

# Síndrome de Costello

**Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)**





- **Guía Clínica**
- **Protocolo Diagnóstico**
- **Protocolo de Seguimiento**
- **Información Mínima Necesaria sobre un Paciente con Síndrome de Costello**
- **Hoja Informativa a Pacientes**

# Síndrome de Costello

---

**Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)**

**Víctor Martínez-Glez, MD. PhD.**

**Pablo Lapunzina, MD. PhD.**

Instituto de Genética Médica y Molecular -INGEMM,

IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

CIBERER- Ciber de Enfermedades Raras

Revisor Externo: Blanca Gener, MD. Genética Clínica,

Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces, Barakaldo, España.

**Grupo de Trabajo Sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos**  
**GT-CSGP**

*Los síndromes de predisposición a cáncer son poco frecuentes y las neoplasias que surgen en este contexto representan sólo el 1-10% de los tumores infantiles. A pesar de ello, la lista es cada vez mayor y los estudios realizados en pacientes afectados y sus familias han sido de singular valor para la comprensión del desarrollo del cáncer en general, por lo que en los últimos años están empezando a recibir una mayor atención tanto a nivel sanitario como de investigación. Sin embargo, existe aún un gran vacío de interés en el subgrupo de síndromes genéticos polimalformativos que presentan una mayor predisposición a desarrollar cáncer.*

*Por ello, es necesario ofrecer a los profesionales biosanitarios una información actualizada sobre los aspectos clínicos y moleculares de este tipo de síndromes y de sus neoplasias asociadas, de forma que sirva como referente en diagnóstico, prevención y seguimiento de pacientes y familiares, así como en términos de docencia e investigación. Para ello, el Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos se conforma para intentar satisfacer esta carencia, estableciendo diversas estrategias de abordaje desde una perspectiva amplia y multidisciplinar.*

*Victor Martínez-Glez*  
*Coordinador GT-CSGP*

# Tabla de Contenidos

	Grupo de Trabajo Sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos . . . . .	IV
	Tabla de Contenidos . . . . .	.V
	RESUMEN . . . . .	VI
1.	INTRODUCCIÓN . . . . .	.1
2.	DESCRIPCIÓN . . . . .	.1
2.1.	Clínica y epidemiología . . . . .	.1
2.2.	Criterios diagnósticos. . . . .	2
2.3.	Diagnóstico diferencial . . . . .	.3
2.4.	Etiología: Genética y patogenia . . . . .	.4
2.5.	Correlación genotipo-fenotipo. . . . .	.5
2.6.	Métodos diagnósticos . . . . .	.6
2.7.	Evolución y Evaluación . . . . .	.6
3.	NEOPLASIAS ASOCIADAS . . . . .	.7
3.1.	Patogenia y oncogenética. . . . .	.8
3.2.	Diagnóstico, vigilancia y tratamiento. . . . .	.8
4.	ASESORAMIENTO GENÉTICO . . . . .	.9
5.	PROTOCOLOS. . . . .	.9
5.1.	Protocolo Diagnóstico . . . . .	.9
5.2.	Protocolo de Seguimiento. . . . .	10
6.	ENLACES Y RECURSOS DE INTERÉS . . . . .	11
7.	DEFINICIONES . . . . .	11
8.	REFERENCIAS . . . . .	12
9.	ANEXOS. . . . .	14
9.1.	Información Mínima Necesaria sobre un Paciente con Síndrome de Costello . . . . .	15
9.2.1	Hojas informativas a pacientes: Síndrome de Costello . . . . .	16
9.2.2.	Hojas informativas a pacientes: Herencia Dominante . . . . .	20

# RESUMEN

**DEFINICIÓN:** El Síndrome de Costello (SC) es un desorden complejo del desarrollo que se caracteriza por retraso del crecimiento y del desarrollo postnatal, facies tosca, retraso psicomotor, alteraciones cardíacas, endocrinas, ectodérmicas, esqueléticas y una mayor predisposición a desarrollar tumores.

**CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA:** El SC es una Enfermedad Rara cuyas manifestaciones características son: pobre crecimiento postnatal, retraso psicomotor con predominio de afectación del lenguaje, problemas en la deglución y alimentación, discapacidad intelectual, facies tosca con boca amplia y labios gruesos, desviación cubital de muñecas y dedos, acortamiento en los tendones de Aquiles, piel gruesa y redundante en el dorso de manos y pies, pliegues palmares y plantares profundos, pelo rizado, papilomas principalmente peri-nasales y peri-anales, estenosis valvular pulmonar, cardiomiopatía hipertrófica, taquicardia atrial, hipoglucemia neonatal y un riesgo incrementado de 10% a 15% de presentar tumores malignos, siendo el rabdomiosarcoma el más frecuente, seguido de carcinoma de vejiga y neuroblastoma.

**DIAGNÓSTICO:** Se basa en las características clínicas y se confirma molecularmente con la identificación de mutaciones en el gen *HRAS*.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:** Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo (CFC) y Síndrome de Noonan.

**ETIOLOGÍA:** Las mutaciones germinales que aumentan la actividad del gen *HRAS* se detectan en el ~85% de los pacientes. Los cambios G12S (~80%) y G12A suman el ~95% de las mutaciones detectadas.

**ASESORAMIENTO GENÉTICO:** Tiene un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia completa y expresividad variable. Usualmente se produce por mutaciones de novo en el gen *HRAS*.

# 1 INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Costello (SC) [MIM#218040 / ORPHA3071] es un desorden complejo del desarrollo que se clasifica como Enfermedad Rara de base genética. Se caracteriza por retraso del crecimiento y del desarrollo postnatal, facies tosca, retraso psicomotor, problemas de alimentación, alteraciones cardíacas y endocrinas, anomalías ectodérmicas y esqueléticas, así como una mayor predisposición a desarrollar tumores. Este riesgo incrementado de presentar neoplasias, de aproximadamente un 14%, es importante en el cuidado médico de los pacientes afectos, ya que incide directamente en su morbilidad y mortalidad.

El SC puede ser causado por mutaciones germinales que aumentan la actividad del gen *HRAS* y por ello muestra un solapamiento fenotípico con otros síndromes en los que hay alteraciones en la vía de señalización RAS, involucrada en proliferación, diferenciación y muerte celular.

Las patologías con mayor solapamiento fenotípico son el Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo (CFC) [MIM #115150], causado por mutaciones en los genes *KRAS*, *BRAF*, *MEK1* y

*MEK2*, y el síndrome de Noonan [MIM #163950], causado por mutaciones en *PTPN11*, *SOS1*, *CRAF1* y *KRAS*. Otros síndromes involucrados en la vía de señalización RAS son el síndrome LEOPARD [MIM #151100], causado por mutaciones en *PTPN11* y *CRAF1*, la Neurofibromatosis tipo I [MIM #162200], causada por haploinsuficiencia de *NF1*, y la fibromatosis gingival tipo 1 [MIM #135300], causada por haploinsuficiencia de *SOS1*.

La primera referencia conocida a este síndrome genético es del año 1971, cuando J.M. Costello presentó en un congreso dos casos no relacionados de niños que mostraban discapacidad intelectual, peso elevado al nacimiento, problemas de alimentación en la etapa neonatal, pelo rizado, facies tosca, papilomas nasales y piel redundante en las manos. Los dos casos fueron publicados con más detalle en 1977<sup>1</sup>, aunque no fue reconocido como síndrome hasta 1991 cuando Der Kaloustian reportó otro caso y llamó a esa condición Síndrome de Costello (SC)<sup>2</sup>. En el año 2005 se describieron los primeros pacientes con mutaciones causantes de la enfermedad detectadas en el gen *HRAS*<sup>3</sup>.

## 2 DESCRIPCIÓN

### 2.1. Clínica y epidemiología

**2.1.1. Epidemiología:** Como Enfermedad Rara y según la definición de las mismas en la Unión Europea, el Síndrome de Costello (SC) presenta una prevalencia que no supera los 5 casos por 10.000 habitantes. Aunque el dato exacto se desconoce, el informe de Orphanet [www.orpha.net] de mayo de 2011, en el que se hace una revisión sistemática de la literatura sobre prevalencia o número de casos publicados de Enfermedades Raras, contabiliza 200 casos. En el SC no se ha visto una diferencia de presentación por sexos. La penetrancia es completa en el SC<sup>3-5</sup>.

**2.1.2. Características Craneo-Faciales:** Los pacientes con SC presentan **macrocefalia relativa**, **pelo rizado**, cejas gruesas, pliegues epicánticos, estrabismo, fisuras palpebrales

inclinadas hacia abajo, pabellones auriculares largos y de implantación baja, puente nasal deprimido, nariz bulbosa, mejillas abundantes, **boca amplia**, **labios gruesos** y lengua larga. Estas características dan en conjunto la apariencia de **facies tosca (Fig. 1)**.

Menos frecuentemente se observa fontanela anterior persistente, venas prominentes en cuero cabelludo, hipertelorismo y hemangioma capilar en la glabella. Son hallazgos frecuentes en la cavidad oral la hipertrofia gingival, lengua larga, paladar alto, úvula bifida, dientes espaciados y caries<sup>6</sup>.

**2.1.3. Crecimiento, Desarrollo y alteraciones Neurológicas:** Aunque es frecuente que los individuos con SC presenten un peso aumentado al nacimiento,

generalmente debido a edema, suelen posteriormente estar por debajo del percentil 5 tanto en talla como en peso, debido a un **pobre crecimiento postnatal**. Todos los pacientes con Síndrome de Costello presentan **retraso psicomotor** con predominio de **afectación del lenguaje y problemas en la deglución y alimentación**.

El **desarrollo intelectual está también retrasado**, debido en parte a una desregulación de precursores corticales neuronales<sup>7</sup>. Los pacientes con SC presentan un coeficiente de inteligencia medio de ~55 en un amplio rango entre 20 y 87. Estos pacientes pueden ser bastante sociables, aunque se ha reportado ansiedad, hiperactividad y automutilación. Las habilidades intelectuales y de lenguaje suelen permanecer estáticas en el tiempo, con ligeros cambios en el razonamiento no verbal, y las capacidades adaptativas pueden mejorar con ayuda<sup>8-10</sup>.

Son hallazgos frecuentes las alteraciones en el electroencefalograma (30%), diferentes tipos de epilepsia (20-30%), la **hidrocefalia** y dilatación ventricular moderada (30-40%), **atrofia cerebral** generalizada o localizada (30-40%), malformación de Chiari I (8%), siringomielia y herniación de amígdalas cerebelosas.

Esta última aparece de forma progresiva tanto prenatal como postnatalmente, al igual que ocurre en el Síndrome de Macrocefalia-Malformación Capilar, probablemente debido a un crecimiento cerebral desproporcionado<sup>11</sup>. Las derivaciones quirúrgicas de líquido por hidrocefalia no suelen ser necesarias. Otras alteraciones incluyen leucomalacia y desmielinización de nervios ópticos<sup>6,12</sup>.

**2.1.4. Manifestaciones Musculo-esqueléticas:** Es frecuente una **hipotonía** difusa y una **hiperlaxitud ligamentosa** generalizada y acentuada en los dedos, aunque articulaciones como las de rodilla y cadera pueden tener una extensión disminuida. Ortopédicamente son frecuentes la **desviación cubital de muñecas y dedos**, falanges distales anchas, reducción de la amplitud de movimiento del hombro, cifosis, escoliosis, pectus carinatum, pectus excavatum, caja torácica asimétrica, subluxación de la cabeza del radio, deformidad en flexión del codo, subluxación de cadera, **acortamiento en los tendones de Aquiles**, astrágalo vertical congénito y pies planos y valgus.

Radiográficamente se pueden hacer evidentes las alteraciones en fontanela anterior, huesos largos osteoporóticos y un retraso en la edad ósea en la infancia, con una posible edad ósea aumentada en la pubertad<sup>6,13</sup>. Los pacientes con SC sufren una degradación del colágeno que es muy evidente en tejido óseo<sup>14</sup>.

**2.1.5. Alteraciones Epiteliales:** Las características principales incluyen una **piel gruesa y redundante en el dorso de manos y pies, pliegues palmares y plantares profundos, pelo rizado** que se pierde fácilmente, hiperqueratosis focal en extremidades (frecuente en manos y pies), acantosis nigricans y uñas hipoplásicas.

Son frecuentes los **papilomas**, principalmente perinasales y peri-anales, aunque también alrededor de ojos, boca, axila, rodilla, codo y abdomen. Se ha sugerido que la voz ronca presente en muchos pacientes con SC puede ser el resultado de papilomas en las cuerdas vocales.

Los tumores benignos de origen ectodérmico como los papilomas, epitelomas calcificados, quistes dermoides, fibroadenosis de mama y siringomas, son alteraciones a tener muy presentes en el SC. Menos frecuentemente se ha descrito hipertricosis, hiperhidrosis, hemangiomas múltiples, mamilas hiperplásicas y supernumerarias y acumulación grasa inusual<sup>6,15,16</sup>.

**2.1.6. Manifestaciones Cardíacas:** Las anomalías cardíacas pueden presentarse hasta en un 84% de los casos, siendo frecuentes los defectos cardíacos congénitos (40%) como la **estenosis valvular pulmonar** (9-20%). Otro hallazgo usual (40-61%) es la **cardiomiopatía hipertrófica** (estenosis subaórtica idiopática) y puede ser severa o letal en la infancia temprana en un 14%. Es frecuente la **taquicardia atrial** (33-48%) supraventricular o paroxismal con ritmo atrial caótico, siendo ésta una causa importante de mortalidad, independientemente de la presencia o ausencia de anomalías anatómicas. La presencia conjunta de estos 3 tipos de defectos cardíacos puede encontrarse hasta en un 19% de los casos<sup>15,24,25</sup>.

**2.1.7. Otros:** Los pacientes con SC pueden presentar alteraciones endocrinas como deficiencia de hormona del crecimiento, insuficiencia adrenal, intolerancia a la glucosa, adenoma paratiroideo con hiperprolactinemia e **hipoglucemia neonatal**. Esta última es frecuente y puede ser debida a deficiencia de hormona del crecimiento, deficiencia de cortisol y/o por hiperinsulinismo persistente<sup>26</sup>.

Recientemente se ha propuesto que la estenosis pilórica debe ser incluida en la lista de alteraciones presentes en el SC, ya que se ha visto en un ~8% de estos pacientes, lo que representa una frecuencia superior a la de la población general<sup>27</sup>.

El SC tiene un riesgo de 10% a 15% de presentar **tumores malignos**, siendo el **rabdomiosarcoma** el más frecuente, seguido de carcinoma de vejiga y neuroblastoma. El carcinoma de vejiga, frecuente en adultos de la población general, se ha descrito también en adolescentes con SC<sup>23,28,29</sup>.

## 2.2. Criterios diagnósticos

El diagnóstico clínico del Síndrome de Costello se hace en base a las características clínicas en el contexto de su historia natural. El SC no tiene signos o síntomas patognomónicos y actualmente no existe un listado formal de criterios diagnósticos, sin embargo, los hallazgos fenotípicos que son claves para su diagnóstico se muestran **resaltados** en el apartado de descripción clínica. (**Tabla 1**).





**Fig 1.** La apariencia facial típica en el Síndrome de Costello se caracteriza por: pelo rizado, cejas gruesas, pliegues epicánticos, estrabismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, hipertelorismo, pabellones auriculares largos y de implantación baja, puente nasal deprimido, nariz bulbosa, boca amplia, labios gruesos y lengua larga. Estas características dan en conjunto la apariencia de facies tosca.

La identificación de mutaciones en el gen *HRAS* por medio de análisis genéticos moleculares confirma el diagnóstico clínico de SC <sup>30, 31</sup>. No se conoce ningún otro fenotipo asociado con mutaciones germinales en el gen *HRAS*.

### 2.3. Diagnóstico diferencial

El SC puede ser difícil de diferenciar del Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo (CFC) y del Síndrome de Noonan, especialmente en edades tempranas <sup>32</sup>. Posteriormente, las diferencias con el Síndrome de Noonan se hacen más evidentes. Los síndromes de Beckwith-Wiedemann y Simpson-Golabi-Behmel deben considerarse en el diagnóstico diferencial debido a la presencia neonatal de macrosomía, macroglosia, facies tosca e hipoglucemia, aunque éstos son verdaderos síndromes de sobrecrecimiento.

El síndrome de Williams comparte con el SC la hiperlaxitud ligamentosa, piel redundante, labios prominentes y personalidad amigable. Sin embargo, el Síndrome de Williams tiene un perfil cognitivo específico, arteriopatía,

alteraciones de tejido conectivo y frecuentemente hipercalcemia.

**2.3.1. Características Cráneo-Faciales:** Las características faciales del CFC dan también la apariencia de facies tosca, pero los labios no son tan gruesos y prominentes como en el SC. El cuello amplio diferencia al Síndrome de Noonan. La ptosis palpebral y el hipertelorismo son también más frecuentes en el Síndrome de Noonan. La hipertrofia gingival es bastante característica del SC <sup>33</sup>.

**2.3.2. Crecimiento, Desarrollo y Neurológico:** Los problemas en la deglución y alimentación neonatal suelen ser más importantes en SC que en CFC y más frecuentes y severos que en el S. de Noonan. El retraso del desarrollo es frecuente también en CFC y variable en el Síndrome de Noonan. La talla al nacimiento es usualmente normal en el S. de Noonan, con una talla final ligeramente por debajo de los límites inferiores de la normalidad.

La afectación severa de las capacidades cognitivas es infrecuente en SC <sup>8</sup>. Las capacidades escolares están menos afectadas en el S. de Noonan, donde el discapacidad intelectual leve se ve en aproximadamente un tercio de los afectos. Las crisis convulsivas parecen ser más frecuentes en CFC que en SC <sup>34</sup>.

**2.3.3. Manifestaciones Musculo-esqueléticas:** La hiperlaxitud ligamentosa generalizada y acentuada en los dedos, así como la desviación cubital de muñecas y dedos es muy sugerente de SC. La combinación de pectus carinatum superior y pectus excavatum inferior con mamilas de aparente implantación baja, es típica del Síndrome de Noonan.

**2.3.4. Alteraciones Epiteliales:** Las características principales en SC incluyen una piel gruesa y redundante en el dorso de manos y pies, pliegues palmares y plantares profundos. En el CFC el pelo también es escaso y rizado, pero además las cejas son típicamente escasas o ausentes. En el CFC son más frecuentes la dermatitis atópica severa, hiperqueratosis e ictiosis. Los papilomas característicos de SC no se encuentran en CFC <sup>15, 16</sup>.

**2.3.5. Manifestaciones Cardiacas:** Las anomalías cardiacas son similares en los tres síndromes. La frecuencia de cardiomiopatía hipertrófica es parecida entre SC y CFC, sin embargo, las arritmias son más frecuentes y calificadas de ritmo atrial caótico en el SC y los defectos cardiacos congénitos son más frecuentes en el CFC. La estenosis valvular pulmonar aislada es rara en el SC, es ligeramente más frecuente en el Síndrome de Noonan (20-50%), y en CFC es más frecuente verla cuando va acompañada de defectos septales atriales. Son también frecuentes en el síndrome de Noonan los defectos septales y la tetralogía de Fallot <sup>18</sup>.

**2.3.6.** No hay descripción de tumores malignos en el CFC. Las neoplasias descritas en el Síndrome de Noonan incluye leucemias linfoblástica aguda y mielomonocítica

Tabla 1. Manifestaciones fenotípicas del Síndrome de Costello

Fenotipo	Frecuencia	Fenotipo	Frecuencia
<b>Crecimiento, desarrollo y Neurológico</b>	%	<b>Manifestaciones Musculo-Esqueléticas</b>	%
Retraso del desarrollo	100	Edad ósea retrasada	83
Discapacidad intelectual	100	Dedos hiperextensibles	83
Talla baja	98	Cuello corto	81
Problemas de alimentación	97	Acortamiento del tendón de Aquiles	74
Retraso del crecimiento postnatal	94	Hipotonia	74
Sociabilidad adecuada	73	Diámetro AP en Tórax incrementado	67
Macrosomía neonatal	66	Falanges distales anchas	67
Disartria	65	Limitación de movimiento del codo	65
Polihidramnios	64	Defectos posicionales en pies	64
Atrofia cerebral	33	Hernias	48
Hidrocefalia	33	Desviación cubital de manos	45
Crisis convulsivas	27	Pectus excavatum	38
Malformación de Chiari	8	Escoliosis	37
		Pectus carinatum	23
		Subluxación de cadera	6
<b>Anomalías Craneofaciales</b>	%	<b>Alteraciones epiteliales</b>	%
Macrocefalia absoluta/relativa	94	Piel redundante en manos y pies	98
Alteraciones visuales	94	Pelo rizado	88
Mejillas abundantes	92	Pliegues palmares y plantares profundos	83
Facies tosca	92	Piel hiperpigmentada	74
Voz ronca	92	hiperqueratosis focal en extremidades	63
Labios gruesos	84	Papilomas	66
Puente nasal deprimido	83	Uñas hipoplásicas	59
Orejas de implantación baja	83		
Nariz corta y bulbosa	77	<b>Alteraciones Cardiacas</b>	%
Pliegues epicánticos	76	Cardiomiopatía hipertrófica	51
Boca larga	68	Disritmia	42
Fisuras palpebrales antevertidas	68	Defectos cardiacos congénitos	40
Pabellones auriculares grandes	67		
Hiperplasia gingival	65	<b>Otros</b>	%
Cejas gruesas	58	Reflujo gastro-esofágico	88
Maloclusión/anomalías dentales	50	Deficiencia de GH	34
Macroglosia	49	Tumores	14
Estrabismo	45	Hipoglucemia	8
Paladar ojival	43	Sialuria	6
Nistagmo	43		
Narinas anchas y antevertidas	26		
Ptosis	16		

\*Datos calculados a partir de revisión de literatura indexada. No en todas las publicaciones es posible conocer si se describen casos previamente publicados. Se excluyen los casos descritos en idiomas no conocidos por los autores de esta guía. Algunas revisiones sobre fenotipo son <sup>4-6, 17-23</sup>.

juvenil, neuroblastoma y rhabdomyosarcoma <sup>35</sup>, los dos últimos descritos también en SC.

## 2.4. Etiología: Genética y patogenia

**2.4.1. Modo de Herencia:** El SC tiene un patrón de herencia autosómico dominante, con penetrancia completa y expresividad variable. Usualmente se produce por mutaciones de novo en los pacientes afectados. En los casos en los que se encuentran mutaciones constitucionales de *HRAS*, heredadas por línea germinal, se ha visto que es más

frecuente el origen paterno que el materno <sup>36-38</sup>.

**2.4.2. Genética Molecular:** El primer reporte de mutaciones génicas causantes de SC se publicó en el año 2005. Debido al solapamiento fenotípico del SC con el Síndrome de Noonan, causado por mutaciones en el gen *PTPN11*, se analizaron diferentes genes de la misma ruta metabólica. El resultado fue la identificación de 12 mutaciones heterocigotas del gen *HRAS* en 13 pacientes con SC. De éstas, 7 se debían a un cambio c.34G>A en el codón 12 del exón 2, alterando una glicina (p.G12S) en la proteína para la que codifica <sup>3</sup>.

Estudios posteriores han mostrado que el cambio G12S representa aproximadamente el 80% de todas las mutaciones, siendo la segunda más frecuente el cambio G12A, sumando entre ambas un ~95% de los casos <sup>4,5,17,36,39</sup>.

El resto de mutaciones descritas hasta la fecha también se han encontrado en heterocigosis: G12V, G12C, G12E, G12D, G13D, G13C, Q22K y T58I para el exón 2, E63K en el exón 3, K117R en el exón 4 y A146T en el exón 5 <sup>3-5,17,27,37-44</sup>. También se han detectado dos diferentes duplicaciones de tres nucleótidos que producen una duplicación de glutamato en la posición 37 (p.E37dup). Esta alteración promueve un ligero incremento de señalización de las vías MAPK y PI3K-AKT <sup>45</sup>.

**2.4.3. El gen *HRAS*:** Localizado en la región 11p15.5, *HRAS* es un gen altamente conservado que pertenece a la familia de genes RAS. Está compuesto por 6 exones y tiene dos variantes alternativas de transcripción que dan como resultado las proteínas p21-*HRAS* y p19-*HRAS*, siendo la segunda la menos abundante y, posiblemente, un regulador negativo de la primera <sup>46-48</sup>.

Las mutaciones puntuales en *HRAS* que resultan en sustituciones de aminoácidos reducen la actividad GTPasa de p21, provocando una acumulación de complejos RAS-GTP que permanecen en un estado activo, llevando a una actividad MAPK incrementada y a un fenotipo de transformación celular tumoral <sup>49</sup>.

**2.4.4. La vía de señalización RAS:** Las proteínas codificadas por los genes RAS se localizan en la cara interna de la membrana celular y se diferencian entre sí principalmente por la secuencia amino-acídica de su región hipervariable C-Terminal. Las isoformas más prominentes son las H-Ras, N-Ras y K-Ras <sup>50,51</sup>. Estas proteínas se unen a GDP (estado inactivo y mayoritario) y GTP (estado activo con baja actividad GTPasa intrínseca, que permite la transducción de señales).

Las proteínas RAS son esenciales para la homeostasis celular y están involucradas en vías de transducción de señales mitogénicas y de crecimiento, a través de su actividad GTPasa, lo que les confiere capacidad regulatoria en proliferación, diferenciación, transformación y apoptosis celular. Las GTPasas RAS son esenciales para el paso de los estímulos extracelulares al interior celular <sup>52-56</sup>.

RAS es activado por múltiples estímulos extracelulares incluyendo receptores tirosina-quinasa, receptores de citoquina, receptores de matriz extracelular y receptores acoplados a proteínas G. A su vez, RAS activa cascadas moleculares como MAPK, esencial en procesos de diferenciación, proliferación, motilidad, apoptosis y senescencia celular <sup>35,57</sup>; activa también la vía PI3K, reguladora de transcripción y con función anti-apoptótica a través de AKT <sup>58</sup>; la vía PLC $\epsilon$ , involucrada en señalización de calcio y activación de proteína quinasa C, que a su vez interviene en expresión génica, proliferación celular y transporte de

vesículas <sup>59</sup>; o la vía RalGDS, involucrada en transcripción y ciclo celular así como en transporte vesicular <sup>60,61</sup>.

## 2.5. Correlación genotipo-fenotipo

No se han establecido claras correlaciones entre genotipo y fenotipo en el SC. Mutaciones en el gen *HRAS* han sido detectadas en el ~85% de los pacientes con este síndrome. Los casos de SC que dan resultados negativos para mutaciones en *HRAS* podrían ser explicados tanto por la dificultad del diagnóstico clínico, principalmente a edades tempranas, como por la presencia de heterogeneidad de locus, es decir, la presencia de otros genes en diferentes regiones cromosómicas, cuya alteración sea causante del síndrome.

Las mutaciones más frecuentemente descritas, G12S y G12A, presentes en el ~95% de los casos, son causantes del fenotipo clásico del SC en la mayoría de los pacientes, aunque se ha descrito un caso con fenotipo severo en un niño con mutación G12S <sup>39</sup>. Este paciente presentó hipoglucemia persistente, hipocalcemia neonatal e hipertrofia ventricular, acompañado de dificultades severas de alimentación, con vómitos persistentes y obstrucción de vías aéreas. Murió a los 2 años con un rhabdomioma en el pulmón derecho.

Las muertes prematuras en SC se asocian en general a cardiopatía severa, fallo respiratorio o rhabdomiomas en pacientes con todo tipo de mutaciones. En el otro extremo del espectro fenotípico, se ha descrito también un nacimiento prematuro en un niño con fenotipo leve en el que se encontró el cambio G13C <sup>43</sup> y dos casos de SC con cambios T58I y A146V, que manifestaban unas características faciales menos acentuadas <sup>27</sup>.

Un estudio comparativo entre individuos con los cambios G13C y G12S mostró que los primeros muestran una significativa ausencia de taquicardia auricular, desviación cubital de muñeca y papilomas. Menos individuos con G13C tienen estatura baja, el pelo es menos rizado y presentan pestañas inusualmente largas <sup>62</sup>.

Los casos leves de SC pueden deberse a mutaciones génicas que provocan una disfunción menos severa de la proteína codificada por *HRAS*. Una posible causa de fenotipos menos severos es el mosaicismo somático, es decir, la presencia en un individuo tanto de células que llevan el gen mutado como de células normales (en proporciones variables).

Actualmente hay descritos en la literatura 3 casos confirmados de mosaicismo somático. El primero se trata de una mujer con retraso del desarrollo, estatura baja, facies tosca, papilomas nasales y que presentaba menstruaciones regulares <sup>63</sup>. Análisis cuantitativos demostraron la presencia de la mutación G12S en el 25-30% de sus alelos. El segundo caso se trata de una mutación G12S en el gen *HRAS* de un padre con mosaicismo somático (7-8% de los alelos

mutados) y fenotipo leve, que transmitió a su hijo, causando en éste último un SC clásico<sup>37</sup>. El tercero es un niño con mosaicismos somáticos para la mutación c.34G>A, detectada en el 58% de sus linfocitos, pero no en sus células bucales. El paciente presentó hallazgos clínicos típicos de SC y una marcada cutis laxa<sup>64</sup>.

Estos casos demuestran la importancia de tener en cuenta este mecanismo patogénico en la consulta clínica y el asesoramiento genético de los pacientes con SC. Estos casos demuestran la importancia de tener en cuenta este mecanismo patogénico en la consulta clínica y el asesoramiento genético de los pacientes con SC.

Una de las características fenotípicas más importantes en términos de morbi/mortalidad en el SC es el riesgo incrementado de desarrollar tumores malignos. Estos tumores han sido descritos en un 10% a 15% de los casos con mutación en *HRAS*, y se ha sugerido que el riesgo es mayor en individuos con mutación G12A (~55%), que en los que muestran la mutación G12S (~5%)<sup>3,5,65</sup>. El mayor potencial de transformación maligna se ha visto con la mutación G12V<sup>3,66</sup>, la más frecuente en tumores esporádicos, aunque rara en SC.

## 2.6. Métodos diagnósticos

La confirmación del diagnóstico clínico del SC se hace con el análisis genético molecular del gen *HRAS*, único gen conocido que se asocia con el síndrome<sup>3</sup>. Ya que no existen otros loci identificados, en los pacientes en los que se sospecha SC y no tienen mutaciones en *HRAS*, debe explorarse la posibilidad de que se trate de un Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo (CFC) y por lo tanto hacer análisis en el gen *BRAF*<sup>31</sup>. Sin embargo, no debe excluirse el mosaicismos somáticos en pacientes con fenotipo de SC en los que no se detectan mutaciones en el ADN obtenido a partir de linfocitos de sangre periférica.

Como sucede en la mayoría de síndromes genéticos, en el SC se debe también considerar la poca frecuente posibilidad de enfrentarse ante un paciente con mutaciones de *HRAS* heredadas, procedentes de un progenitor con mosaicismos somáticos en el que las mutaciones se localicen en su tejido germinal. Actualmente sólo existe un caso descrito de 2 hermanos con SC y la misma mutación en *HRAS*, que no pudo ser detectada ni en linfocitos de sangre periférica ni en células bucales de los progenitores<sup>67</sup>.

El análisis genético molecular se utiliza tanto para confirmar el diagnóstico clínico como para hacer diagnóstico prenatal. Este análisis consiste en la secuenciación bidireccional del ADN del gen *HRAS*, con lo que se detectan mutaciones de cambio de sentido en el ~85% de individuos analizados. El análisis debe iniciarse por el exón 2, ya que el ~95% de las mutaciones se encuentran en el codón 12 en ese exón.

Existen dos grandes directorios europeos que recopilan una lista de laboratorios que ofrecen estudios genéticos moleculares, citogenéticos y bioquímicos para el diagnóstico de los desórdenes hereditarios: el EuroGentest de la Comisión Europea, al que se puede acceder desde la página de Orphanet, y el European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (EDDNAL). También ofrece este tipo de listado el GeneTests del National Institutes of Health en Estados Unidos de América. Así mismo, la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) proporciona un listado parcial de centros nacionales que realizan diagnóstico molecular de diferentes enfermedades genéticas. El Síndrome de Costello se incluye en el Registro Español de Síndromes de Sobrecrecimiento, desarrollado por el Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital Universitario La Paz.

## 2.7. Evolución y Evaluación

**2.7.1. Prenatal:** Debido a la poca especificidad de las características clínicas del SC, el diagnóstico prenatal no molecular es siempre presuntivo. La presencia de taquicardia fetal (18%) puede aumentar la sospecha diagnóstica<sup>24</sup>. Ecográficamente se puede observar macrosomía (65%), un pliegue nuchal aumentado, polihidramnios (>90%), macrocefalia absoluta o relativa (>50%), acortamiento de huesos largos y desviación cubital de las muñecas. Las ecografías 3D pueden ayudar a dirigir el diagnóstico prenatal de SC en embarazos con sobrecrecimiento y polihidramnios, ya que tienen una buena resolución a la hora de valorar las características faciales de este síndrome. Ante la sospecha ecográfica existe la posibilidad teórica de hacer un análisis mutacional del gen *HRAS* en células fetales<sup>42,68,69</sup>.

**2.7.2. Neonatos:** Parto pretérmino, aspecto macrosómico con peso y talla por encima del percentil 50<sup>24</sup>. Hipoglucemia, probablemente por deficiencias de cortisol y hormona de crecimiento<sup>70</sup> o alteraciones del sistema IGF<sup>71</sup>; la concentración de glucosa en sangre debe siempre ser monitorizada con los protocolos habituales de riesgo de hipoglucemia neonatal. Dificultades importantes para la alimentación, acompañado de un fallo marcado del crecimiento postnatal y, ya que el perímetro cefálico es normal, da lugar a una macrocefalia relativa. Frente amplia (relativa), puente nasal deprimido, pliegues epicánticos, labios prominentes y boca amplia, desviación cubital de muñecas y dedos, piel gruesa y redundante con pliegues palmares y plantares profundos, y criptorquidia. Se puede observar distonía espasmódica con arqueamiento de la espalda debido a reflujo gastroesofágico<sup>24</sup>.

**2.7.3. Lactantes:** Desnutrición por las dificultades en la alimentación, que debe realizarse por sonda nasogástrica o por gastrostomía, aunque esto no siempre mejora el retraso del crecimiento. Puede presentarse estenosis pilórica, que debe ser corregida quirúrgicamente<sup>27</sup>. Hipotonía (72%), retraso del desarrollo, pobre maduración visual que mejora con la edad, nistagmos (42%) e irritabilidad<sup>4,12</sup>. Anomalías

cardíacas (70-84%), principalmente cardiomiopatía hipertrófica, arritmia y estenosis pulmonar, que deben ser seguidas y tratadas por cardiólogos. Las arritmias más severas pueden requerir antiarrítmicos y ablación. La estenosis pulmonar raramente progresa y requiere profilaxis antibiótica para evitar endocarditis bacteriana <sup>18</sup>.

**2.7.4. Infancia:** Estatura baja y retraso tanto mental como del desarrollo. Comienzan a desarrollar el habla y a recibir alimentación oral, por lo que es importante un asesoramiento nutricional y logopedia. Puede encontrarse un retraso en la edad ósea y deficiencia parcial o completa de hormona del crecimiento. Los papilomas suelen aparecer en esta etapa, así como la acantosis nigricans. Desarrollan acortamiento del tendón de Aquiles, que puede requerir alargamiento quirúrgico. Alteraciones dentales y salivación abundante.

Con el paso de los años se hacen menos prominentes los pliegues epicánticos, se hace más evidente la ptosis palpebral, el puente nasal está menos deprimido y los labios se hacen más gruesos y prominentes. Hiperlaxitud articular y desviación cubital de muñecas y dedos que se puede beneficiar de tratamientos ortopédicos y fisioterapia. La hipertrofia cardíaca suele permanecer estable o avanzar lentamente y en raros casos puede progresar a hipertrofia letal con depósitos.

Las crisis epilépticas son habituales, entre el 20% y el 50% de los afectos, y se deben considerar posibles causas subyacentes (hidrocefalia, hipoglucemia y baja concentración sérica de cortisona). Anomalías en el electroencefalograma y la polisomnografía. Es frecuente la apnea obstructiva del sueño, posiblemente relacionada con alteraciones cerebrales <sup>72</sup>.

**2.7.5. Adolescentes:** Pelo escaso, envejecimiento prematuro de la piel y retraso puberal. Cifosis y escoliosis que puede requerir tratamiento quirúrgico. Las alteraciones

endocrinas deben ser evaluadas por un especialista para valorar posibles tratamientos hormonales. La aparición de nuevas anomalías cardiovasculares disminuye después de la adolescencia.

**2.7.6. Adultos:** La altura final está entre 135cm y 150cm. Las alteraciones más importantes son la osteoporosis y/o osteopenia, hipogonadismo central y reflujo gastroesofágico. La presencia de síntomas sugestivos de malformación de Chiari (cefalea, escoliosis, debilidad, reflujo gastroesofágico) deben ser evaluados con técnicas de neuro-imagen <sup>23</sup>. La búsqueda de hematuria microscópica podría estar indicada para descartar carcinoma de vejiga <sup>28</sup>.

En el campo del desarrollo social y la calidad de vida de los adultos con SC, se ha recomendado fomentar su independencia y autonomía preservando su seguridad. Para ello se sugiere explorar e interesarse por sus planes de futuro, lo que permite aumentar considerablemente su sentimiento de independencia y satisfacción personal <sup>73</sup>.

**2.7.7. Consideraciones sobre el tratamiento con GH:** Existe actualmente controversia sobre el uso de Hormona del Crecimiento (GH) en pacientes con SC. Este tratamiento incrementa la velocidad de crecimiento, sin embargo, la GH tiene potencial mitogénico y podría aumentar la susceptibilidad a desarrollar tumores en un síndrome que de por sí ya tiene un riesgo incrementado. Otro punto a tener en cuenta es que la GH podría empeorar la cardiomiopatía hipertrófica que frecuentemente presentan los pacientes con SC.

No hay actualmente evidencias concluyentes, en términos de riesgo/beneficio, del uso de GH como tratamiento en pacientes con SC. Por lo tanto, este tipo de terapia podría ser instaurada únicamente ante una deficiencia comprobada de GH y haciendo un seguimiento estricto del estado cardiovascular y de la posible aparición de tumores.

## 3 NEOPLASIAS ASOCIADAS

Al igual que ocurre en varios Síndromes de Sobrecrecimiento, el SC tiene un riesgo incrementado de presentar tumores (Tabla 2). Este riesgo se ha calculado como de hasta un 15% a lo largo de la vida de individuos con mutación en *HRAS* identificada <sup>29</sup>.

El más frecuente de los tumores en el SC es el rhabdomyosarcoma, con un 59% de los casos publicados hasta la fecha y representando hasta un 70% del subgrupo de

tumores de tipo maligno. Este tumor es generalmente de subtipo embrionario (64%), aunque también mixto (alveolar/embrionario 18%) o alveolar (9%). La edad de presentación se distribuye entre los 6 meses y los 6 años, con una media en los 2 años y 9 meses.

El carcinoma de células transicionales de vejiga y el neuroblastoma han sido descritos en 5 y 3 casos respectivamente. A diferencia de los demás tumores, cuya

edad de presentación en SC se corresponde con la de la población general, el carcinoma de vejiga, que se presenta generalmente en personas mayores, en el SC se ha descrito en pacientes entre los 10 y 16 años de edad.

Esta presentación juvenil del carcinoma de vejiga, junto con la alta frecuencia de rhabdomyosarcomas, diferencia claramente al SC de otros Síndromes con riesgo incrementado de tumores.

### 3.1. Patogenia y oncogenética

Las mutaciones en *HRAS* fueron originalmente descritas en líneas celulares de carcinoma de vejiga y posteriormente se han encontrado también en tumores como los renales y de tiroides<sup>60</sup>. Las mutaciones típicas de *HRAS* detectadas en los tumores esporádicos se presentan en los codones 12, 13 y 61, aunque este último codón no se ha visto alterado en pacientes con SC. A la inversa, las mutaciones encontradas en pacientes con SC han sido descritas también en cánceres esporádicos, con excepción de los cambios G12E, K117R y A146T<sup>93</sup>.

Los análisis estructurales en *HRAS* han mostrado que las alteraciones en la glutamina 61 alteran las funciones de hidrólisis de GTP de la proteína, confiriéndole un fenotipo transformador. El cambio glutamina-lisina en esa posición podría actuar como un potente iniciador del proceso de tumorigenesis en el desarrollo de rhabdomyosarcomas<sup>94</sup>.

En carcinoma de vejiga se ha observado que la activación de *HRAS* por mutaciones puntuales (principalmente en el codón 12) y la activación con sobre-expresión de todos los genes RAS (principalmente *KRAS* y *NRAS*), son eventos frecuentes y probablemente más relacionados con el desarrollo tumoral que con su progresión<sup>95</sup>.

También se ha demostrado que la expresión endógena del gen *HRAS* con el cambio G12V se asocia con una mayor tasa de mutaciones in vivo. La tumorigenesis debida a este cambio podría requerir un aumento de expresión de la proteína con esta mutación, de tal forma que se supere un umbral transformador, lo que en papilomas y angiosarcomas podría producirse debido a un aumento en el número de

copias del oncogén *HRAS*, lo que a su vez se puede ver favorecido por una frecuencia mutacional aumentada<sup>96</sup>.

### 3.2. Diagnóstico, vigilancia y tratamiento

El primer paso para un correcto y temprano diagnóstico de tumores en estos pacientes es tener un diagnóstico previo del síndrome que permita realizar una vigilancia adecuada. En la mitad de los casos publicados de pacientes con SC y neoplasia, el diagnóstico del síndrome se hizo posterior al hallazgo tumoral. Afortunadamente, la implantación de servicios de genética médica en los hospitales está permitiendo un mayor número de diagnósticos a edades tempranas y por lo tanto está mejorando el seguimiento de estos niños. Los protocolos de diagnóstico y seguimiento se describen en los apartados 5.1 y 5.2.

La elevada frecuencia de lesiones neoplásicas en SC llevó a Gripp et al.<sup>65</sup> en el año 2002 a proponer un protocolo de ecografías seriadas hasta los 10 años en busca de masas abdominales y pélvicas, así como la medición de los niveles de catecolamina en orina cada 6-12 meses hasta los 5 años con el fin de detectar precozmente la presencia de neuroblastomas. Sin embargo, en un estudio posterior del mismo grupo se observó que los niveles elevados de catecolamina en SC son más una variante dentro del síndrome que un indicador de neoplasia, por lo que recomendaron no utilizar este análisis en protocolos de vigilancia<sup>97</sup>. Por otro lado, sí se considera adecuado un análisis anual en busca de hematuria a partir de los 10 años de edad como método de vigilancia en el caso del carcinoma de vejiga.

Ya que no hay estudios seriados que demuestren las ventajas del seguimiento ecográfico de los pacientes con SC, se considera prudente que estos pacientes sean seguidos por un equipo multidisciplinar que incluya inicialmente genetistas clínicos y pediatras. Estos profesionales deben ser conscientes del riesgo de desarrollar tumores en estos pacientes y deben ser capaces de explicar esta característica a la familia del paciente. Una vez que se ha identificado un tumor, los oncólogos pediatras deben unirse al equipo médico para poder establecer los protocolos de tratamiento adecuados a un paciente con SC.

**Tabla 2. Principales tumores (benignos y malignos) descritos en SC**

Tipo	#	%	Referencias
Rhabdomyosarcoma	20	58.8%	4, 5, 28, 65, 74-82
Carcinoma de vejiga	5	14.7%	19, 23, 29, 83-85
Neuroblastoma	3	14.7%	29, 38, 86, 87
Epitelioma	1	2.9%	88
Pólipo fibroide gástrico	1	2.9%	89
Displasia osteofibrosa	1	2.9%	90
Carcinoma papilar urotelial	1	2.9%	17
Adenoma paratiroideo	1	2.9%	91
Schwannoma	1	2.9%	92

# 4 ASESORAMIENTO GENÉTICO

**Modo de herencia:** Autosómico dominante. Generalmente por mutaciones de novo.

**Riesgo para los padres:** Los padres del paciente no suelen estar afectados ya que la mayoría de las veces se trata de una mutación de novo. Podría presentarse un fenotipo leve en el poco frecuente caso de un progenitor con mosaïcismo somático, cuyo grado de implicación dependería del porcentaje de células afectadas. Si se trata de una mutación de novo, no hay riesgo incrementado de recurrencia en futuros embarazos de los padres, aunque debe considerarse la posibilidad de un mosaïcismo parental germinal (2 casos descritos), en cuyo caso el riesgo de recurrencia podría llegar al 50%. La mayoría de las mutaciones se originan en la línea germinal paterna.

**Riesgo para hermanos del paciente:** Si se trata de una mutación de novo, no hay riesgo incrementado para los hermanos del paciente. Debido al poco frecuente caso de mosaïcismo germinal en los padres, es aconsejable valorar clínicamente a los hermanos del paciente.

**Riesgo para hijos del paciente:** Los pacientes con SC generalmente no se reproducen. El riesgo teórico es del 50%.

**Otros miembros de la familia:** No tienen un riesgo incrementado ya que el SC se presenta típicamente como una mutación de novo.

**Diagnóstico prenatal:** Las ecografías prenatales no certifican el diagnóstico pero pueden ofrecer una aproximación cuando se encuentra macrosomía, pliegue nucal aumentado, polihidramnios, macrocefalia y taquicardia fetal. A pesar de que en el SC no es frecuente la recurrencia, existe la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal por medio de dos técnicas convencionales, la biopsia de vellosidades coriales y la amniocentesis. Con ellas se pretende buscar en las células fetales el alelo causante de la enfermedad previamente identificado. Es muy importante recalcar que estos métodos diagnósticos no permiten predecir la gravedad de las manifestaciones clínicas ni la evolución de la enfermedad en un feto. Generalmente se ofrece diagnóstico prenatal cuando la pareja consideraría la opción de interrumpir la gestación en caso de que se confirme la alteración en el feto.

**Reproducción asistida:** Debido a su baja recurrencia, en el SC no se suelen demandar técnicas de reproducción asistida. En el caso de poder demostrarse un mosaïcismo germinal, existe la posibilidad técnica de realizarse un diagnóstico genético preimplantacional, en el que a través de una fecundación in vitro se implantan embriones previamente seleccionados para no presentar el alelo alterado ya identificado. Esta es una tecnología relativamente nueva, por lo que todavía no se han podido evaluar adecuadamente sus riesgos e inconvenientes, y su puesta en práctica es bastante compleja. La probabilidad de éxito es de un ~30% en cada intento.

# 5 PROTOCOLOS

## 5.1. Protocolo Diagnóstico

- ◆ Ante la sospecha de SC se debe realizar una exhaustiva evaluación clínica, incluyendo una evaluación cardiológica completa.
- ◆ El fenotipo clásico del Síndrome de Costello establece el diagnóstico.
- ◆ El solapamiento fenotípico del SC con otros síndromes (CFC y Noonan) dificulta el diagnóstico, principalmente antes de la adolescencia.
- ◆ El fenotipo fetal del síndrome de Costello no es único, pero la presencia de polihidramnios, taquicardia fetal y cariotipo normal pueden orientar el diagnóstico.
- ◆ La confirmación diagnóstica se basa en estudios moleculares que detecten mutaciones del gen *HRAS* por medio de secuenciación directa del ADN del paciente.
- ◆ El ADN del paciente se puede obtener de linfocitos

de sangre periférica mediante una extracción que no requiere ayuno.

- ◆ Para diagnóstico prenatal, el ADN se puede obtener de células fetales mediante amniocentesis (entre semanas 14 y 18 de gestación) o por obtención de vellosidades coriónicas (entre semanas 11 y 12 de gestación).

## 5.2. Protocolo de Seguimiento

**Prenatal:** Ante la sospecha de Síndrome de Costello...

- ◆ Realizar ecografía en busca de polihidramnios, macrosomía, macrocefalia absoluta o relativa y alteraciones cardíacas.
- ◆ Considerar la posibilidad de ecografías 3D para evaluación dismorfológica.
- ◆ Valorar la presencia de taquicardia fetal.
- ◆ Valorar la posibilidad de realizar un análisis mutacional del gen *HRAS*: Amniocentesis / Vellosidades coriónicas.
- ◆ Consulta especializada de consejo genético a los padres.
- ◆ Programar cesárea en caso de macrosomía fetal importante.
- ◆ Alertar al equipo neonatal del diagnóstico presuntivo y de la posible hipoglucemia neonatal.

**Neonatos:**

- ◆ Protocolo de detección y seguimiento de hipoglucemia neonatal.
- ◆ Evaluación clínica y examen físico completo: Curvas de crecimiento.
- ◆ Evaluación nutricional.
- ◆ Evaluación cardiológica: Eco-Doppler y electrocardiograma (estenosis valvular pulmonar, cardiomiopatía hipertrófica, taquicardia atrial).
- ◆ Ecografía cerebral.
- ◆ Consulta especializada de consejo genético y apoyo psicológico a los padres.

**Lactantes:**

- ◆ Seguimiento cada 3 meses en el primer año.
- ◆ Protocolo de seguimiento de hipoglucemia neonatal.
- ◆ Evaluación clínica y examen físico completo: Curvas de crecimiento.
- ◆ Evaluación nutricional.
- ◆ Evaluación cardiológica: Repetir evaluación completa entre los 6 y 12 meses de vida.
- ◆ Ecografía abdominal y pélvica, cada 4 meses el primer año, en busca de posibles tumoraciones (rabdomyosarcoma y neuroblastoma).
- ◆ Evaluación neurológica y del desarrollo psicomotor.
- ◆ Completar los estudios citogenéticos (cariotipo) y moleculares (gen *HRAS*) en caso de no haber sido realizados.
- ◆ Consulta especializada de consejo genético y apoyo psicológico a los padres.

**Infancia:**

- ◆ Evaluación clínica anual y examen físico completo (curvas de crecimiento) hasta los 6 años, posteriormente cada 2 o 3 años.
- ◆ Asesoramiento nutricional.
- ◆ Evaluación seriada del desarrollo psicomotor. Valorar la necesidad de estimulación precoz y logopedia.
- ◆ Control de edad ósea.
- ◆ Evaluación endocrinológica: Control de hormona de crecimiento, eje hipotálamo-hipófisis y glucosa.
- ◆ Evaluación cardiológica: Ecografía y electrocardiograma cada 4-6 años.
- ◆ Ecografía abdominal y pélvica semestral hasta los 6 años y anual hasta los 10 años, en busca de posibles tumoraciones (rabdomyosarcoma y neuroblastoma).
- ◆ Evaluación ortopédica: Columna y extremidades. Desviación cubital de muñecas y dedos. Rangos de movimiento. Fisioterapia.
- ◆ Evaluación neurológica: Electroencefalograma y RMN (incluyendo vertex) en busca de anomalías estructurales y tumores cerebrales.
- ◆ Evaluación oftalmológica completa (estrabismo y errores de la refracción).
- ◆ Evaluación psicopedagógica previa al ingreso en educación primaria. Ofrecer soporte educacional y psicológico al paciente y familiares.
- ◆ Completar los estudios citogenéticos (cariotipo) y moleculares (gen *HRAS*) en caso de no haber sido realizados.
- ◆ Consulta especializada de consejo genético.

**Adolescentes:**

- ◆ Evaluación clínica y examen físico completo cada 3 años.
- ◆ Evaluación endocrinológica.
- ◆ Evaluación cardiológica.
- ◆ Ofrecer soporte educacional y psicológico al paciente y familiares.
- ◆ Análisis de orina anual en busca de hematuria debida a carcinoma de vejiga.
- ◆ Consulta especializada de consejo genético.

**Adultos:**

- ◆ Evaluación endocrinológica en busca de osteoporosis y/o osteopenia e hipogonadismo.
- ◆ Evaluación por Gastroenterología: Reflujo gastroesofágico.
- ◆ Evaluación cardiológica.
- ◆ Análisis de orina anual en busca de hematuria debida a carcinoma de vejiga.
- ◆ Consulta especializada de consejo genético.



# 6 ENLACES Y RECURSOS DE INTERÉS

- Online Mendelian Inheritance on Man (OMIM): [www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim)
- Orphanet: [www.orpha.net](http://www.orpha.net)
- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER): [www.enfermedades-raras.org](http://www.enfermedades-raras.org)
- Asociación Española de Genética Humana: [www.aegh.es](http://www.aegh.es)
- Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Raras (CIBERER): [www.ciberer.es](http://www.ciberer.es)
- Euro Gene Tests: [www.eurogentest.org](http://www.eurogentest.org)
- European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (EDDNAL): [www.eddnal.com](http://www.eddnal.com)
- Gene Tests: [www.genetests.org](http://www.genetests.org)

# 7 DEFINICIONES

- Alelo:** Cada una de las formas alternativas que puede tener un gen. Cada individuo tiene, en términos generales, dos alelos para cada gen.
- Codón:** La información genética está codificada en el ADN por 4 bases nitrogenadas (A, C, G, T). En el ARN, cada grupo de tres bases se conoce como codón y codifica para uno de los 20 amino-ácidos que componen las proteínas.
- Enfermedad Rara:** Según la definición de la Unión Europea, las enfermedades raras, incluidas las de origen genético, son aquellas enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica y que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes.
- Expresividad:** Se usa para referirse al grado de severidad con el que se manifiesta un fenotipo.
- Fenotipo:** La forma en que se expresa el genotipo en un determinado ambiente.
- Genotipo:** Es el contenido genético de un individuo, codificado en el ADN.
- Haploinsuficiencia:** Situación en la cual la proteína producida por una sola copia de un gen normal no es suficiente para garantizar una función normal.
- Heterocigosis:** La presencia de dos alelos distintos de un mismo gen.
- Loci/Locus:** Un locus es una posición específica dentro de un cromosoma (loci en plural).
- Línea germinal:** Conjunto de células localizadas en las gónadas, que se convierten en gametos a través de una división celular llamada meiosis.
- Línea somática:** Conjunto de células no germinales, que se reproducen a través de una división celular llamada mitosis.
- Mosaicismo:** Condición en la que en un mismo individuo coexisten dos o más poblaciones de células con distinto genotipo.
- Penetrancia:** indica, en una población, la proporción de individuos que presentan un genotipo causante de enfermedad y que expresan el fenotipo patológico.



## REFERENCIAS

- Costello JM. A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata. *Aust Paediatr J* 1977;13(2):114-118.
- Der K, V, Moroz B, McIntosh N, Watters AK, Blaichman S. Costello syndrome. *Am J Med Genet* 1991;41(1):69-73.
- Aoki Y, Niihori T, Kawame H et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 2005;37(10):1038-1040.
- Gripp KW, Lin AE, Stabley DL et al. HRAS mutation analysis in Costello syndrome: genotype and phenotype correlation. *Am J Med Genet A* 2006;140(1):1-7.
- Kerr B, Delrue MA, Sigaudy S et al. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: HRAS mutation analysis in 43 cases. *J Med Genet* 2006;43(5):401-405.
- Hennekam RC. Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;117C(1):42-48.
- Paquin A, Hordo C, Kaplan DR, Miller FD. Costello syndrome H-Ras alleles regulate cortical development. *Dev Biol* 2009;330(2):440-451.
- Axelrad ME, Nicholson L, Stabley DL, Sol-Church K, Gripp KW. Longitudinal assessment of cognitive characteristics in Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143A(24):3185-3193.
- Axelrad ME, Schwartz DD, Fehlis JE et al. Longitudinal course of cognitive, adaptive, and behavioral characteristics in Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2009;149A(12):2666-2672.
- Axelrad ME, Schwartz DD, Katzenstein JM, Hopkins E, Gripp KW. Neurocognitive, adaptive, and behavioral functioning of individuals with Costello syndrome: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157(2):115-122.
- Gripp KW, Hopkins E, Doyle D, Dobyns WB. High incidence of progressive postnatal cerebellar enlargement in Costello syndrome: brain overgrowth associated with HRAS mutations as the likely cause of structural brain and spinal cord abnormalities. *Am J Med Genet A* 2010;152A(5):1161-1168.
- Delrue MA, Chateil JF, Arveiler B, Lacombe D. Costello syndrome and neurological abnormalities. *Am J Med Genet A* 2003;123A(3):301-305.
- Yassir WK, Grottkau BE, Goldberg MJ. Costello syndrome: orthopaedic manifestations and functional health. *J Pediatr Orthop* 2003;23(1):94-98.
- Stevenson DA, Schwarz EL, Carey JC et al. Bone resorption in syndromes of the Ras/MAPK pathway. *Clin Genet* 2011;80(6):566-573.
- Nguyen V, Buka RL, Roberts BJ, Eichenfield LF. Cutaneous manifestations of Costello syndrome. *Int J Dermatol* 2007;46(1):72-76.
- Siegel DH, Mann JA, Krol AL, Rauen KA. Dermatological Phenotype in Costello Syndrome: Consequences of Ras Dysregulation in Development. *Br J Dermatol* 2011.
- Estep AL, Tidyman WE, Teitell MA, Cotter PD, Rauen KA. HRAS mutations in Costello syndrome: detection of constitutional activating mutations in codon 12 and 13 and loss of wild-type allele in malignancy. *Am J Med Genet A* 2006;140(1):8-16.
- Lin AE, Grossfeld PD, Hamilton RM et al. Further delineation of cardiac abnormalities in Costello syndrome. *Am J Med Genet* 2002;111(2):115-129.
- Franceschini P, Licata D, Di Cara G et al. Bladder carcinoma in Costello syndrome: report on a patient born to consanguineous parents and review. *Am J Med Genet* 1999;86(2):174-179.
- Gripp KW, Lin AE, Nicholson L et al. Further delineation of the phenotype resulting from BRAF or MEK1 germline mutations helps differentiate cardio-facio-cutaneous syndrome from Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143A(13):1472-1480.
- Lin AE, Rauen KA, Gripp KW, Carey JC. Clarification of previously reported Costello syndrome patients. *Am J Med Genet A* 2008;146(7):940-943.
- Pratesi R, Santos M, Ferrari I. Costello syndrome in two Brazilian children. *J Med Genet* 1998;35(1):54-57.
- White SM, Graham JM, Jr, Kerr B et al. The adult phenotype in Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2005;136(2):128-135.
- Quezada E, Gripp KW. Costello syndrome and related disorders. *Curr Opin Pediatr* 2007;19(6):636-644.
- Lin AE, Alexander ME, Colan SD et al. Clinical, pathological, and molecular analyses of cardiovascular abnormalities in Costello syndrome: a Ras/MAPK pathway syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155A(3):486-507.
- Alexander S, Ramadan D, Alkhayyat H et al. Costello syndrome and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Med Genet A* 2005;139(3):227-230.
- Gripp KW, Innes AM, Axelrad ME et al. Costello syndrome associated with novel germline HRAS mutations: an attenuated phenotype? *Am J Med Genet A* 2008;146A(6):683-690.
- Gripp KW. Tumor predisposition in Costello syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;137C(1):72-77.
- Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H, Hasle H, Rosenberg PS. Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157(2):83-89.
- Kerr B, Allanson J, Delrue MA et al. The diagnosis of Costello syndrome: nomenclature in Ras/MAPK pathway disorders. *Am J Med Genet A* 2008;146A(9):1218-1220.
- Rauen KA. Distinguishing Costello versus cardio-facio-cutaneous syndrome: BRAF mutations in patients with a Costello phenotype. *Am J Med Genet A* 2006;140(15):1681-1683.
- Zenker M. Clinical manifestations of mutations in RAS and related intracellular signal transduction factors. *Curr Opin Pediatr* 2011;23(4):443-451.
- Digilio MC, Sarkozy A, Capolino R et al. Costello syndrome: clinical diagnosis in the first year of life. *Eur J Pediatr* 2008;167(6):621-628.
- Yoon G, Rosenberg J, Blaser S, Rauen KA. Neurological complications of cardio-facio-cutaneous syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(12):894-899.
- Tidyman WE, Rauen KA. Noonan, Costello and cardio-facio-cutaneous syndromes: dysregulation of the Ras-MAPK pathway. *Expert Rev Mol Med* 2008;10:e37.
- Schulz AL, Albrecht B, Arici C et al. Mutation and phenotypic spectrum in patients with cardio-facio-cutaneous and Costello syndrome. *Clin Genet* 2008;73(1):62-70.
- Sol-Church K, Stabley DL, Demmer LA et al. Male-to-male transmission of Costello syndrome: G12S HRAS germline mutation inherited from a father with somatic mosaicism. *Am J Med Genet A* 2009;149A(3):315-321.
- Zampino G, Pantaleoni F, Carta C et al. Diversity, parental germline origin, and phenotypic spectrum of de novo HRAS missense changes in Costello syndrome. *Hum Mutat* 2007;28(3):265-272.
- Lo IF, Brewer C, Shannon N et al. Severe neonatal manifestations of Costello syndrome. *J Med Genet* 2008;45(3):167-171.
- Denayer E, Parret A, Chmara M et al. Mutation analysis in Costello syndrome: functional and structural characterization of the HRAS p.Lys117Arg mutation. *Hum Mutat* 2008;29(2):232-239.
- van dB, I, Kupsky W, Stassou S et al. Myopathy caused by HRAS germline mutations: implications for disturbed myogenic differentiation in the presence of constitutive HRas activation. *J Med Genet* 2007;44(7):459-462.
- Kuniba H, Pooh RK, Sasaki K et al. Prenatal diagnosis of Costello syndrome using 3D ultrasonography amniocentesis confirmation of the rare HRAS mutation G12D. *Am J Med Genet A* 2009;149A(4):785-787.
- Piccione M, Piro E, Pomponi MG et al. A premature infant with Costello syndrome due to a rare G13C HRAS mutation. *Am J Med Genet A* 2009;149A(3):487-489.
- van Steensel MA, Vreeburg M, Peels C et al. Recurring HRAS mutation G12S in Dutch patients with Costello syndrome. *Exp Dermatol* 2006;15(9):731-734.

45. Gremer L, De Luca A, Merbitz-Zahradnik T et al. Duplication of Glu37 in the switch I region of HRAS impairs effector/GAP binding and underlies Costello syndrome by promoting enhanced growth factor-dependent MAPK and AKT activation. *Hum Mol Genet* 2010;19(5):790-802.
46. Cohen JB, Broz SD, Levinson AD. Expression of the H-ras proto-oncogene is controlled by alternative splicing. *Cell* 1989;58(3):461-472.
47. Guil S, de L, I, Fernandez-Larrea J et al. Alternative splicing of the human proto-oncogene c-H-ras renders a new Ras family protein that trafficks to cytoplasm and nucleus. *Cancer Res* 2003;63(17):5178-5187.
48. Huang MY, Cohen JB. The alternative H-ras protein p19 displays properties of a negative regulator of p21Ras. *Oncol Res* 1997;9(11-12):611-621.
49. Sweet RW, Yokoyama S, Kamata T, Feramisco JR, Rosenberg M, Gross M. The product of ras is a GTPase and the T24 oncogenic mutant is deficient in this activity. *Nature* 1984;311(5983):273-275.
50. Bos JL. Ras-like GTPases. *Biochim Biophys Acta* 1997;1333(2):M19-M31.
51. Brunsveld L, Waldmann H, Huster D. Membrane binding of lipidated Ras peptides and proteins—the structural point of view. *Biochim Biophys Acta* 2009;1788(1):273-288.
52. Gibbs JB, Sigal IS, Poe M, Scolnick EM. Intrinsic GTPase activity distinguishes normal and oncogenic ras p21 molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81(18):5704-5708.
53. Giehl K. Oncogenic Ras in tumour progression and metastasis. *Biol Chem* 2005;386(3):193-205.
54. Hancock JF. Ras proteins: different signals from different locations. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4(5):373-384.
55. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer* 2003;3(6):459-465.
56. Midgley RS, Kerr DJ. Ras as a target in cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44(2):109-120.
57. Niihori T, Aoki Y, Okamoto N et al. HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome. *J Hum Genet* 2011;56(10):707-715.
58. Carnero A, Blanco-Aparicio C, Renner O, Link W, Leal JF. The PTEN/P13K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications. *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8(3):187-198.
59. Bunney TD, Katan M. Phospholipase C epsilon: linking second messengers and small GTPases. *Trends Cell Biol* 2006;16(12):640-648.
60. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003;3(1):11-22.
61. Rauen KA. HRAS and the Costello syndrome. *Clin Genet* 2007;71(2):101-108.
62. Gripp KW, Hopkins E, Sol-Church K et al. Phenotypic analysis of individuals with Costello syndrome due to HRAS p.G13C. *Am J Med Genet A* 2011;155A(4):706-716.
63. Gripp KW, Stabley DL, Nicholson L, Hoffman JD, Sol-Church K. Somatic mosaicism for an HRAS mutation causes Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2006;140(20):2163-2169.
64. Girisha KM, Lewis LE, Phadke SR, Kutsche K. Costello syndrome with severe cutis laxa and mosaic HRAS G12S mutation. *Am J Med Genet A* 2010;152A(11):2861-2864.
65. Gripp KW, Scott CI, Jr., Nicholson L et al. Five additional Costello syndrome patients with rhabdomyosarcoma: proposal for a tumor screening protocol. *Am J Med Genet* 2002;108(1):80-87.
66. Fasano O, Aldrich T, Tamanoi F, Taparowsky E, Furth M, Wigler M. Analysis of the transforming potential of the human H-ras gene by random mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81(13):4008-4012.
67. Gripp KW, Stabley DL, Geller PL et al. Molecular confirmation of HRAS p.G12S in siblings with Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155A(9):2263-2268.
68. Lin AE, O'Brien B, Demmer LA et al. Prenatal features of Costello syndrome: ultrasonographic findings and atrial tachycardia. *Prenat Diagn* 2009;29(7):682-690.
69. Smith LP, Podraza J, Proud VK. Polyhydramnios, fetal overgrowth, and macrocephaly: prenatal ultrasound findings of Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2009;149A(4):779-784.
70. Gregersen N, Viljoen D. Costello syndrome with growth hormone deficiency and hypoglycemia: a new report and review of the endocrine associations. *Am J Med Genet A* 2004;129A(2):171-175.
71. Barreca A, Cotellessa M, Boschetti M et al. The IGF system in a case of Costello syndrome. *J Endocrinol Invest* 2006;29(3):261-264.
72. Della MG, Vasta I, Scarano E et al. Obstructive sleep apnea in Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2006;140(3):257-262.
73. Hopkins E, Lin AE, Krepkovich KE et al. Living with Costello syndrome: quality of life issues in older individuals. *Am J Med Genet A* 2010;152A(1):84-90.
74. Ahmadi N, Harley E. Costello syndrome and the importance of cancer screening. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136(10):1028-1029.
75. Bisogno G, Murgia A, Mammi I, Strafella MS, Carli M. Rhabdomyosarcoma in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21(5):424-427.
76. Feingold M. Costello syndrome and rhabdomyosarcoma. *J Med Genet* 1999;36(7):582-583.
77. Kawame H, Matsui M, Kurosawa K et al. Further delineation of the behavioral and neurologic features in Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2003;118A(1):8-14.
78. Kratz CP, Steinemann D, Niemeyer CM et al. Uniparental disomy at chromosome 11p15.5 followed by HRAS mutations in embryonal rhabdomyosarcoma: lessons from Costello syndrome. *Hum Mol Genet* 2007;16(4):374-379.
79. Kerr B, Eden OB, Dandamudi R et al. Costello syndrome: two cases with embryonal rhabdomyosarcoma. *J Med Genet* 1998;35(12):1036-1039.
80. Kerr B, Mucchielli ML, Sigaudy S et al. Is the locus for Costello syndrome on 11p? *J Med Genet* 2003;40(6):469-471.
81. O'Neal JP, Ramdas J, Wood WE, Pellitteri PK. Parameningeal rhabdomyosarcoma in a patient with Costello syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(6):389-392.
82. Sigaudy S, Vittu G, David A et al. Costello syndrome: report of six patients including one with an embryonal rhabdomyosarcoma. *Eur J Pediatr* 2000;159(3):139-142.
83. Hasle H. Malignant diseases in Noonan syndrome and related disorders. *Horm Res* 2009;72 Suppl 2:8-14.
84. Gripp KW, Scott CI, Jr., Nicholson L, Figueroa TE. Second case of bladder carcinoma in a patient with Costello syndrome. *Am J Med Genet* 2000;90(3):256-259.
85. Urakami S, Igawa M, Shiina H, Shigeno K, Kikuno N, Yoshino T. Recurrent transitional cell carcinoma in a child with the Costello syndrome. *J Urol* 2002;168(3):1133-1134.
86. Flores-Nava G, Canun-Serrano S, Moysen-Ramirez SG, Parraguire-Martinez S, Escobedo-Chavez E. [Costello syndrome associated to a neuroblastoma. Presentation of a case]. *Gac Med Mex* 2000;136(6):605-609.
87. Moroni I, Bedeschi F, Luksch R et al. Costello syndrome: a cancer predisposing syndrome? *Clin Dysmorphol* 2000;9(4):265-268.
88. Martin RA, Jones KL. Delineation of the Costello syndrome. *Am J Med Genet* 1991;41(3):346-349.
89. Campus R, Di Rocco M, Sementa AR, Senes FM, Magillo P, Doderio P. [Gastric fibroid polyp in a 4-month-old girl with Costello syndrome]. *Pediatr Med Chir* 2007;29(5):267-269.
90. Kamoda T, Matsui A, Ochiai N. Osteofibrous dysplasia in a Japanese boy with Costello syndrome. *Clin Dysmorphol* 2003;12(3):211-212.
91. Cakir M, Arici C, Tacyo S, Karayalcin U. A case of Costello with parathyroid adenoma and hyperprolactinemia. *Am J Med Genet A* 2004;124A(2):196-199.
92. Suri M, Garrett C. Costello syndrome with acoustic neuroma and cataract. Is the Costello locus linked to neurofibromatosis type 2 on 22q? *Clin Dysmorphol* 1998;7(2):149-151.
93. Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, Kure S, Matsubara Y. The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat* 2008;29(8):992-1006.
94. Martinelli S, McDowell HP, Vigne SD et al. RAS signaling dysregulation in human embryonal Rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48(11):975-982.
95. Boulalas I, Zaravinos A, Karyotis I, Delakas D, Spandidos DA. Activation of RAS family genes in urothelial carcinoma. *J Urol* 2009;181(5):2312-2319.
96. Chen X, Mitsutake N, LaPerle K et al. Endogenous expression of Hras(G12V) induces developmental defects and neoplasms with copy number imbalances of the oncogene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(19):7979-7984.
97. Gripp KW, Kawame H, Viskochil DH, Nicholson L. Elevated catecholamine metabolites in patients with Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;128A(1):48-51.

# 9 ANEXOS

9.1. Información Mínima Necesaria Sobre un Paciente con Síndrome de Costello

9.2. Hojas Informativas a Pacientes

9.2.1. Síndrome de Costello

9.2.2. Herencia Dominante

## Síndrome de Costello: Información Mínima Necesaria Sobre un Paciente

### Datos del Paciente y Progenitores

Fecha de Nacimiento: _____	Sexo: _____	Mujer: _____	Varón: _____
Edad de la Madre (al nacimiento) _____	Consanguinidad: _____	Sí: _____	No: _____
Edad del Padre (al nacimiento) _____	Embarazo: _____	_____	
Edad gestacional _____	Parto: _____	_____	
Peso RN _____	Antecedentes de Cáncer: _____	_____	
Talla RN _____	_____	_____	
Perímetro Cefálico RN _____	_____	_____	
Profesional e Institución Remitente: _____	_____	_____	
_____	_____	_____	
_____	_____	_____	

### Manifestaciones fenotípicas presentes en el paciente

#### Crecimiento, desarrollo y Neurológico

- Retraso del desarrollo
- Discapacidad intelectual
- Talla baja
- Problemas de alimentación
- Retraso del crecimiento postnatal
- Sociabilidad adecuada
- Macrosomía neonatal
- Disartria
- Polihidramnios
- Atrofia cerebral
- Hidrocefalia
- Crisis convulsivas
- Malformación de Chiari

#### Anomalías Craneofaciales

- Macrocefalia absoluta/relativa
- Alteraciones visuales
- Mejillas abundantes
- Facies tosca
- Voz ronca
- Labios gruesos
- Puente nasal deprimido
- Orejas de implantación baja
- Nariz corta y bulbosa
- Pliegues epicánticos
- Boca larga
- Fisural palpebrales antevertidas
- Pabellones auriculares grandes
- Hiperplasia gingival
- Cejas gruesas
- Maloclusión/anomalías dentales
- Macroglosia
- Estrabismo
- Paladar ojival
- Nistagmo
- Narinas anchas y antevertidas
- Ptosis

#### Manifestaciones Musculo-Esqueléticas

- Edad ósea retrasada
- Dedos hiperextensibles
- Cuello corto
- Acortamiento del tendón de Aquiles
- Hipotonía
- Diámetro AP en Tórax incrementado
- Falanges distales anchas
- Limitación de movimiento del codo
- Defectos posicionales en pies
- Hernias
- Desviación cubital de manos
- Pectus excavatum
- Escoliosis
- Pectus carinatum
- Subluxación de cadera

#### Alteraciones epiteliales

- Piel redundante en manos y pies
- Pelo rizado
- Pliegues palmares y plantares profundos
- Piel hiperpigmentada
- hiperqueratosis focal en extremidades
- Papilomas
- Uñas hipoplásicas

#### Alteraciones Cardiacas

- Cardiomiopatía hipertrófica
- Disritmia
- Defectos cardiacos congénitos

#### Otros

- Reflujo gastro-esofágico
- Deficiencia de GH
- Tumores
- Hipoglucemia
- Sialuria
- Otro

### Estudios Complementarios

Amniocentesis: _____	Imagen: _____
Cariotipo: _____	_____
HRAS: _____	_____
NEOPLASIA (Histopatología, edad, tratamiento): _____	Otros: _____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

# SÍNDROME DE COSTELLO

## HOJA INFORMATIVA A PACIENTES

### ¿Qué es el Síndrome de Costello (SC)?

El Síndrome de Costello es un trastorno genético poco frecuente (menos de 5 casos por cada 10.000 nacidos), descrito por primera vez por el médico J.M. Costello en 1971. Como inicialmente el diagnóstico era descriptivo y se basaba en los hallazgos de la exploración clínica, a esta entidad se le designó "Síndrome de Costello". Síndrome es un término médico para referirse a un patrón de signos o de manifestaciones clínicas que tienen una misma causa común.

### ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas del Síndrome de Costello?

Las personas con Síndrome de Costello presentan una serie de manifestaciones clínicas, con una frecuencia y un grado de severidad variables. Es decir, no siempre presentan todas ellas:

- **Rasgos faciales:** Los pacientes presentan algunas características reconocibles para los médicos que han visto otros niños con Síndrome de Costello, pero que no siempre llaman la atención entre otros niños. Algunos rasgos se hacen más sutiles con la edad, otros aumentan. Son frecuentes una macrocefalia relativa (=cabeza grande), pelo rizado, boca amplia, labios gruesos, lengua larga, paladar alto, dientes espaciados y caries.
- **Crecimiento y desarrollo:** Suelen estar por debajo de la media tanto en talla como en peso, debido a un pobre crecimiento por dificultades en la alimentación. Todos los niños con Síndrome de Costello presentan un desarrollo psicomotor más lento, dando más dificultades el lenguaje. El coeficiente de inteligencia medio es de ~55 en un amplio rango entre 20 y 87. Estos niños suelen ser bastante sociables, aunque se han visto algunos casos de ansiedad e hiperactividad. Las habilidades intelectuales y de lenguaje suelen permanecer estáticas en el tiempo y las capacidades adaptativas pueden mejorar con ayuda.
- **Alteraciones neurológicas:** Son frecuentes las alteraciones en el electroencefalograma (30%), diferentes tipos de epilepsia (20-30%), el aumento de líquido cerebral (30-40%) y un adelgazamiento de la corteza cerebral (30-40%). Estas alteraciones en su conjunto pueden explicar el retraso en el desarrollo de los niños con Síndrome de Costello.
- **Manifestaciones en músculos y huesos:** Es frecuente un bajo tono muscular y una laxitud aumentada en los ligamentos. Ortopédicamente son frecuentes la desviación cubital (=en dirección al dedo meñique) de muñecas y dedos y un acortamiento en los tendones de Aquiles, dificultando la marcha.
- **Alteraciones en la piel:** La piel suele ser gruesa y redundante en el dorso de manos y pies. Son muy frecuentes los papilomas (=crecimientos benignos de piel) en sitios donde hay pliegues, principalmente alrededor de la nariz y región peri-anal. La aparición de los papilomas debe ser vigilada por el pediatra y los dermatólogos.
- **Problemas de corazón:** Las anomalías cardíacas pueden presentarse hasta en un 84% de los niños. Son frecuentes los defectos cardíacos congénitos como la estenosis (=estrechamiento) de la válvula

pulmonar (9-20%). La cardiomiopatía hipertrófica (=engrosamiento del músculo cardíaco) es otro hallazgo usual (40-60%) y puede ser severa en la infancia temprana en un 14%. Es también frecuente la taquicardia atrial (frecuencia aumentada de latidos) en un 33-45%. Estos trastornos pueden ser vigilados y tratados por el cardiólogo infantil, que es la persona más indicada para valorar cada caso.

- **Otros:** Los niños con Síndrome de Costello pueden presentar alteraciones endocrinas como deficiencia de hormona del crecimiento, intolerancia a la glucosa y muy frecuentemente hipoglucemia neonatal (=bajada de azúcar en sangre al nacimiento). Esta última debe ser vigilada de cerca por los pediatras. El Síndrome de Costello tiene un riesgo aumentado (10% a 15%) de presentar tumores malignos, siendo el de músculo el más frecuente, seguido de los neurológicos y los de vejiga.

## Diagnóstico

Se basa en las características clínicas y se confirma molecularmente con la identificación de mutaciones en el gen *HRAS*, único gen conocido que se asocia con el síndrome. El análisis genético molecular se utiliza tanto para confirmar el diagnóstico clínico como para hacer diagnóstico prenatal. Este análisis consiste en la secuenciación bidireccional del ADN del gen *HRAS*, con lo que se detectan mutaciones en el ~85% de individuos analizados. Los casos en los que no se encuentran mutaciones podrían ser explicados tanto por la dificultad del diagnóstico clínico (hay otros síndromes parecidos al de Costello, principalmente a edades tempranas), como por la posible presencia de otros genes no conocidos aún, cuya alteración sea causante del síndrome. No encontrar mutaciones en el gen NO descarta el diagnóstico de Síndrome de Costello.

## ¿Cuál es la causa genética y el modo de herencia del Síndrome de Costello?

El Síndrome de Costello (SC) es un desorden complejo del desarrollo embrionario, que se clasifica como Enfermedad Rara de base genética. Actualmente se ha identificado un gen cuya alteración causa el Síndrome de Costello. Mutaciones en el gen *HRAS* han sido detectadas en el ~85% de los pacientes con este síndrome.

- **Riesgo para los padres:** El Síndrome de Costello se transmite de forma autosómica dominante, lo que quiere decir que existe una probabilidad sobre dos (50%) de que una persona con Costello lo transmita a sus hijos. Si ninguno de los padres tiene rasgos o manifestaciones sugestivas, entonces hay que considerar que se trata de una mutación nueva (de novo) en el hijo. En estos casos, la probabilidad de que vuelva a ocurrir en una próxima gestación es mínima y se estima que es inferior al 1%, debido a la remota posibilidad de mosaïcismo germinal o gonadal, es decir, la presencia en un individuo tanto de células que llevan el gen mutado como de células normales, en porcentajes que pueden variar ampliamente y que incluyen los tejidos de ovario o testículo, que podrían dar lugar a la producción de más de un óvulo o espermatozoide con dicha mutación.

- **Riesgo para hermanos del paciente:** Si se trata de una mutación de novo, no hay riesgo incrementado de recurrencia. Debe considerarse la posibilidad de un mosaïcismo parental germinal (2 casos descritos), en cuyo caso el riesgo de recurrencia podría llegar al 50%.

- **Riesgo para hijos del paciente:** Los pacientes con SC generalmente no se reproducen. El riesgo teórico es del 50%.

- **Otros miembros de la familia:** No tienen un riesgo incrementado ya que el SC se presenta típicamente como una mutación de novo.

- **Diagnóstico prenatal:** Las ecografías prenatales no certifican el diagnóstico pero pueden ofrecer una aproximación cuando se encuentra macrosomía (=feto grande), pliegue nucal aumentado, polihidramnios (=aumento del líquido amniótico), macrocefalia (=cabeza grande) y taquicardia fetal (=frecuencia de latidos aumentada). A pesar de que en el SC no es frecuente la recurrencia, existe la

posibilidad de realizar diagnóstico prenatal por medio de dos técnicas convencionales, la biopsia de vellosidades coriales y la amniocentesis. Con ellas se pretende buscar en las células fetales el alelo causante de la enfermedad previamente identificado. Es muy importante recalcar que estos métodos diagnósticos no permiten predecir la gravedad de las manifestaciones clínicas ni la evolución de la enfermedad en un feto. Generalmente se ofrece diagnóstico prenatal cuando la pareja consideraría la opción de interrumpir la gestación en caso de que se confirmara la alteración en el feto.

- **Reproducción asistida:** Debido a su baja recurrencia, en el SC no se suelen demandar técnicas de reproducción asistida. En el caso de poder demostrarse un mosaicismo germinal, existe la posibilidad técnica de realizarse un diagnóstico genético preimplantacional, en el que a través de una fecundación in vitro se implantan embriones previamente seleccionados para no presentar el alelo alterado ya identificado. Esta es una tecnología relativamente nueva, por lo que todavía no se han podido evaluar adecuadamente sus riesgos e inconvenientes, y su puesta en práctica es bastante compleja. La probabilidad de éxito es de un 30% en cada intento.

### ¿Qué seguimiento necesitan estos niños?

Un niño con Síndrome de Costello necesita, por un lado, el seguimiento pediátrico habitual, prestando especialmente atención a la alimentación y el desarrollo psicomotor y, por otro, el seguimiento del especialista correspondiente, dependiendo de la complicación asociada que presente. Se suele hacer también un seguimiento periódico en la consulta de Genética Clínica para tener la oportunidad de comentar con los padres distintos aspectos médicos y genéticos relacionados con este trastorno.

- **Prenatal:** Debido a la poca especificidad de las características clínicas del SC, el diagnóstico prenatal no molecular es siempre presuntivo. Las ecografías 3D pueden ayudar a dirigir el diagnóstico prenatal de SC en embarazos con sobrecrecimiento y polihidramnios, ya que tienen una buena resolución a la hora de valorar las características faciales de éste síndrome.

- **Neonatos:** Es frecuente el parto pretérmino. Inicialmente el peso y talla están por encima la media. La concentración de glucosa en sangre debe siempre ser monitorizada con los protocolos habituales de riesgo de hipoglucemia neonatal. Posteriormente se presentan dificultades importantes para la alimentación, acompañado de fallo marcado del crecimiento y, ya que el perímetro cefálico es normal, da lugar a una macrocefalia relativa. Se puede observar reflujo gastroesofágico.

- **Lactantes:** Desnutrición por las dificultades en la alimentación, que debe realizarse por sonda nasogástrica o por gastrostomía (=colocación de una sonda de alimentación a través de la piel y la pared estomacal, directamente dentro del estómago). Debe vigilarse la hipotonía (72%), retraso del desarrollo, y una pobre maduración visual que mejora con la edad. Las posibles anomalías cardíacas (70-84%) deben ser seguidas y tratadas por cardiólogos.

- **Infancia:** Retraso del desarrollo y estatura baja. Comienzan a desarrollar el habla y a recibir alimentación oral, por lo que es importante un asesoramiento nutricional y logopedia. Puede encontrarse retraso en la edad ósea y deficiencia parcial o completa de hormona del crecimiento. Los papilomas suelen aparecer en esta etapa. Desarrollan acortamiento del tendón de Aquiles, que puede requerir alargamiento quirúrgico. Alteraciones dentales y salivación abundante. Hiperlaxitud articular y desviación de muñecas y dedos que se puede beneficiar de tratamientos ortopédicos y fisioterapia. La hipertrofia cardíaca suele permanecer estable o avanzar lentamente. Las crisis epilépticas son habituales, entre el 20% y el 50% de los niños.

- **Adolescentes:** Pelo escaso, envejecimiento prematuro de la piel y retraso puberal. Cifosis y escoliosis que puede requerir tratamiento quirúrgico. Las alteraciones endocrinas deben ser evaluadas por un especialista para valorar posibles tratamientos hormonales. La aparición de nuevas anomalías cardiovasculares disminuye después de la adolescencia.

- **Adultos:** La altura final está entre 135cm y 150cm. Las alteraciones más importantes son la



osteoporosis y/o osteopenia y reflujo gastroesofágico. La integración de estos pacientes en la sociedad, fomentar su independencia y autonomía preservando su seguridad y explorar en ellos los planes de futuro para aumentar su independencia y satisfacción personal, permiten mejorar considerablemente su calidad de vida.

- **Consideraciones sobre el tratamiento con GH:** Existe actualmente controversia sobre el uso de Hormona del Crecimiento (GH) en pacientes con SC. Este tratamiento incrementa la velocidad de crecimiento, sin embargo, la GH podría aumentar la susceptibilidad a desarrollar tumores en niños que de por sí ya tiene un riesgo incrementado. Otro punto a tener en cuenta es que la GH podría empeorar la cardiomiopatía hipertrófica que frecuentemente presentan los pacientes con SC. No hay actualmente evidencias concluyentes, en términos de riesgo/beneficio, del uso de GH como tratamiento en pacientes con SC. Por lo tanto, este tipo de terapia podría ser instaurada únicamente ante una deficiencia comprobada de GH y haciendo un seguimiento estricto del estado cardiovascular y de la posible aparición de tumores. Esta decisión está en manos de los especialistas que valoran cada caso individualmente.

# HERENCIA DOMINANTE

## HOJA INFORMATIVA A PACIENTES

### Genes y Cromosomas

Los seres humanos son organismos muy complejos con unas instrucciones muy precisas que permiten su correcto funcionamiento. Estas instrucciones se almacenan en cada una de nuestras células en forma de ADN. El ADN es una secuencia muy larga de combinaciones de 4 tipos de letras (A, T, C, G). Las diferentes secuencias que forman la unidad fundamental de la información y de la herencia se denominan genes. La información contenida en los genes permite generar proteínas, que son los componentes básicos que forman la estructura y hacen funcionar las células. Dentro de las células, el ADN se organiza en estructuras llamadas cromosomas. Cada célula contiene 46 cromosomas que se disponen en parejas (llamados cromosomas homólogos), haciendo en realidad dos juegos de 23 cromosomas. En cada pareja, uno de los miembros es aportado por la madre y el otro por el padre. Igualmente, al tener hijos les transmitimos la mitad de nuestra información (23 cromosomas), que junto con los cromosomas heredados del otro progenitor, obtenemos otra vez 46 cromosomas. Las mujeres tienen dos cromosomas homólogos X, mientras que los varones tienen un cromosoma X y un cromosoma Y, los llamados cromosomas sexuales. A los 22 pares de cromosomas restantes se les denomina autosomas. Se estima que existen unos 22.000 genes (al conjunto de genes se le llama genoma) distribuidos en cada juego de cromosomas y, por lo tanto, tenemos dos copias de cada uno de esos genes, excepto algunos de los que están contenidos en los cromosomas sexuales.

La integridad de la información genética es fundamental para el desarrollo y funcionamiento del organismo. Tanto la ganancia (duplicaciones) y la pérdida (deleciones) de material genético, como los cambios en la secuencia (mutaciones) del ADN, son susceptibles de provocar alteraciones que causen anomalías físicas o mentales.

### Tipos de Herencia

La información genética se hereda dependiendo de su localización en el genoma (cromosomas autosómicos y sexuales) y de su funcionalidad (dominante y recesiva). Por lo tanto, hay cuatro tipos básicos de herencia: Autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al sexo dominante y ligada al sexo recesiva. Cada una de ellas tiene unas características específicas y pueden ser diferenciadas a través de la creación de genealogías en familias con varios miembros y generaciones.

### Herencia Dominante

Debido a que tenemos dos copias de cada gen, en algunos casos cuando una de las copias está alterada, la copia restante es capaz de producir suficiente proteína para que pueda llevar a cabo su función. En otros casos, es necesario que las dos copias del gen produzcan proteína para que ésta sea completamente funcional. Se dice que algunos trastornos o enfermedades genéticas se transmiten de forma dominante cuando la alteración de una de las copias es suficiente para causar la patología, al contrario de lo que ocurre con la herencia recesiva, en la que se necesitan las dos copias alteradas para que se manifieste la enfermedad. Se podría decir que la copia dañada domina sobre la copia sana del mismo gen. La diferencia entre rasgos dominantes y recesivos no siempre es absoluta y la posible expresión de un rasgo o una enfermedad puede variar ampliamente entre individuos afectados, incluso dentro de una misma familia. También hay que tener en cuenta que algunos trastornos de tipo dominante tienen manifestaciones tardías que podrían no aparecer hasta la edad adulta.

### ¿Qué ocurre al tener hijos?

En el patrón de herencia dominante, si uno de los progenitores tiene una copia alterada (y por lo tanto muestra la enfermedad), tiene un 50% de probabilidad de heredar esa copia (y la enfermedad) a cada uno de sus hijos, independientemente del sexo. Como se trata de una probabilidad estadística esto

ocurre en cada embarazo. Al igual que al lanzar una moneda al aire, no importa cuántas veces se haga, siempre habrá una probabilidad del 50% de que caiga de un lado y una probabilidad del 50% de que caiga del otro, independientemente del resultado del anterior lanzamiento. El diagrama muestra un patrón típico de herencia dominante.

Si ninguno de los padres tiene rasgos o manifestaciones sugestivas de la enfermedad, entonces hay que considerar que se trata de una mutación nueva (de novo) en el hijo. En estos casos, la probabilidad de que vuelva a ocurrir en una próxima gestación es mínima y se estima que es inferior al 1%, debido a la remota posibilidad de mosaicismo germinal o gonadal, es decir, la presencia en un individuo tanto de células que llevan el gen mutado como de células normales, en porcentajes que pueden variar ampliamente y que incluyen los tejidos de ovario o testículo, que podrían dar lugar a la producción de más de un óvulo o espermatozoide con dicha mutación.



