

## Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Zespół Costello

Synonimy: ang. Costello syndrome, CS

OMIM: 218040

ORPHA kod: 3071

ICD-10: Q87.8

### Definicja choroby

Zespół Costello (CS) zaliczany jest grupy zespołów wad wrodzonych (dysmorficznych). Obok zespołu Noonan, zaliczany jest do grupy RASopatii, ze względu na fakt, że u pacjentów stwierdza się obecność mutacji w jednym z genów kodujących białka będące elementem szlaku sygnałowego RAS/MAPK. Zespół występuje z porównywalną częstością u obu płci i charakteryzuje się heterogennością kliniczną – obserwowane objawy kliniczne mogą mieć różne nasilenie. U pacjentów stwierdza się specyficzne cechy dysmorfii, obecność wrodzonej wady serca, różnego stopnia zaburzenia neurorozwojowe, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, a także zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów. Choroba dziedziczy się zazwyczaj w sposób autosomalny dominujący, co oznacza że ryzyko jej wystąpienia u potomstwa wynosi 50%.

Etiologia. Podłoże  genetyczne. Sposób dziedziczenia

Choroba monogenowa, dziedzicząca się autosomalnie dominująco. U ponad 95% pacjentów stwierdza się obecność mutacji punktowej w genie HRAS (locus: 11p15.5), u większości dotyczy ona kodonu 12 lub 13. Zmiany obecne u pacjentów z zespołem Costello to mutacje typu nabycia funkcji, których obecność prowadzi do pobudzenia aktywności szlaku RAS/MAPK. Nie opisano delecji / duplikacji genu HRAS, które mogłyby stanowić przyczynę zespołu Costello.

## Epidemiologia

Częstość występowania zespołu CS: 1/300 000 – 1/250 000

## Opis kliniczny

Zespół Costello rozpoznawany jest zazwyczaj postnatalnie, jednak podobnie jak w przypadku innych chorób z grupy RASopatii, zaburzenia występują jeszcze w okresie prenatalnym (m.in. podwyższona przezierność karkowa, wielowodzie, tachykardia u płodu). Postnatalnie choroba manifestuje się obecnością specyficznych cech dysmorfii (toporna twarz z pełnymi wargami, dużymi ustami, bulwiastą końcówką nosa, delikatne, rzadkie, kręcone włosy), zaburzeniami wzrastania wynikającymi z problemów z przyjmowaniem pokarmu, niskorostością oraz zaburzeniami neurorozwojowymi (niepełnosprawność intelektualna, opóźnienie rozwoju). U pacjentów stwierdza się także wady serca (hypertrofia serca, w tym kardiomiopatia przerostowa, zwężenie zastawki tętnicy płucnej, arytmia w postaci tachykardii) oraz hypotonię i zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (nadmierna wiotkość stawowa, przykurcz ścięgna Achillesa, łokciowe ułożenie nadgarstków, w późniejszym wieku kyfoskolioza lub dysplazja stawu biodrowego).

Charakterystyczne dla pacjentów z zespołem Costello są także zmiany skórne - skóra jest delikatna i luźna, na rękach i stopach obserwuje się głębokie zmarszczki, mogą pojawić się zmiany pigmentacyjne, nadmierne łuszczenie się naskórka oraz brodawczaki na twarzy i w okolicach odbytu.

Pacjenci mają zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów mięsaka prążkowanego lub nerwiaka zarodkowego w okresie dziecięcym oraz raka pęcherza moczowego u dorosłych.

## Diagnostyka

W przypadku spełnienia kryteriów klinicznych zespołu CS diagnostykę molekularną można rozpocząć od analizy genu HRAS (przede wszystkim fragment obejmujący kodony 12 i 13) z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania metodą Sangera. W przypadku braku mutacji w genie HRAS, diagnostykę należy poszerzyć o analizę innych genów związanych z chorobami z grupy RASopatii z wykorzystaniem celowanego sekwencjonowania następnej generacji. Wynika to z nakładającego się spektrum objawów klinicznych w grupie tych chorób. Nie jest zasadne wykonanie analizy pod kątem obecności zmian liczby kopii genu HRAS.

## Leczenie

Wytyczne dotyczące opieki nad pacjentami z zespołem CS zostały opublikowane w 2019 roku (Gripp KW i wsp. AJMG Part A, 2019, 179(9): 1725-1744). W chwili obecnej nie ma możliwości leczenia przyczynowego zespołu Costello, pacjenci wymagają opieki wielospecjalistycznej, zaś stosowane leczenie jest głównie objawowe. Postępowanie terapeutyczne w przypadku wystąpienia określonych zaburzeń, jest podobne jak w przypadku wad izolowanych.

Występujące od okresu noworodkowego zaburzenia przyjmowania pokarmów są wskazaniem do objęcia pacjentów opieką gastroenterologiczną, zaś w uzasadnionych przypadkach powinno zostać włączone wspomaganie żywienia. W momencie rozpoznania choroby pacjent powinien zostać skierowany do poradni specjalistycznych w celu oceny ogólnego stanu zdrowia. Ze względu na możliwość wystąpienia wrodzonych wad serca w momencie rozpoznania choroby konieczna jest konsultacja kardiologiczna i wykonanie badań specjalistycznych (ECHO, EKG). Pacjenci powinni być także monitorowani pod kątem możliwości wystąpienia zaburzeń wzrastania i skierowani do poradni endokrynologicznej. Niezbędne jest także przeprowadzenie oceny neurologicznej, zarówno pod kątem możliwości wystąpienia wad centralnego układu nerwowego, jak i zaburzeń neurorozwojowych.

Ponadto w momencie rozpoznania choroby powinna zostać przeprowadzona konsultacja dermatologiczna (również w celu wdrożenia leczenia zmian skórnych), okulistyczna, urologiczna, laryngologiczna oraz ortopedyczna (wady układu mięśniowo-kostnego).

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów pacjenci CS powinni być objęci nadzorem onkologicznym obejmującym m.in. wykonanie badań obrazowych (USG jamy brzusznej i miednicy).

## Szczepienia ochronne

Brak przeciwwskazań do szczepień ochronnych.

## Zalecenia szczególne

Konieczność konsultacji kardiologicznej w momencie rozpoznania choroby w celu wykluczenia obecności wrodzonych wad serca.

**Konieczność monitorowania pacjentów pod kątem ryzyka rozwoju nowotworów.**

**Konieczność poradnictwa rodzinnego.**

### **Rokowanie**

**Długość życia zależy od obecności wady serca i innych powikłań obserwowanych u pacjentów. Pacjenci są zazwyczaj samodzielni. W przypadku wystąpienia zaburzeń neurologicznych niezbędna może być pomoc osób trzecich.**

### **Organizacje pacjenckie**

<https://rasopathiesnet.org/>

### **Ważne strony internetowe**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1507/>

<https://www.omim.org/entry/218040>

### **Ośrodki eksperckie**

**Poradnie Genetyczne / Poradnie Specjalistyczne**

**Ośrodki eksperckie chorób rzadkich**

### **Autor/autorzy opisu:**

**Monika Gos, Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa,**

**Data opisu**

**07.05.2023**

---

**Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.**