BG, Jonas, AJ, French, SW, & Lin, HJ (2004). Sindrome di Costello con iperplasia delle cellule delle isole pancreatiche. *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). Sindrome di Costello: diagnosi clinica nel primo anno di vita. *Giornale europeo di 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). Plasticità associativa cerebrale umana migliorata nella sindrome di 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). Mutazioni HRAS nella sindrome di Costello: rilevamento di mutazioni attivanti costituzionali nei codoni 12 e 13 e perdita dell'allele di tipo selvatico nella malignità. *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, SG, Parraguire-Martinez, S., & Escobedo-Chavez, E. (2000). Sindrome di Costello associata a un neuroblastoma. Presentazione di un caso. *Gaceta Medica de México*, 136(6), 605–609.

- Franceschini, P., Licata, D., Di Cara, G., Guala, A., Bianchi, M., Ingrosso, G., & Franceschini, D. (1999). Carcinoma della vescica nella sindrome di Costello: resoconto di un paziente nato da genitori consanguinei e revisione. *American Journal of Medical Genetics*, 86(2), 174–179.
- Galéra, C., Delrue, MA, Goizet, C., Etchegoyhen, K., Taupiac, E., Sigaudy, S., ... Lacombe, D. (2006). Caratteristiche comportamentali e temperamentali dei bambini con sindrome di 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-analisi di PECS con individui con ASD: indagini su risultati mirati rispetto a quelli non mirati, caratteristiche dei partecipanti e fase di implementazione. *Research in Developmental Disabilities*, 33 (2), 406–418. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.09.023> Gelb, BD, Roberts, AE e Tartaglia, M. (2015).
- Cardiomiopatie nella sindrome di Noonan e altre RASopatie. *Progress in Pediatric Cardio-ology*, 39(1), 13–19. Italiano: <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2015.01.002> Gersh, BJ, Maron, BJ, Bonow, RO, Dearani, JA, Fifer, MA, Link, MS, ... American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force sulle linee guida per la pratica, 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). Linee guida ACCF/AHA 2011 per la diagnosi e il trattamento della cardiomiopatia ipertrofica: Riepilogo esecutivo: Un rapporto della task force dell'American College of Cardiology Foundation/American Heart Association sulle linee guida per la pratica. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 142(24), 2761–2796. Italiano: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230> Giannoulou, E., McVean, G., Taylor, IB, McGowan, SJ, Maher, GJ, Iqbal, Z., ... Goriely, A. (2013). Contributi del tasso di mutazione intrinseca e della selezione egoistica ai livelli di mutazioni de novo HRAS nella linea germinale paterna. *Atti della National Academy of Sciences degli Stati Uniti d'America*, 110(50), 20152–20157. <https://doi.org/10.1073/pnas.1311381110>
- Girisha, KM, Lewis, LE, Phadke, SR, & Kutsche, K. (2010). Sindrome di Costello con cutis laxa grave e mutazione a mosaico HRAS G12S. *Rivista americana di genetica medica. 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). Coinvolgimento del sistema respiratorio nella sindrome di 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). Sviluppo craniofacciale e dentale nella sindrome di Costello. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 164A(6), 1425–1430. Italiano: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36475> Goodwin, AF, Tidyman, WE, Jheon, AH, Sharir, A., Zheng, X., Charles, C., ... Klein, OD (2014). La segnalazione Ras anomala regola negativamente la formazione dello smalto. *Human Molecular Genetics*, 23(3), 682–692.
- Goriely, A., & Wilkie, AOM (2012). Mutazioni con effetto età paterna e selezione egoistica degli spermatozoi: cause e conseguenze per le malattie umane. *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). Valutazione dell'associazione gene-malattia di 19 geni con le RASopatie utilizzando il framework di cura dei geni ClinGen. *Human Mutation*, 39, 1485–1493.
- Gregersen, N., & Viljoen, D. (2004). Sindrome di Costello con deficit dell'ormone della crescita e ipoglicemia: un nuovo rapporto e revisione delle associazioni endocrine. *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). Una nuova sostituzione HRAS (c.266C>G; p.S89C) che determina una riduzione della segnalazione a valle suggerisce una nuova dimensione della disregolazione del pathway RAS nello sviluppo umano. *American Journal*
- di genetica medica. *Parte A*, 158A(9), 2106–2118. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35449> Gripp, KW, & Demmer, LA (2013). Cheratocono nella sindrome di Costello. *Rivista americana di genetica medica. Parte A*, 161A(5), 1132–1136. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35816>
- Gripp, KW, Hopkins, E., Doyle, D., & Dobyns, WB (2010). Alta incidenza di ingrossamento cerebellare postnatale progressivo nella sindrome di Costello: crescita eccessiva del cervello associata a mutazioni HRAS come probabile causa di anomalie strutturali del cervello e del midollo spinale. *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). Analisi fenotipica di individui con sindrome di Costello dovuta a HRAS p.G13C. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 155A(4), 706–716. Italiano: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33884> Gripp, KW, Innes, AM, Axelrad, ME, Gillan, TL, Parboosingh, JS, Davies, C., ... Sol-Church, K. (2008). Sindrome di Costello associata a nuove mutazioni germinali HRAS: un fenotipo attenuato? *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, & Rosenberger, G. (2017). Fenotipo attenuato della sindrome di Costello e morte precoce in un paziente con una mutazione HRAS (c.179G>T; p.Gly60Val) che influenza la dinamica della segnalazione. *Clinical Genetics*, 92(3), 332–337. <https://doi.org/10.1111/cge.12980>
- Gripp, KW, & Lin, A. (2012). Sindrome di Costello: una sindrome del pathway Ras/proteina chinas attivata da mitogeni (rasopatia) derivante da mutazioni germinali HRAS. *Genetics in Medicine*, 14(3), 285–292. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822dd91f>
- Gripp, KW, & Lin, AE (2006, 1993-2018). Sindrome di Costello. In MP Adam, HH Ardinger, RA Pagon, SE Wallace, B. L.JH, K. Stephens, & A. Amemiya (a cura di), *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle Estratto da <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). Analisi della mutazione HRAS nella sindrome di Costello: correlazione genotipo-fenotipo. *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 uniparentale paterna 11p15.5 nel nodulo pancreatico di un neonato con sindrome di Costello: meccanismo condiviso per ipoglicemia iperinsulinemica nei neonati con sindrome di Costello e Beckwith-Wiedemann e perdita somatica di eterozigosi nella sindrome di Costello che guida l'espansione clonale. *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). Cinque ulteriori pazienti con sindrome di Costello con raddomiosarcoma: proposta per un protocollo di screening dei tumori. *American Journal of Medical Genetics*, 108(1), 80–87.
- Gripp, KW, Scott, CI, Jr., Nicholson, L., & Figueroa, TE (2000). Un secondo-Secondo caso di carcinoma alla vescica in un paziente con sindrome di Costello. *Rivista americana di genetica medica*, 90, 256–259.
- Gripp, KW, Sol-Church, K., Smpokou, P., Graham, GE, Stevenson, DA, Hanson, H., ... Rosenberger, G. (2015). Un fenotipo attenuato della sindrome di Costello in tre individui non imparentati con una mutazione HRAS c.179G>a (p.Gly60Asp) è correlato a conseguenze funzionali non comuni. *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 e Sol-Church, K. (2011). Conferma molecolare di HRAS p.G12S in fratelli con sindrome di Costello. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 155A(9), 2263–2268. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34150>
- Gripp, KW, Stabley, DL, Nicholson, L., Hoffman, JD, e Sol-Church, K. (2006). Il mosaicismo somatico per una mutazione HRAS causa Costello

- sindrome. *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). Una mutazione nel gene SOS1 causa la fibromatosi gengivale ereditaria di 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). L'efficienza di splicing delle mutazioni HRAS attivanti può determinare il fenotipo e la frequenza della sindrome di Costello nel cancro. *PLoS Genetics*, 12(5), e1006039. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006039>
- Hennekam, RC (2003). Sindrome di Costello: una panoramica. *American Journal of Medical Genetics Parte C: Seminari di genetica medica*, 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). Vivere con la sindrome di Costello: problemi di qualità della vita negli anziani. *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). Ulteriore delimitazione del comportamento caratteristiche orali e neurologiche nella sindrome di 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). Correlazione genotipo-fenotipo nella sindrome di Costello: analisi della mutazione HRAS in 43 casi. *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). Sindrome di Costello: due casi con rhabdomyosarcoma embrionale. *Journal of Medical Genetics*, 35 (12), 1036–1039.
- Kratz, CP, Rapisuwon, S., Reed, H., Hasle, H., & Rosesberg, PS (2011). Cancro nelle sindromi di Noonan, Costello, cardiofacciotane e LEOPARD. *American Journal of Medical Genetics. Parte C, Seminari di Medical Genetics*, 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). Understanding growth failure in Costello syndrome: Increased resting energy spending. *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). Decreased bone mineral density in Costello syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism*, 111(1), 41–45. Italiano: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.08.007> Levin, MD, Saitta, SC, Gripp, KW, Wenger, TL, Ganesh, J., Kalish, JM, ... Lin, AE (2018). La tachicardia atriale non rientrante si verifica indipendentemente dalla cardiomiopatia ipertonica nei pazienti con RASopatia. *Rivista americana di genetica medica Parte A*, 176(8), 1711–1722. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38854>
- Lightdale, JR, & Gremse, DA . (2013). Reflusso gastroesofageo: guida alla gestione per il pediatra. *Pediatrics*, 131(5), e1684–e1695. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0421>. Sezione su Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione
- Lin, AE, Alexander, ME, Colan, SD, Kerr, B., Rauen, KA, Noonan, J., ... Gripp, KW (2011). Analisi cliniche, patologiche e molecolari di anomalie cardiovascolari nella sindrome di Costello: una sindrome del pathway 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). Caratteristiche prenatali della sindrome di Costello: riscontri ecografici e tachicardia atriale. *Prenatal Diagnosis*, 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). Gravi manifestazioni neonatali della sindrome di Costello. *Rivista di genetica medica*, 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). Analisi funzionale di una duplicazione (p.E63\_D69dup) nella regione switch II di HRAS: nuovi aspetti della patogenesi molecolare alla base della sindrome di Costello. *Human Molecular Genetics*, 22(8), 1643–1653. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt014>
- Lorenz, S., Petersen, C., Kordaß, U., Seidel, H., Zenker, M., & Kutsche, K. (2012). Due casi con decorso letale grave della sindrome di Costello associata 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). Delineazione della sindrome di Costello. *American Journal of Medical Genetics*, 41(3), 346–349. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320410316> Morige-Picard, F., Ezzedine, K., Delrue, MA, Arveiler, B., Fergelot, P., Taieb, A., ... Boralevi, F. (2013). Manifestazioni cutanee nella sindrome di Costello e cardiofacciotane: resoconto di 18 casi e revisione della letteratura. *Pediatric Dermatology*, 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). Sindrome di Costello: una sindrome che predispone al cancro? *Dismorfologia clinica*, 9(4), 265–268.
- Myers, A., Bernstein, JA, Brennan, ML, Curry, C., Esplin, ED, Fisher, J., ... Hudgins, L. (2014). Caratteristiche perinatali delle RASopatie: sindrome di Noonan, sindrome cardiofacciotane e sindrome di Costello. *Rivista americana di genetica medica. Parte A*, 164A(11), 2814–2821. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36737>
- Narrod, SA, Stillier, C., & Lenoir, GM (1991). Una stima della frazione ereditabile del cancro infantile. *British Journal of Cancer*, 63, 993–999.
- Paquin, A., Hordo, C., Kaplan, DR, & Miller, FD (2009). Costello syndrome H-Ras alleles adjust cortical development. *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). Un neonato prematuro con sindrome di Costello dovuta a una rara mutazione 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 retinica in due ragazzi con sindrome di Costello dovuta alla mutazione 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). Sindrome di Costello e disturbi correlati. *Current Opinion in Pediatrics*, 19(6), 636–644. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f161dc>
- Rauen, KA (2007). HRAS e la sindrome di Costello. *Genetica clinica*, 71 (2), 101–108. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00743.x> Rauen, KA (2013). Le RASopatie. *Revisione annuale di genomica e genetica umana*, 14, 355–369. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153523>
- Reinker, KA, Stevenson, DA, & Tsung, A. (2011). Condizioni ortopediche nei disturbi correlati 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). La disomia uniparentale paterna con perdita segmentale di eterozigosi del cromosoma 11 sono caratteristiche distintive del rhabdomyosarcoma embrionale sindromico e sporadico. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 170, 3197–3206.
- Salerno, JC, Kertesz, NJ, Friedman, RA, & Fenrich, AL (2004). Il decorso clinico della tachicardia ectopica atriale è dipendente dall'età: risultati e trattamento nei bambini di età <3 o > 3 anni. *Journal of the*

- Collegio americano di cardiologia, 43(3), 438–444. <https://doi.org/10.1016/jack.2003.09.031>
- Sammon, MR, Doyle, D., Hopkins, E., Sol-Church, K., Stabley, DL, McGready, J., ... Gripp, KW (2012). Tabelle di crescita normativa per individui con sindrome di 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 e
- Axelrad, ME (2017). Differenze legate all'età nella prevalenza dei sintomi del disturbo dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti con sindrome di 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 e Axelrad, ME (2013). Funzionamento della memoria verbale negli adolescenti e nei giovani adulti con sindrome di Costello: prove di relativa conservazione nella memoria di riconoscimento. *American Journal of Medical Genetics. Parte A*, 161A(9), 2258–2265. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36078> Shankar SP, Rauen KA. (2009). Una mutazione ricorrente G12S in HRAS causa un fenotipo oculare variabile nella sindrome di Costello; (252/F PB#40) presentato presso The American Society of Human Genetics, Honolulu, HI, 23 ottobre 2009.
- Sheffield, BS, Yip, S., Ruchelli, ED, Dunham, CP, Sherwin, E., Brooks, PA, ... Lee, A. (2015). Cardiomiopatia ipertrofica congenita fatale e nodulo pancreatico morfologicamente identico alla lesione focale dell'iperinsulinismo congenito in un neonato con sindrome di Costello. Segnalazione di un caso e revisione della letteratura. *Pediatric and Developmental Pathology*, 18(3), 237–244. <https://doi.org/10.2350/14-07-1525-CR.1>
- Siegel, DH, Mann, JA, Krol, AL, & Rauen, KA (2012). Fenotipo dermatologico nella sindrome di Costello: conseguenze della disregolazione di Ras nello sviluppo. *British Journal of Dermatology*, 166(3), 601–607. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10744.x>
- Sigaudy, S., Vittu, G., David, A., Vigeron, J., Lacombe, D., Moncla, A., ... Philip, N. (2000). Sindrome di Costello: resoconto di sei pazienti, tra cui uno con rhabdomyosarcoma embrionale. *European Journal of Pediatrics*, 159(3), 139–142.
- Smith, LP, Podraza, J., & Proud, VK (2009). Polidramnios, ipercrescita fetale e macrocefalia: risultati ecografici prenatali della sindrome di 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). In M. Zenker (Ed.), *Sindrome di Noonan e disturbi correlati - una questione di segnalazione Ras deregolata*. Basilea, Svizzera: Karger.
- Sol-Church, K., Stabley, DL, Demmer, LA, Agbulos, A., Lin, AE, Smoot, L., ... Gripp, KW (2009). Trasmissione da maschio a maschio della sindrome di Costello: mutazione germinale G12S HRAS ereditata da un padre con mosaicismo somatico. *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). Bias paterno nell'origine parentale delle mutazioni HRAS nella sindrome di 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). Sindrome di Costello con acne nodulocistica grave: inaspettato significativo miglioramento dell'acantosi nigricans dopo trattamento orale con isotretinoina. *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). Deficit dell'ormone della crescita nella sindrome di 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). Debolezza muscolare periferica in RASopatie. *Muscolo 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). Riassorbimento osseo nelle sindromi del pathway Ras/MAPK. *Clinical Genetics*, 80(6), 566–573. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01619.x>
- Stevenson, DA, & Yang, FC (2011). Il fenotipo muscoloscheletrico delle RASopatie. *American Journal of Medical Genetics Parte C*, 157C(2), 90–103. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30296>
- Suri, M., & Garrett, C. (1998). Sindrome di Costello con neurinoma acustico e cataratta. Il locus di Costello è collegato alla neurofibromatosi di tipo 2 su 22q? *Clinical Dysmorphology*, 7(2), 149–151.
- Takahashi, M., & Ohashi, H. (2013). Malformazioni craniofacciali e dentali nella sindrome di Costello: una valutazione dettagliata mediante tomografia computerizzata multi-detector row. *Anomalie congenite (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). Raccomandazioni della Pediatric Endocrine Society per la valutazione e la gestione dell'ipoglicemia persistente nei neonati, nei lattanti e nei bambini. *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 del muscolo scheletrico nella sindrome di Costello e cardio-facio-cutanea: conseguenze evolutive dell'attivazione di Ras/MAPK della linea germinale sulla miogenesi. *American Journal of Medical Genetics. Parte C, Seminari di genetica medica*, 157C(2), 104–114. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30298> Tidyman, WE, & Rauen, KA (2016a).
- Espansione delle RASopatie. Rapporti attuali sulla medicina genetica, 4(3), 57–64.
- Tidyman, WE, & Rauen, KA (2016b). Patogenetica delle RASopatie. *Genetica molecolare umana*, 25, R123–R132.
- Urakami, S., Igawa, M., Shiina, H., Shigeno, K., Kikuno, N., & Yoshino, T. (2002). Carcinoma a cellule transizionali ricorrente in un bambino con sindrome di 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). Risultati prenatali in una gravidanza gemellare monozigotica con sindrome di Costello. *Diagnosi prenatale*, 22(5), 415–417. <https://doi.org/10.1002/pd.333>
- van der Burgt, I., Kupsky, W., Stassou, S., Nadroo, A., Barroso, C., Diem, A., ... Zenker, M. (2007). Miopatia causata da mutazioni germinali HRAS: implicazioni per la differenziazione miogenica disturbata in presenza di attivazione costitutiva 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). Mutazione HRAS ricorrente G12S in pazienti olandesi con sindrome di Costello. *Dermatologia sperimentale*, 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). Raccomandazioni per la sorveglianza del cancro in individui con RASopatie e altre condizioni genetiche rare con rischio di cancro aumentato. *Clinical Cancer Research*, 23(12), e83–e90. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0631> Weaver, KN, Wang, D., Cnota, J., Gardner, N., Stabley, D., Sol-Church, K., ... Hopkins, RJ (2014). Sindrome di Costello letale precoce dovuta a rara sostituzione della base tandem HRAS (c.35\_36GC>AA; p.G12E)- malattia vascolare polmonare associata. *Patologia pediatrica e dello sviluppo*, 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). Il fenotipo adulto nella sindrome di 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 e Yu, B. (2015). Mutazione di duplicazione ricorrente in HRAS che causa una lieve sindrome di Costello in un paziente cinese.

- Clinical and Experimental Dermatology, 40(4), 404–407. <https://doi.org/10.1111/ced.12571> Yassir, W.,
- Grottkau, BE, & Goldberg, MJ (2003). Sindrome di Costello: manifestazioni ortopediche e salute funzionale. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 23(1), 94–98.
- Young, O., Perati, S., Weiss, LA, & Rauen, KA (2018). Età e sintomi ASD nella sindrome di 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). Sindrome di Costello: ulteriore delineazione clinica, definizione genetica della storia naturale 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). Diversità, origine della linea germinale parentale e spettro fenotipico dei cambiamenti missenso de novo dell'HRAS nella sindrome di Costello. *Mutazione umana*, 28(3), 265–272. <https://doi.org/10.1002/humu.20431>

Come citare questo articolo: Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, et al. Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *Am J Med Genet Part A*. 2019;179A: 1725–1744. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61270>