

Síndrome de Costello. Informe de caso.

Yusnier Lázaro Díaz Rodríguez ¹, María de los Ángeles Vargas Fernández ¹

¹ Facultad de Ciencias Médicas: General Calixto García. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. Cuba.

RESUMEN

El Síndrome de Costello es una enfermedad rara, de base genética; se describen alrededor de 300 casos. Se plantea que el patrón de herencia es autosómico dominante, aunque muchos de los casos son esporádicos, sugiriendo una mutación dominante de novo; se caracteriza por retraso en el desarrollo psicomotor, pondoestaural y facies característica, así como alteraciones de los sistemas de órganos. Se presenta el caso de una transicional femenina de 1 año de edad, atendida en el Hospital Universitario Pediátrico de Centro Habana, con manifestaciones clínicas compatibles con el diagnóstico de Síndrome de Costello. Se realizó estudio y descripción clínica de la paciente, detectándose como principales rasgos distintivos: retardo en el crecimiento y desarrollo psicomotor, cardiopatía congénita y facies grotesca asociada a dismorfismos. El diagnóstico precoz de este síndrome, hace posible la estimulación e intervención temprana, la búsqueda activa de lesiones tumorales, así como ofrecer asesoramiento genético a los padres.

Palabras clave: Asesoramiento genético; Enfermedades raras; Síndrome de Costello.

El Síndrome de Costello (SC) 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; lo que constituye un elemento importante en el cuidado médico de los pacientes afectados, ya que incide directamente en su morbilidad y mortalidad ^{1,2}.

El SC es causado por mutaciones germinales de novo 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 ^{1,2}.

La primera referencia conocida a este síndrome genético es del año 1971, cuando Jack Murray Costello, destacado pediatra nacido en Nueva Zelanda, 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, aunque no fue reconocido como síndrome hasta 1991 cuando Der Kaloustian reportó otro caso y llamó a esa condición Síndrome de Costello (SC). En el año 2005 se describieron los primeros pacientes con mutaciones causantes de la enfermedad detectadas en el gen HRAS ^{1,3}.

Como Enfermedad Rara y según la definición de la misma 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 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 a escala mundial. Actualmente existen alrededor de 300 casos descritos ^{2,3}.

Resulta de interés identificar las manifestaciones clínicas del SC para establecer un diagnóstico precoz, lo que hace posible la estimulación e intervención temprana, así como ofrecer asesoramiento genético a los padres. Cada uno de los aspectos anteriormente señalados justifica la utilidad de presentar un caso de SC, que lleva seguimiento y atención especializada en el Hospital Universitario Pediátrico de Centro Habana (HPCH), en la provincia de La Habana.



©Yusnier Lázaro Díaz Rodríguez. Correo electrónico: yuno98@nauta.cu

Publicado: 28/04/2020

Recibido: 06/01/2020; **Aceptado:** 08/02/2020

Como citar este artículo:

Díaz - Rodríguez YL, Vargas - Fernández MA. Síndrome de Costello. Informe de caso. 16 de Abril (Internet). 2020 (citado el día del mes del año); 59 (276): e872. Disponible en:

http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/872.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante femenina AARS de un mes y 8 días de edad, mestiza, de procedencia urbana, que es traída por su madre al Cuerpo de Guardia del Hospital Universitario Pediátrico de Centro Habana (HPCH) refiriendo esta que aproximadamente 48 horas antes había comenzado con secreción nasal blanquecina que le provocaba obstrucción y falta de aire, acompañada de una temperatura mantenida de aproximadamente 37°C constatada por termómetro de mercurio personal.

Historia Obstétrica: Madre adolescente de 19 años, primer embarazo, con amenaza de aborto desde la detección del mismo. Presenta antecedentes de Tiroiditis de Hashimoto por lo que recibió tratamiento con Levotiroxina durante el embarazo.

Antecedentes Personales: Nacida por parto eutócico, pretérmino, a las 35,4 semanas de gestación, con un peso aproximado de 2750 gramos (adecuado para edad gestacional), talla 44 centímetros, circunferencia cefálica de 33 centímetros, Apgar 9/9. Durante su estancia en el servicio de Neonatología presentó Síndrome de Dificultad Respiratoria Transitoria Neonatal, así como un episodio de hipoglucemia sintomática; se le diagnostica además una hiperbilirrubinemia, para lo cual recibió tratamiento con fototerapia. Durante su estancia hospitalaria se realizó el diagnóstico clínico y ecocardiográfico de comunicación interauricular e interventricular.

Antecedentes Patológicos Familiares: No consanguinidad entre los padres, no antecedentes de malformaciones congénitas en la familia. La madre presenta el diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto tratada con Levotiroxina.

Examen físico positivo constatado en el Cuerpo de Guardia relacionado con el cuadro respiratorio:

- Sistema Respiratorio: Frecuencia Respiratoria 58 respiraciones por minuto. Se observaban secreciones nasales seromucosas blanquecinas, polipnea, presencia de tiraje subcostal, no aleteo nasal, murmullo vesicular audible, no estertores auscultables. (SO₂ 99%). Como resultado de las manifestaciones clínicas, así como de los complementarios de laboratorio e imagenológicos, se diagnostica una neumonía adquirida en la comunidad, a germen no identificado, de lóbulo inferior derecho. Por tales motivos y por ser considerada una lactante de alto riesgo, se decide su ingreso en la Unidad de Cuidados Intermedios de la Institución, recibiendo antibioticoterapia de amplio espectro, Cefotaxima.

Cinco días después se traslada al Servicio de Neumología con evolución estacionaria y sin incremento del trabajo respiratorio.

Examen Físico positivo realizado en el Servicio de Neumología:

Mensuraciones: peso 3000 g, talla 46 cm, circunferencia cefálica 35,5 cm.

Evaluación antropométrica (según tablas cubanas de percentiles): peso/edad entre el 3 y 10p, talla/edad <3p, peso/talla <3p y CC/edad entre el 10 y 25p.

Aspecto cráneo-facial: facies grotesca, dismórfica, frente amplia y abombada, pelo rizado quebradizo, fosas nasales anchas, puente nasal plano, labios gruesos, micrognatia y orejas de implantación baja con lóbulos prominentes. Figura 1.

Piel: laxa con pliegues palmo-plantares profundos. Aparato cardiovascular: soplo sistólico de eyección grado III/VI en borde esternal izquierdo, segundo espacio intercostal. Frecuencia Cardíaca 130 latidos por minuto.

Fondo de ojo: papilas muy pequeñas y pálidas.



Figura 1. Algunas de las características faciales típicas del Síndrome de Costello en la paciente presentada a la edad de 1 mes y 26 días.

La lactante se evalúa por diferentes especialidades, dentro de ellas Genética y Cardiología, planteándose el diagnóstico de un Síndrome de Costello (SC), indicándose una serie de exámenes complementarios.

Radiografía simple de cráneo y cadera, ultrasonografía abdominal, lámina periférica y bioquímica sanguínea sin alteraciones a señalar.

Ultrasonido transfontanelar: dilatación marcada a nivel del III ventrículo, aumento del diámetro transversal craneal.

Ecocardiografía: Comunicación interauricular (CIA) a nivel del ostium secundum de aproximadamente 4 mm, válvula pulmonar estenótica con presión sistólica en Tronco de Arteria Pulmonar (TAP) de aproximadamente 46 mmHg.

Posterior a este cuadro estuvo ingresada, con estadías prolongadas, en la Unidad de Cuidados Intermedios en otras dos ocasiones, debido a infecciones respiratorias bajas no complicadas, asociadas a marcado reflujo gastro – esofágico.

En su último ingreso era una transicional de un año y cuatro meses de edad que presentaba problemas marcados con la alimentación por trastornos con la deglución, retraso manifiesto en el desarrollo psicomotor y pondoestatural, así como características relevantes al examen físico.

Examen Físico a la edad de un año y cuatro meses de edad. Figura 2.

Mensuraciones: peso 7000 g, talla 68 cm, circunferencia cefálica 45 cm.

Evaluación antropométrica (según tablas cubanas de percentiles): peso/edad <3p, talla/edad <3p, peso/talla 3p y CC/edad entre el 10 y 25p. Transicional malnutrido.

Aspecto cráneo-facial: facies grotesca, dismórfica; frente amplia y abombada; pelo escaso, rizado y quebradizo; hipertelorismo; hendiduras palpebrales horizontalizadas; estrabismo; pliegues epicánticos; puente nasal plano; fosas nasales anchas; nariz bulbosa; boca amplia; labios gruesos; no erupción dentaria; micrognatia; orejas de implantación baja con lóbulos prominentes y pabellones auriculares amplios..

Piel: hiperlaxa con pliegues palmo-plantares profundos, hiperqueratosis focal en extremidades, pániculo adiposo disminuido marcadamente de forma global, abdomen globuloso, tórax excavado y asimétrico. Aparato cardiovascular: soplo sistólico de eyección grado III/VI en borde esternal izquierdo, segundo espacio intercostal. Frecuencia Cardíaca 130 latidos por minuto.

Aparato Cardiovascular: soplo sistólico de eyección grado III/VI en borde esternal izquierdo, segundo espacio intercostal. Frecuencia Cardíaca 130 latidos por minuto.

Sistema Nervioso: retraso en el desarrollo psicomotor, se vieron afectadas las esferas de lenguaje y la motora gruesa y fina. Transicional que no sostenía la cabeza, no giraba sobre el abdomen, no se sostenía sentada, no había desarrollado la pinza digital y no pronunciaba monosílabos; solo se comunicaba a través del llanto y el gorjeo. Al examen del tono muscular se constató hipotonía axial y de los cuatro miembros, constatada por las maniobras de extensión y suspensión prona y supina.



Figura 2. Paciente presentada a la edad de 1 año y 4 meses. Se observan características distintivas del Síndrome de Costello.

DISCUSIÓN

El Síndrome de Costello (SC) no tiene características patognomónicas; tanto los hallazgos fenotípicos como los estudios genéticos constituyen la base del diagnóstico ¹.

La paciente presentada nació de parto pretérmino, con valores antropométricos adecuados para su edad gestacional. Mientras estuvo hospitalizada en el Servicio de Neonatología presentó Síndrome de Dificultad Respiratoria Transitoria Neonatal, así como un episodio de hipoglucemia sintomático, lo que es frecuente en pacientes con SC y puede ser debida a deficiencia de hormona del crecimiento, deficiencia de cortisol y/o por hiperinsulinismo persistente ¹. Presentó cuadros repetidos de infecciones respiratorias bajas, asociados a marcado reflujo gastro-esofágico. Mostró un retraso evidente en el desarrollo pondoestatural, relacionado con la dificultad para la alimentación referida por la madre, con peso y talla inferior al tercer percentil para su edad y sexo.

Gradualmente se hicieron más evidentes las características fenotípicas y de retraso del desarrollo psicomotor que identificaron el síndrome, tal y como se refiere la bibliografía consultada. El aspecto facial se fue tornando cada vez más grosero; el índice de circunferencia cefálica para la edad se mantuvo entre el 10 y 25p; la frente se observó amplia y abombada; el pelo rizado y quebradizo; se apreció hipertelorismo; estrabismo; puente nasal plano; fosas nasales anchas; labios gruesos; micrognatia; orejas de implantación baja y otros; todos estos elementos caracterizaron sus principales rasgos dismórficos.

Entre las características de la piel se encontró hiperlaxitud, con pliegues palmo-plantares profundos e hiperqueratosis focal en extremidades, el pániculo adiposo se denotó disminuido marcadamente y un tórax excavado. En el aparato cardiovascular, al examen físico se auscultó un soplo sistólico de eyección grado III/VI en borde esternal izquierdo, segundo espacio intercostal, lo que corresponde con estenosis de la válvula pulmonar y conjuntamente con la comunicación interauricular, son malformaciones del aparato cardiovascular que forman parte de este complejo síndrome, en aproximadamente el 40 % de los casos ^{1,2}.

En el desarrollo psicomotor, se vio un retraso marcado. Constituyó un transicional que no sostenía la cabeza, no giraba sobre el abdomen, no se sostenía sentada y no había desarrollado el lenguaje de acuerdo a su edad. Al examen del tono muscular se constató hipotonía axial y de los cuatro miembros.

En resumen, el paciente mostró la mayoría de las manifestaciones características del SC, sin embargo, para confirmar el diagnóstico clínico fue necesario descartar otras entidades. Uno de los principales diagnósticos diferenciales, según refieren la mayoría de los

autores, es el Síndrome de Noonan (SN), caracterizado por presencia de cuello amplio, ptosis palpebral e hipertelorismo más frecuentes y retraso del desarrollo variable. La talla al nacimiento es usualmente normal, con una talla final ligeramente por debajo de los límites inferiores de la normalidad; las capacidades escolares están menos afectadas, donde el discapacidad intelectual leve se ve en aproximadamente un tercio de los afectos. La combinación de pectus carinatum superior y pectus excavatum inferior con mamilas de aparente implantación baja, es típica; las anomalías cardíacas son similares. La estenosis valvular pulmonar aislada es rara en el SC y es ligeramente más frecuente en el SN (20-50%). Son también frecuentes en el SN los defectos septales y la tetralogía de Fallot. Las neoplasias descritas incluyen leucemias linfoblástica aguda y mielomonocítica juvenil, neuroblastoma y rhabdomyosarcoma, los dos últimos descritos también en SC^{3,4}.

El Síndrome cardio-facio-cutáneo (SCFC) es un raro síndrome de presentación esporádica, donde las características faciales dan también la apariencia de facies tosca, pero los labios no son tan gruesos y prominentes como en el SC. El retraso del desarrollo es frecuente al igual que las crisis convulsivas. En el SCFC el pelo también es escaso y rizado, pero además las cejas son típicamente escasas o ausentes. Son más frecuentes la dermatitis atópica severa, hiperqueratosis e ictiosis. Los papilomas característicos de SC no se encuentran en el SCFC. La frecuencia de cardiomiopatía hipertrófica es parecida entre SC y SCFC, sin embargo, los defectos cardíacos congénitos son más frecuentes en este último. La estenosis valvular pulmonar aislada es más frecuente verla cuando va acompañada de defectos septales atriales. No hay descripción de tumores malignos en el SCFC^{1,3,4}.

Se descartó también el Síndrome de LEOPARD, cuyo nombre es un acrónimo que recoge las principales características de la entidad: lentiginosis (máculas planas, de color marrón-negruzco, semejantes a "pecas", que aparecen alrededor de los 4-5 años y se localizan sobre todo en cara, cuello y parte superior del tronco, incrementándose en número hasta la pubertad), anomalías de conducción en el electrocardiograma, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, genitales anormales, retraso de crecimiento y sordera neurosensorial^{1,3,4}.

La tendencia a desarrollar tumores sólidos tanto benignos (papilomas/fibromas en la región perinasa y perianal), como malignos (rhabdomyosarcomas, neuroblastomas y carcinomas de vejiga) es una peculiaridad del SC, sin embargo aún no se han manifestado en la paciente en estudio. Generalmente son las últimas alteraciones que aparecen y requieren un seguimiento especial para poder identificarlos tempranamente y adoptar una conducta adecuada. Se plantea que la ac-

tivación de la vía de transducción Ras-MAPK, secundaria a la mutación en el protooncogén HRAS, tienen un alto potencial oncogénico; de hecho, la aparición de mutaciones somáticas activadoras en estos genes es muy frecuente y se aplica a más del 20 % de los cánceres descritos en humanos^{4,5}.

El diagnóstico del SC es clínico y se realiza fundamentalmente por las características fenotípicas, las manifestaciones neurológicas y cardiovasculares. Su semejanza con otros síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos hace complejo el diagnóstico específico, pudiendo realizarse de forma tardía^{5,6}.

Diagnóstico 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. 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. 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^{7,8}.

El diagnóstico precoz hace posible la estimulación e intervención temprana, la búsqueda activa de lesiones tumorales, así como ofrecer asesoramiento genético a los padres.

Es válido señalar que para la recopilación de los fotos antes expuestas y para la presentación del caso se solicitó el previo consentimiento de los padres.

AGRADECIMIENTOS

Especial agradecimiento al colectivo de profesores del Hospital Universitario Pediátrico de Centro Habana, destacando la labor de:

Dr. Ulises Cabrerías Cárdenas. Especialista en Primer Grado en Pediatría. Intensivista.

Dra. Reyna Portuondo Leyva. Especialista en Segundo Grado de Pediatría. Máster en atención al niño.

Dra. Dianelis Montero Díaz. Residente de Segundo año de Pediatría.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez-González V, Lapunzina P. Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP). Instituto de Genética Médica y Molecular –INGEMM. Síndrome de Costello. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.csgpgrupo.org/wp-content/uploads/2015/02/CSGP-Costello.pdf>. [Consultado: 24 Dic 2019]

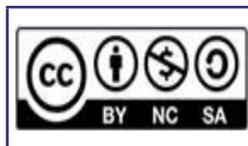
2. Hartung AM, Swensen J, Uriz IE, Lapin M, Kristjansdottir K, Petersen US, et al. The splicing efficiency of activating hras mutations can determine costello syndrome phenotype and frequency in cancer. PLoS Genet [Internet]. 2016 [Consultado: 24 Dic 2019]; 12(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27195>.
3. Chueca MJ, Berrade S, Oyarzábal M. Talla baja y enfermedades raras. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2008 [Consultado: 24 Dic 2019]; 31(2). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400004.
4. Pozo Román J. Síndrome de Noonan y síndromes relacionados (síndromes neuro-facio-cardio-cutáneos). Pediatr Integral [Sitio en Internet]. 2010 [Consultado: 24 Dic 2019]; 14(8): Disponible en: <http://www.sepeap.org/secciones/documentos/pdf/636-647-Noonan.pdf>.
5. Rooney GE, Goodwin AF, Depeille P, Sharir A, Schofield CM, Yeh E, et al. Human iPS Cell Derived Neurons Uncover the Impact of Increased Ras Signaling in Costello Syndrome. J Neurosci [Sitio en Internet]. 2016 [Consultado: 24 Dic 2019]; 36(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26740>.
6. Kurihara Y, Tachibana D, Uemura R, Yokoi NW, Pooh RK, Kenji F, et al. EP05.10: Doppler assessment of hypertrophic cardiomyopathy in a case of Costello syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol [Sitio en Internet]. 2016 [Consultado: 24 Dic 2019]; 48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27647476>.
7. Ruggieri VL, Arberas CL. Síndrome genéticos reconocibles en el periodo neonatal. Medicina (Buenos Aires) [Sitio en Internet]. 2009 [Consultado: 24 Dic 2019]; 69(1/1). Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v69n1s1/v69n1s1a04.pdf>.
8. Uemura R, Tachibana D, Kurihara Y, Pooh RK, Aoki Y, Koyama M. Prenatal findings of hypertrophic cardiomyopathy in a severe case of Costello syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol [Sitio en Internet]. 2016 [Consultado: 24 Dic 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26916728>.

Costello Syndrome. A case report

ABSTRACT

Costello syndrome is a rare, genetically based disease; about 300 cases are described. It is suggested that the inheritance pattern is autosomal dominant, although many of the cases are sporadic, suggesting a dominant new gene mutation; it is characterized by delayed psychomotor, pondoestaural and characteristic facies, as well as alterations of organ systems. The case of a 1-year-old female transitional, attended at the Pediatric Hospital of Centro Habana, is presented with clinical manifestations compatible with the diagnosis of Costello Syndrome. Study and clinical description of the patient was carried out, detecting as main distinctive features: delay in psychomotor growth and development, congenital heart disease and grotesque facies associated with dysmorphisms. Early diagnosis of this syndrome makes it possible to stimulation and intervention early, actively search for tumor lesions, as well as offer genetic counseling to parents.

Keywords: Genetic counseling, Rare diseases, Costello syndrome.



Este artículo de Revista 16 de Abril está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Revista 16 de Abril.