

Síndrome de Costello: Relato de caso y revisión del abordaje diagnóstico

Costello syndrome: Case report and review of diagnostic approach

Ana Paula da Rosa Pereira¹, Sabine Teixeira Ferraz Grunewald²

Palabras-clave:

arritmias cardíacas,
cardiomiopatía
hipertrófica,
síndrome de Costello.

Resumen

Introducción: El síndrome de Costello es una patología autosómica dominante causada por mutaciones en el gene HRAS, que produce una proteína involucrada en el control de la división y crecimiento celular. Es una condición clínica muy rara, con alrededor de 200 a 300 casos confirmados en todo el mundo. Una de las manifestaciones de mayor gravedad es la arritmia cardíaca, potencialmente fatal. **Objetivo:** Proponemos el relato de un caso diagnosticado clínicamente como síndrome de Costello, y discutimos el manejo de la arritmia cardíaca asociada. **Métodos:** Relato de caso después de revisión de prontuario y revisión de la literatura. **Resultados:** Una lactante de sexo femenino, con 1 año y 3 meses, con diagnóstico clínico de síndrome de Costello, fue internada para evaluación de arritmia cardíaca. Presentaba, en el ecocardiograma, miocardiopatía hipertrófica. El Holter reveló taquicardia atrial y supraventricular con aberrancia, atrio izquierdo inestable, arritmia cardíaca refractaria y extrasístoles atriales bloqueadas. Se optó por el inicio de amiodarona 5 mg/kg/día y captopril 1 mg/kg/día, con reevaluación después de dos semanas de tratamiento. Hubo mejora de la auscultación cardíaca, sin embargo mantenimiento del estándar electrocardiográfico. Debido al pronóstico general de la paciente, se optó por acompañamiento en ambulatorio con mejora clínica y electrocardiográfica. **Conclusión:** No hay directrices específicas para el tratamiento de las arritmias cardíacas en el síndrome de Costello. Pacientes que evolucionan con esa complicación presentan un peor pronóstico, y es preciso decidir, junto con la familia, la mejor conducta.

Keywords:

cardiac arrhythmias,
cardiomyopathy,
hypertrophic,
Costello syndrome.

Abstract

Objective: Costello syndrome is an autosomal dominant disorder caused by mutations in HRAS gene, which produces a protein involved in controlling cell division and growth. It is a very rare clinical condition, with about 200 to 300 confirmed cases worldwide. One of the most serious manifestations is cardiac arrhythmia, potentially fatal. **Objective:** We propose an account of a clinically diagnosed case like Costello syndrome, and discuss the management of associated cardiac arrhythmia. **Methods:** Case report after chart review, and review of literature. **Results:** An infant of female, 1 year and 3 months old, with clinical diagnosis of Costello syndrome, was admitted for evaluation of cardiac arrhythmia. She presented hypertrophic cardiomyopathy in echocardiography. The Holter exam revealed atrial and supraventricular tachycardia with aberrance, unstable left atrium, refractory cardiac arrhythmia and blocked atrial premature beats. It was decided to start amiodarone 5mg/kg/day and captopril 1mg/kg/day, with reassessment after two weeks of treatment. There was improvement in cardiac auscultation, but she maintained the ECG pattern. Due to the general prognosis of the patient, it was decided by outpatient treatment, and there was clinical and electrocardiographic improvement. **Conclusion:** There are no specific guidelines for the treatment of cardiac arrhythmias in Costello syndrome. Patients who develop this complication have a poorer prognosis, and it is needed to decide, together with the family, the best conduct.

¹ Pediatra. Ex residente del Hospital Universitario de la Universidad Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

² Hematologista y hemoterapeuta pediátrica. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidad de São Paulo. MsC de Ciencias Biológicas. Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Dirección:

Ana Paula Rosa Pereira.

Hospital Universitario de la Universidad Federal de Juiz de Fora. Rua Catulo Breviglieri, s/nº, Santa Catarina, Juiz de Fora, MG, Brasil. CEP: 36036-110.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Costello es una patología autosómica dominante descrita por primera vez en 1977, causada por mutaciones en el gene HRAS, localizado en el cromosoma 11p15¹. Ese gene produce una proteína involucrada en el control de la división y crecimiento celular, y se puede observar su mutación en el 90% de los individuos con características clínicas de la enfermedad^{2,3}. Es una condición clínica muy rara, con alrededor de 200 a 300 casos confirmados en todo el mundo². La mayoría de esos casos ocurrió a partir de nuevas mutaciones, sin historial familiar de casos semejantes, pero el estándar de herencia parece ser autosómico dominante².

El síndrome de Costello se presenta como un desorden complejo del desarrollo, involucrando características craneofaciales, bajo aumento de peso, atraso en el desarrollo, y anomalías cardíacas y esqueléticas^{3,4}. Desde su primera descripción, el síndrome de Costello ha sido reconocido en diversos pacientes, y ha ganado destaque en la literatura en la medida en que se notó una tendencia aumentada en el desarrollo de malignidades, especialmente rabdomiosarcoma, ganglioneuroblastoma y tumores de vejiga^{3,5}.

Las señales y síntomas del síndrome de Costello poseen superposición significativa con dos otras condiciones genéticas, el síndrome cráneo-facio-cutáneo y el síndrome de Noonan. A pesar de que pueda ser difícil diferenciar esas condiciones, sobretudo en niños jóvenes, la distinción se puede hacer por estándares de síntomas que surgen más tardíamente en la infancia. La investigación de la mutación por técnicas de biología molecular es el estándar oro para el diagnóstico del síndrome. No obstante, por no estar ampliamente disponible, fueron elaboradas directrices para el diagnóstico clínico⁶.

En ese trabajo, proponemos el relato de un caso diagnosticado clínicamente como síndrome de Costello, y discutimos el manejo de una de sus complicaciones que puede ser amenazadora a la vida: la arritmia cardíaca. Además, presentamos una breve revisión de la literatura al respecto de esa patología.

RELATO DE CASO

Una lactante del sexo femenino, con 1 año y 3 meses, con diagnóstico clínico de síndrome de Costello, fue internada en la Enfermería de Pediatría del Hospital Universitario de la Universidad Federal de Juiz de Fora después de evaluación por la Cardiología Pediátrica, con el objetivo de tratamiento de arritmia cardíaca.

En su historial anterior, había nacido a término, con 39 semanas, con peso de 3270 gramas, adecuado para la edad gestacional, sin intercorrerencias prenatales. Los padres no son consanguíneos, y no había historial familiar de malformación genética. Después del alta de la maternidad, fue enviada para evaluación con genetista debido a dismorfismos, y fue diagnosticada clínicamente como portadora de síndrome de Costello. Cariotipo sin alteraciones.

Desde el primer mes de vida evolucionó con dificultad de aumento de peso y estatura, ya habiendo sido internada previamente para nutrición enteral. Actualmente presentaba peso de 5140 gramas y estatura de 62 centímetros, ambos abajo del escore Z -3. Al examen, se notaba piel con dobleces profundos palmares y plantares; labios gruesos; boca grande; paladar ojival; ausencia de erupción dentaria; cabellos finos y rizados; hemangioma sacrococcígeo (Figura 1). En la evaluación del desarrollo, sienta sin apoyo por breves periodos, no se queda de pie sola, no habla, sin embargo presenta buena interacción social con la madre.

La auscultación cardíaca era irregular con frecuencia de pulso de 105 bpm. El electrocardiograma presentaba arritmia importante (Figura 2). El ecocardiograma reveló miocardiopatía hipertrófica, y el Holter mostró taquicardia atrial y supraventricular con aberrancia, atrio izquierdo inestable, arritmia cardíaca refractaria y extrasístoles atriales bloqueadas.

Se optó por el inicio de amiodarona 5 mg/kg/día y captopril 1 mg/kg/día, con reevaluación después de dos semanas de tratamiento. En ese periodo, el niño permaneció internado, en uso de sonda nasogástrica y de fórmula infantil hipercalórica para mejora del aumento de peso.

En la reevaluación por la Cardiología, se notó mejora de la arritmia a la auscultación, sin embargo con mantenimiento del estándar electrocardiográfico. Se optó por mantenimiento de las dosis de las medicaciones y alta con acompañamiento en ambulatorio. El niño permaneció internado por un total de 30 días, en los cuales ganó aproximadamente 500 gramas de peso. Debido a la presencia de cara grosera, fue realizada investigación para diagnóstico diferencial de mucopolisacaridosis, con resultado negativo.

Durante el acompañamiento en ambulatorio con cardiólogo pediátrico, la paciente evolucionó con mejora progresiva de la arritmia cardíaca. Aproximadamente un año después del alta hospitalaria, su electrocardiograma presentaba ritmo sinusal. El niño permanece en seguimiento, sin nuevas intercorrerencias.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Costello involucran sobretudo características faciales, dificultad de aumento de peso y estatura, y alteraciones cardíacas⁷. Esas manifestaciones fueron reunidas, de acuerdo con frecuencia y especificidad, en directrices para el diagnóstico clínico del síndrome (Cuadro 1). La paciente del caso relatado posee todos los criterios mayores y las tres características únicas de mayor especificidad, haciendo ese diagnóstico altamente probable.

La dificultad de alimentación, succión pobre y aumento de peso insuficiente son manifestaciones clínicas frecuentes, y los niños pueden nacer a término con peso adecuado o prematuras con poco peso³. La necesidad de vía alternativa



Figura 1. Algunas de las características faciales típicas del síndrome de Costello. Llama la atención la boca grande con labios gruesos, con ausencia de erupción dentaria, además de cabellos finos y rizados y una macrocefalia relativa.

para alimentación debe ser evaluada. El atraso del desarrollo neuropsicomotor puede ser muy variable y la mayoría de los pacientes tiene perjuicio intelectual significativo^{7,8}, haciendo la estimulación precoz esencial.

Las características faciales principales incluyen macrocefalia absoluta o relativa, cabellos rizados y con amplia implantación, epicanto, estrabismo, puente nasal baja, boca grande con labios gruesos, y lóbulos de las orejas espesos, dando al rostro una impresión grosera⁵. Las manifestaciones músculo-esqueléticas incluyen hernia inguinal, hipermovilidad articular, anomalías de posicionamiento de los pies, atraso en la edad ósea y espesamiento del tendón del calcáneo. Frecuentemente hay piel redundante en el cuello, manos y pies, con surcos profundos, además de la presencia de papilomas^{2,5}.

Las arritmias cardíacas son relatadas en al menos un tercio de los pacientes, estando frecuentemente asociadas a miocardiopatía hipertrófica¹. No obstante, no hay directrices establecidas para su tratamiento. Se recomienda que los niños con sospecha o diagnóstico del síndrome pasen por evaluación con Cardiólogo Pediátrico al menos anualmente, con realización de electrocardiograma, ecocardiograma y Holter^{1,7}. No obstante, la presencia de arritmia grave empeora el pronóstico y está asociada a menor sobrevida¹. Defectos cardíacos congénitos también son comunes, incluyendo estenosis valvulares, defectos de septo, además de la evolución con miocardiopatía hipertrófica⁵.

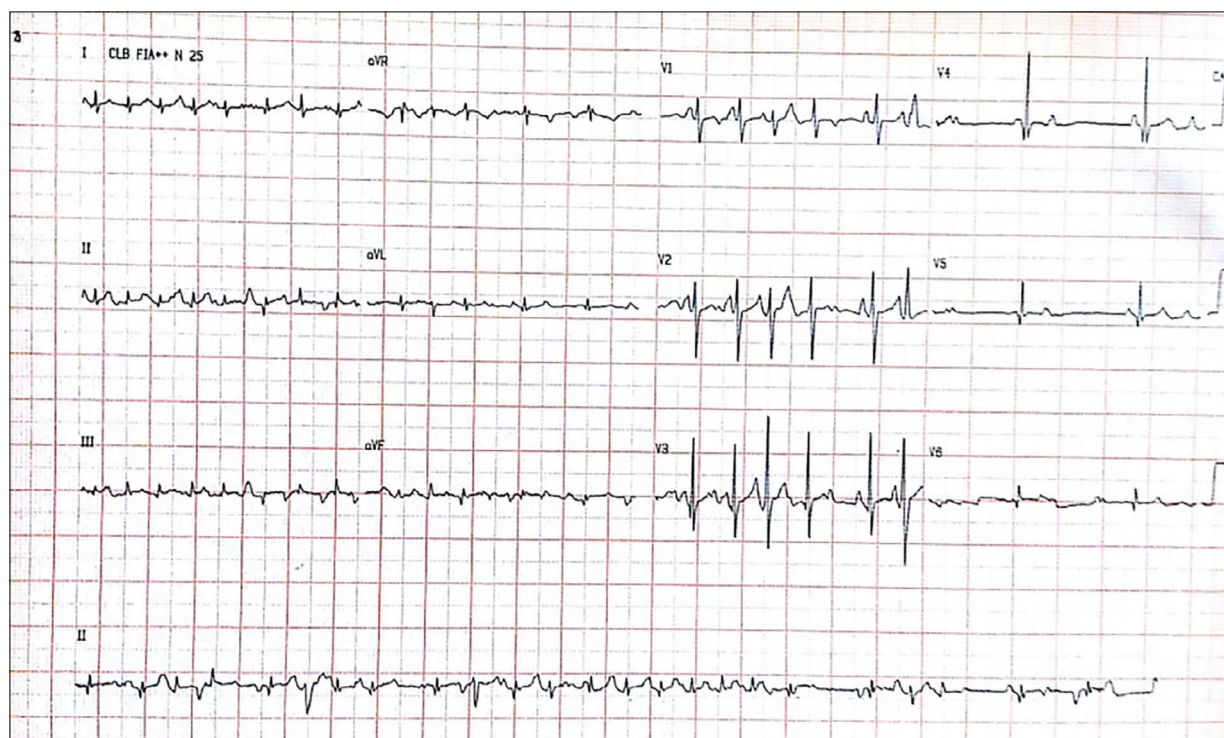


Figura 2. Examen de electrocardiograma evidenciando arritmia cardíaca compleja.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas del síndrome de Costello. Los porcentuales representan la frecuencia estimada de cada característica. Los ítems en *itálico*, cuando presentes en conjunto con características mayores, aumentan la especificidad del diagnóstico. Adaptado de: Costello Syndrome Guidelines for Clinical Diagnosis.

Características Mayores	Características Únicas	Otras Características
Disfagia/dificultad de alimentación/necesidad de gastrostomía (95%)	<i>Cardiopatías congénitas (65%): estenosis pulmonar (20%), miocardiopatía hipertrófica (40%), taquicardia atrial (30%)</i>	Polihidramnios (62%)
Baja estatura postnatal (97%)	<i>Tumores benignos (44%) y malignos (16%)</i>	Alteración del peso de nacimiento (> 50%)
Características faciales típicas (98%)	<i>Características faciales típicas con boca grande (78%)</i>	Hernias (50%)
Labios gruesos (95%)	Piel elástica con hiperpigmentación	Alteraciones visuales - ptosis, estrabismo
Piel floja (94%)	Cifoescoliosis	
Surcos palmares anormalmente profundos (99%)	Personalidad que une	
Atraso en el desarrollo (100%)	Cabello rizado	
	Perímetro cefálico normal	

En el caso relatado, la lactante presentaba una arritmia grave, sin embargo asintomática. No fue posible un control ideal del ritmo cardíaco con la medicación empleada. No obstante, considerando su pronóstico, y después de exponer la situación a la familia, se optó por alta hospitalaria con acompañamiento en ambulatorio frecuente. Un año después del alta, la paciente permanecía asintomática, con mejora del aumento de peso, de la succión y del desarrollo, con ritmo cardíaco sinusal al electrocardiograma.

Como la prevalencia del síndrome de Costello es desconocida, autores sugestionan que la misma pueda ser subdiagnosticada, o hasta confundida con el síndrome de Noonan⁷. Esa patología precisa ser todavía mejor estudiada para que la fisiopatología de sus manifestaciones pueda ser mejor entendida, sugestionando una terapéutica más individualizada.

CONCLUSIONES

El síndrome de Costello es una patología rara, de etiología genética y fenotipo variable, cuyo diagnóstico molecular frecuentemente está indisponible en nuestro medio. Es preciso que pediatras estén atentos a los criterios clínicos para que puedan sospechar de esa condición y proveer el acompañamiento adecuado. Pacientes que evolucionan con esa complicación presentan un peor pronóstico, y es preciso decidir, junto con la familia, la mejor conducta.

REFERENCIAS

1. U.S. National Library of Medicine. Costello syndrome [Internet]. [citado 2015 Jun 7]. Disponible em: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/costello-syndrome>
2. 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):2163-9. PMID: 16969868 DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.31456>
3. Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Tanaka Y, et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet*. 2005;37(10):1038-40. PMID: 16170316 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ng1641>
4. 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. PMID: 16372351 DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.31078>
5. Hennekam RC. Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;117C(1):42-8. PMID: 12561057 DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.10019>
6. Costello Syndrome Family Network. Costello Syndrome Guidelines for Clinical Diagnosis [Internet]. [citado 2015 Jun 7]. Disponible em: http://costellokids.com/sites/default/files/vp_cs_trifold_122205b_english.pdf
7. Siwik ES, Zahka KG, Wiesner GL, Limwongse C. Cardiac disease in Costello syndrome. *Pediatrics*. 1998;101(4 Pt 1):706-9.
8. Axelrad ME, Glidden R, Nicholson L, Gripp KW. Adaptive skills, cognitive, and behavioral characteristics of Costello syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004;128A(4):396-400. PMID: 15264285 DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.30140>