

תרגום הפורטל אורפנט לשפה העברית מבוצע ביוזמת המכון למחלות נדירות במרכז הרפואי שיבא תל השומר

תסמונת קוסטלו (Costello syndrome)

אסמכתא ב'אורפה': ORPHAcode3071

הגדרת המחלה

תסמונת נדירה הכוללת פיגור שכלי, מתאפיינת בכשל שגשוגי (failure to thrive), נמיכות קומה, גמישות מפרקית, עור רך, ותווי פנים ייחודיים. מעורבות לבבית ונירולוגית היא מאפיין שכיח וסיכון מוגבר לגידולים מסוימים קיים משך כל החיים. תסמונת קוסטלו משתייכת למחלות RAS (RASopathies), קבוצת מצבים רפואיים הנובעים ממוטציות נקודתיות נגזרות תאי נבט המשפיעות על התקדמות ה-RAS במסלול קינאזות חלבון מופעלות-מיטוגן (RAS-mitogen activated protein kinase pathway).

תקציר

אפידמיולוגיה

מספר החולים המשוער בתסמונת קוסטלו (CS) בעולם כולו הוא 300. אומדן השכיחות בעת הלידה נע על פי דיווחים בין 1/300,000 ל-1/250,000.

תיאור קליני

חולים נולדים במשקל גבוה מהמוצע עקב מיימת קלה ובדרך כלל מדגימים הפרעות אכילה חמורות וכשל שגשוגי לאחר לידה. הפרעות האכילה החמורות בדרך כלל מחייבות החדרת צינורית הזנה. עיכוב בהתפתחות בלויית קומה נמוכה ופיגור שכלי בינוני קל מודגמים במרבית המקרים. סממני המחלה כוללים מקרוצפליה יחסית, תווי פנים גסים (קפל עפעף מעל זווית העין, לחיים מלאות, אוזניים בולטות במיקום נמוך, קצה אף סולד, פה גדול עם שפתיים בולטות), שיער דק, מתולתל או דליל, עור רפוי ורך עם קמטים עמוקים בכפות הידיים והרגליים ופפילומה (בגו, בגפיים, באזור האף ו/או באזור פי הטבעת, בדרך כלל במהלך הילדות). מאפייני השלד והשרירים כוללים גמישות מפרקית והסטה אולנארית (ulnar deviation) בשורש כף היד ובאצבעות, דיספלזיה של מפרק הירך ועקמת (kyphoscoliosis) במבוגרים. ביטויים קרדיוסקולריים כוללים היצרות מסתם ריאתי (valvular pulmonary stenosis), הפרעות בקצב הלב (arrhythmia) (טכיקרדיה פרודורית אקטופית או רב-מוקדית), קרדיומיופטיה היפרטרופית (hypertrophic cardiomyopathy) ולעתים נדירות התרחבות אבי העורקים (aortic dilation). סימנים נירולוגיים שדווחו הם מיימת הראש (hydrocephalus), התקפים, מום ארנולד-שיארי מסוג I, נביבות השדרה (syringomyelia) וחוט שדרה מעוגן (tethered spinal cord). בתקופת הילדות המאוחרת יותר, חולים מפתחים לעתים קרובות גיד אכילס מתוח שעלול לדרוש תיקון כירורגי. גיל ההתבגרות מתעכב לעתים קרובות או מתפתח בחוסר סדר. חוסר סדר זה מתקדם עם הגיל ולעתים קרובות חולים מראים סימנים של הזדקנות בטרם-עת, דלדול העצם (אוסטיאופורוזיס) ואוסטאופניה. דווח על סיכון מוגבר של 10-15% להתפתחות גידולים מוצקים ממאירים (סרקומה של הרקמות הרכות בעוברים (embryonal rhabdomyosarcoma), נירובלסטומה בילדים קטנים וקרצינומת אפיתל המעבר של שלפוחית השתן במבוגרים (transitional cell carcinoma of the bladder)).

אטיולוגיה

CS נגרמת ממוטציה הטרזיגוטית של תאי נבט בפרוטו-אונקוגן HRAS (11p15.5) המעורב בוויסות צמיחה וחלוקה תאית במספר רב של מערכות איברים. השינוי (ווריאנט) השכיח ביותר מפיק את תחליף חומצת האמינו p.Gly12Ser, הקיים בכ-80% מהחולים.

טכניקות אבחון

האבחון מתבסס על קונסטלציית הממצאים הקליניים, למרות שאין תכונה אחת ספציפית המאפיינת הפרעה זו. את האבחון ניתן לאשר באמצעות בדיקת תורשה מולקולרית.



תרגום הפורטל אורפנט לשפה העברית מבוצע ביוזמת המכון למחלות נדירות במרכז הרפואי שיבא תל השומר

אבחנה מبدלת

תסמונת קוסטלו מציגה חפיפה קלינית מובהקת עם תסמונת נונאן (Noonan syndrome) ותסמונת cardiofaciocutaneous שגם הן שייכות לקבוצת מחלות RAS. הפרעות אחרות שיש לשקול כוללות את תסמונת Beckwith-Wiedemann, תסמונת נונאן מרובת נמשים (שהייתה ידועה בעבר כתסמונת הנמר (LEOPARD)) ותסמונת סימפסון-גולאבי-בהמל (Simpson-Golabi-Behmel syndrome).

אבחון טרום-לידתי

אבחון טרום-לידתי ניתן לבצע אם המוטציה גורמת המחלה זוהתה בבן משפחה מאובחן, או אם אבחון טרום-לידתי מצביע על חשד ל-CS ואם בוצע ניתוח רצף הגן HRAS.

ייעוץ גנטי

תבנית תורשה אוטוזומלית דומיננטית ניתנת לאיתור, בעיקר בגין מוטציות de novo דומיננטיות. יש להציע ייעוץ גנטי לאנשים הנושאים את המוטציה גורמת המחלה, וליידע אותם שקיים סיכון של 50% להעברת המוטציה לצאצאיהם.

ניהול וטיפול

בכשל שגשוגי וביטויים לבביים יש לטפל באמצעים סטנדרטיים. אסטרטגיות חינוך והתערבות ספציפיות עשויות להידרש לטיפול בהתפתחות שכלית ועיכב התפתחות. לטיפול בנגעי פפילומה בפנים ייתכן שיהיה צורך בהסרה קריותרפית או באמצעות הקרשה חשמלית (electrocoagulation). ניתן לשקול ביצוע סריקות אולטרסאונד בטן ואגן לאיתור סרקומה של הרקמות הרכות בעובריים (embryonal rhabdomyosarcoma) ונירובלסטומה בילדים עד גיל 8-10. סיבוכי ניאופלזיה מטופלים באמצעות גישות סטנדרטיות. חוט שדרה מעוגן (tethered cord) ניתן לאתר בדימות. דיספלזיה של מפרק הירך צריכה להיבדק על ידי אורתופד.

פרוגנוזה

לסיכון לחלות בניהופלזיה וקרדיומיופטיה היפרטרופית חמורה יש השפעה שלילית על הפרוגנוזה. הפרוגנוזה משתנה בהתאם למוטציית שחלוף חומצות האמינו (missense) הספציפית של החולה, עם דיווחים על פנוטיפים הגורמים תמותה ביילודים ועל פנוטיפים מוחלשים.

מבקר מומחה:

קרן גריפ (Karen GRIPP)

עדכון אחרון: [תאריך 2019-09-01 00:00:00.0]

תאריך תרגום: [24.02.2020]

תקציר זה תורגם ומוגש כשירות לציבור בתמיכת:



מסמך זה מפורסם לצורך מידע בלבד. החומר המפורט בו לא נועד בשום אופן להוות תחליף לטיפול רפואי מקצועי על ידי מומחה מוסמך ואין להשתמש בו כבסיס לאבחון או טיפול.



"למתן חסות אין כל השפעה על תוכן התרגום/מאגר הנתונים והוא אינו בלעדי"



מידע נוסף על המחלה ועל שירותים נלווים ניתן למצוא ב- www.orpha.net