

SÍNDROME DE COSTELLO (SC): RELATO DE CASO

Ana Paula Bueno*
Lilian Pereira-Ferrari**

RESUMO

A Síndrome de Costello (SC) é uma síndrome rara associada a múltiplas anomalias congênitas em todos os casos com faces grosseiras, flácidas (“coarse faces”), baixa estatura, pele frouxa nas mãos e nos pés, grande dificuldade de alimentação, retardo mental e de crescimento e suor com cheiro característico. Outras características incluem anomalias cardíacas e de desenvolvimento, verrugas faciais, particularmente nasolabiais estão muitas vezes presentes na infância. A análise molecular tem apontado para mutações no gene HRAS, em pacientes com um diagnóstico clínico da síndrome de Costello, mas observou que esses pacientes podem mais tarde desenvolver características de outras síndromes. Na literatura foram descritos aproximadamente 150 casos em todo o mundo, sendo que aproximadamente 6 aqui no Brasil, com uma estimativa de incidência de 1 para 30 milhões nascidos vivos. Alguns estudos relacionam o fato da criança suar muito com problemas do coração (cardiomiopatias) ou por alterações no metabolismo, porém a correlação genótipo-fenótipo permanece incompleta. Neste trabalho realizou-se um levantamento bibliográfico sobre a síndrome e relatou-se o caso de um paciente brasileiro com diagnóstico clínico de SC.

Palavras-chave: Síndrome de Costello, síndrome da malformação múltipla congênita, proto-oncogene, gene HRAS.

Biografia

*PUCPR – Curso de Especialização em Genética Humana, Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Curitiba - PR

**UNIBRASIL – Faculdades Integradas do Brasil – Curitiba - PR

ABSTRACT

Costello syndrome is a rare multiple congenital anomaly syndrome associated in all cases with a characteristic coarse facies, short stature, distinctive hand posture and appearance, severe feeding difficulty, and failure to thrive. Other features include cardiac anomalies and developmental disability. Facial warts, particularly nasolabial, are often present in childhood. Molecular analysis has pointed to mutations in the HRAS gene, in patients with a clinical diagnosis of Costello syndrome, but noted that these patients may later develop features of other syndromes. In the literature were described approximately 150 cases worldwide, with about 6 in Brazil, with an estimated incidence of 1 in 30 million births. Some studies relate the child's sweat suit with problems of the heart (cardiomyopathies) or by changes in metabolism, but the genotype-phenotype correlation remains incomplete. In this study was done a literature review on the syndrome and reported the case of a Brazilian patient with a clinical diagnosis of SC.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Costello (SC) foi primeiramente descrita por Costello (1977). Considerada uma síndrome de malformação múltipla congênita, principalmente apresentando sinais como: retardo mental, falta de desenvolvimento, papiloma em torno da boca e do nariz e anomalias faciais características⁽¹⁾.

SC é uma síndrome genética autossômica dominante que acomete ambos os sexos. Acredita-se que existem hoje cerca de 150 casos da doença no mundo. A incidência da síndrome é estimada em 1 em cada 30 milhões de nascimentos⁽²⁾.

Após a descrição da síndrome, em 1991 foram relatados outros 3 casos desta síndrome, e os pacientes possuíam a mesma semelhança facial que a descrita por Costello⁽¹⁾, além das dobras no epicanto, uma leve depressão nasal e lobos da orelha largos. Nos 3 casos descritos os pais não eram consangüíneos. Os pacientes também apresentam pele frouxa nas mãos e nos pés, a qual normalmente é escura, similar à síndrome cardio-facio-cutânea (CFC) e síndrome de Noonan^(3,4).

O pesquisador Costello, reavaliou os casos originais e relatou outros exemplos desta síndrome: O caso 1 foi avaliado aos 32 anos de idade, com a seguinte clínica: hipertensão desde a idade de 17 anos, hérnia inguinal recorrente com correção cirúrgica, córnea rompida associada com o surgimento de queratocórnea no olho esquerdo, e hemorroidectomia. Aos 20 anos de idade apresentou ulcera duodenal e refluxo gastroesofageano, seguidos de episódios de hematemesa e melena. O caso 2 foi avaliado aos 27 anos de idade, com os seguintes sinais clínicos: Aos 21 anos de idade foi encaminhada para a primeira mamografia com fibroadenose e hiperkeratose graves além de nódulos no pescoço, também apresentou verrugas na boca e eczema na garganta. Uma avaliação cardiológica, aos 22 anos de idade, também foi realizada, detectando problemas cardíacos. Além destes outros 16 casos foram analisados 13 apresentaram baixa inserção das orelhas, com lóbulos largos e grossos, 12 apresentaram papiloma nasal ou papiloma em outra parte, 16 apresentaram pele frouxa nas mãos e nos pés, 14 apresentaram vincos palmares profundos, 12 apresentaram hiperkeratose nas mãos e pés, e 12 apresentaram hiperextensibilidade dos dedos. Como conclusão Costello afirma que é possível fazer um diagnóstico da SC com confiança e, em particular, é possível diferenciar a SC da Síndrome de Noonan e da CFC⁽⁵⁾.

O grupo de Lin, revisando anomalias cardíacas em 94 pacientes com SC encontraram em 59 (63%) dos pacientes: malformação cardiovascular em 30% (mais comumente estenose pulmonar), hipertrofia cardíaca em 34%, e distúrbios rítmicos em 33% (mais comumente taquicardia atrial). A maioria dos pacientes

(68%) com anomalia rítmica apresentavam malformação cardiovascular, hipertrofia cardíaca, ou ambos. Este estudo levantou a necessidade da realização de avaliações cardíacas adicionais em todos os pacientes com SC⁽⁶⁾.

Níveis elevados do metabólito catecolamina (ácido vanillylmandelic e/ou ácido homovanillic), também foi observado na urina de 8 pacientes com SC. Estudos posteriores, de imagenologia, não detectaram nenhum neuroblastoma ou outro tumor em nenhum paciente. Este estudo mostrou que neste grupo de pacientes a elevação acima do limite normal da catecolamina é provavelmente efeito de uma variante e não um sinal de neuroblastoma⁽⁷⁾.

As pesquisas também demonstram que os fibroblastos de pacientes SC produzem níveis normais de tropoelastina solúvel e constroem corretamente a microfibrila extracelular, mas são incapazes de montar as fibras elásticas, por causa de uma deficiência secundária na proteína ligante de elastina, os autores denominaram esta de EBP, que é uma variante enzimática inativa da beta-galactosidase⁽⁸⁾.

Análises histológicas e imunohistoquímicas de tecidos cardíacos pós-morte do coração de 3 crianças com SC, demonstraram que as cardiomiopatias de todos os 3 estavam caracterizadas pelo acúmulo extracelular e intracelular de condroitina 6-sulfato, com deposição mais baixa que o normal de condroitina 4-sulfato. Com uma redução das fibras elásticas e presença de fibras elásticas finas, curtas e fragmentadas no estroma miocárdial, no pericárdio, nas válvulas cardíacas, coincidindo com a expressão baixa de EBP⁽⁸⁾.

Diversos estudos analisando famílias de pacientes levantaram a hipótese de herança autossômica recessiva para a SC. Na literatura encontramos exemplos de estudos onde foram avaliadas 20 famílias com SC, um único afetado e em 6 famílias haviam 2 afetados na irmandade^(9,10,11,12).

A associação com idade parental avançada, também foi enfatizada em uma pesquisa com 37 pacientes, o que é consistente com a hipótese de herança autossômica dominante associada à mosaicismos da linhagem germinativa. Neste estudo a idade paterna média foi de 40.3 anos e a materna de 35.8 anos. Outros estudos também corroboraram esta hipótese Herança Autossômica Dominante^(13,14,15,16).

A Herança genética tem sido amplamente estudada, o exemplo de uma menina húngara com SC, cuja análise cariotípica identificou uma translocação aparentemente balanceada: 46, XX t (1; 22)(q25; q11). A paciente mostrou pele excessivamente pronunciada mais das palmas nas mãos e nos pés, com elasticidade confirmados pelo exame histológico, ossos tubulares longos com osteoporose, espinha bífida oculta demonstrada em L5 e em S1 e retardo mental leve. Aparentemente com uma personalidade particularmente social^(17,18).

Alguns autores apontam para uma sobreposição do fenótipo da SC com a Síndrome de Noonan, que é causada por uma mutação no gene PTPN11 (OMIM - 76876), codificando o tirosina fosfatase SHP2. Porém, em 2003 três grupos independentes avaliaram mais de 30 pacientes com SC clinicamente diagnosticado e não detectaram presença de mutações no gene PTPN11 indicando que estas síndromes são distintas^(18, 19,20).

Mutações no gene de HRAS, cromossomo 11p13.3, têm sido descritas recentemente associadas a SC. Pesquisas feitas com a transdução do RAS/MAPK afirmam que as mutações nessa via acarretam transtornos na sinalização que regula a proliferação celular. Essa via faz a regulação do ciclo celular, essencial para a diferenciação, crescimento e senescência das células. Este fato que rebateu convincentemente a hipótese de herança autossômica recessiva e favoreceu o mosaïcismo gonádico como a explicação para os exemplos de irmandades de afetados⁽²¹⁾.

Em 2006 dois trabalhos independentes avaliando um total de 56 pacientes confirmaram heterozigose para mutações nos códons 12 e 13 do gene HRAS^(22,23).

Frente a esta identificação genética, estudos concluíram que síndromes neuro-cardio-facial-cutaneas (NCFC) como: Neurofibromatose tipo 1, Noonan, LEOPARD, Costello e CFC, compartilham da mesma base genética, ou seja, alterações no gene HRAS e desregulação da via RAS/MAPK, a qual é responsável por sinalização na célula e é ativado por receptores tirosina quinases, G-protein-coupled receptors (GPCRs), receptores de citocina e receptores de matriz extracelular e, controlam as funções celulares vitais, incluindo a progressão do ciclo celular, a sobrevivência da célula, a motilidade, transcrição, tradução e transporte de membrana^(22,23,24).

Estudos *in vitro* demonstraram que a maioria das mutações resultam no aumento do sinal da transdução, mas geralmente a um grau menor do que as mutações somáticas no mesmo genes que estão associados com câncer. A via Ras-MAPK é essencial na regulação do ciclo celular, diferenciação, crescimento e senescência, portanto não é surpreendente que as mutações germinativas que afetam a sua função tem profundos efeitos sobre o desenvolvimento⁽²⁵⁾.

Em avaliações pré-natais a SC foi classificada em Grupo I (pré-HRAS), Grupo II (HRAS confirmado), e Grupo III (HRAS confirmado). A SC pode ter suspeita pré-natal quando ocorrer polidrâmnia acompanhada por espessamento da nugal, hidropisia, encurtamento dos ossos longos, postura anormal e ventrículos de grandes dimensões, macrocefalia e especialmente, taquicardia atrial fetal. Também deve ser oportuno o diagnóstico pré-natal para estudos afirmativos de mutações

genéticas de HRAS maternas e para tratamento de arritmia fetal grave⁽²⁶⁾.

Este trabalho tem por objetivo realizar um amplo levantamento sobre a SC e relatar um caso brasileiro.

RELATO DE CASO

O paciente, FF, nascido aos 27 de janeiro de 1989, do sexo masculino, foi diagnosticado clinicamente como portador da SC em 1998. A criança, segundo filho do casal, cuja primeira filha é saudável. Nasceu por parto cesáreo, sem complicações, durante a gestação a mãe apresentou poli hidroaminiose (excesso de líquido amniótico). O paciente é filho de pais saudáveis e não-consangüíneos, a mãe na época do nascimento tinha 33 anos e pai 41 anos.

Ao nascimento o paciente apresentou nota 3 no Apgar de 1 minuto e nota 8 aos 5 minutos. Logo nos primeiros dias o paciente apresentou dificuldade respiratória e dificuldade para se alimentar. Aos dois meses fez uma pneumonia por aspiração e foi alimentado por sonda nasogástrica até os 4 meses de idade. Outros exames confirmaram arritmia cardíaca que foi contornada com medicação (digoxina) até o primeiro ano de vida, estenose pulmonar e prolapso de válvula mitral (sopro), fazendo um acompanhamento anual, também apresentou convulsões fazendo uso de fenobarbital. Aos 2 anos foi submetido a uma cirurgia para inserção de uma válvula com o objetivo de corrigir a hidrocefalia, o paciente é o terceiro caso no mundo de hidrocefalia em SC^(10,27). Não engatinhou, só sentava e se arrastava. Aproximadamente aos quatro anos começou a falar as primeiras palavras, e só aos cinco anos começou a andar. Desde os 2 anos frequenta escolas especiais, faz hidroterapia, fonoaudiologia, acompanhamento psicológico, psicomotor e equoterapia. Não possui problemas visuais, faz acompanhamentos regulares.

A análise citogenética identificou cariótipo normal (46,XY) e aos 8 anos de idade o diagnóstico ficou clinicamente confirmado com retardo mental e de crescimento acentuado, na época ele pesava 17.2 kg e sua altura era de 102 cm. Os sinais que confirmaram o diagnóstico foram características faciais grosseiras, aumento da pigmentação da pele, em comparação com sua família. Cabelo claro, esparso, e encaracolado, testa proeminente, fendas palpebrais, com dobra epicântica à esquerda. Ele também exibida estrabismo convergente, hipoplasia facial, retrognatia, hipertelorismo ocular, ampla base nasal, com uma depressão de raiz, ponta arredondada, e depressão da ponte nasal. Várias pápulas verucosas estavam presentes na região malar, principalmente em torno do nariz. Sua boca de forma ampla, com lábios e palato arqueado. Má oclusão e displasia dentária,

orelhas anguladas com lobos proeminentes, também foram observadas. Pescoço curto com pele redundante, mãos também mostravam pele redundante no dorso e leve hiperqueratose nas palmas das mãos. Grandes calos foram observados nas áreas de atrito de ambas as mãos e pés. Hiperextensibilidade das articulações dos dedos e punho, desvio ulnar, sindactilia da falange proximal de todos os dedos foram constatadas bilateralmente. As unhas eram finas e de profundidade definida. Cifoescoliose e outros problemas de coluna. Radiografia esquelética na época eram compatíveis com idade de 4 anos com subluxações bilateral nos ombros. Uma pequena linha mediana depressão foi observada na região sacral. Os tendões apresentavam limitação da extensão dos cotovelos e joelhos. Mal-posição dos dedos dos pés com o segundo dedo sobrepondo-se aos outros dedos bilateralmente. Ele também mostrou uma moderada hiperqueratose plantar. Seu pênis era de 3 cm de comprimento,

Permaneceu com cuidados médicos e em 2007 o paciente iniciou com fortes dores abdominais, em Tomografia Computadorizada (TC) verificou-se obstrução intestinal. Foi submetido à laparotomia de emergência. Apresentava forte desconforto respiratório em decorrência de sua cifoescoliose. Durante o período de internamento ocorreu broncoaspiração, paciente foi movido para Unidade de Terapia Intensiva, foi entubado, teve uma parada cardio respiratória, que foi reanimada.

Passou a receber medicação pesada com o objetivo de melhorar a frequência cardíaca e a pressão arterial, teve sangramento em vias aéreas superiores e fez um acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico muito extenso, confirmado através de tomografia computadorizada. Apresentou sintomas de insuficiência renal e passou a fazer hemodiálise. Culminou com morte cerebral e falência múltipla dos órgãos, na data de 28/02/2008.

DISCUSSÃO

A SC é uma condição genética rara devido a mutações na linhagem germinativa do proto-oncogene HRAS e caracterizada por peso aumentado ao nascimento seguido de retardo de crescimento pós-natal, aparência facial distintiva, e problemas clínicos típicos (problemas de alimentação inclusive no período neonatal), retardo psicomotor, doença cardíaca, complicações nos sistemas osteo-articular, fácies grosseiras, papiloma nasal, pele frouxa nas mãos e pés além de outras anormalidades⁽²⁸⁾.

O caso descrito nesta pesquisa apresentou arritmia cardíaca que foi corrigida com medicamento até o primeiro ano de vida, e estenose pulmonar, além e prolapso de válvula mitral (sopro), clínica que está de acordo com a bibliografia, confirmando o diagnóstico de SC^(5,6,7,8). Como vários estudos mencionados a polidramnia, que foi observada no paciente avaliado, é um dos fatores presentes para que se faça um diagnóstico pré-natal^(25,26,27,28).

Também na clínica do paciente é evidente o atraso psicomotor, além de atraso na fala e comprometimento osteoarticular, corroborando os achados da literatura^(5,6,7,8,16,27).

Uma vez que não há relatos de nenhum outro caso na família e que os pais do paciente também não apresentam sinais clínicos, levantamos a hipótese de herança recessiva ou mosaicismos gonadais, mas somente com o resultado da investigação molecular poderá obter-se resposta para concluir a análise deste caso^(9,10,11,12,16).

Neste estudo realizou-se uma ampla revisão de literatura sobre SC e descreve-se a evolução de mais um caso brasileiro confirmado da Síndrome.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 - Costello JM. **A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata.** Aust Paediatr J. 1977; 13(2):114-8.
- 02 - <<http://www.costellokids.org.uk/br1.htm>>. Acessado em: 15/02/2009
- 03 - Der Kaloustian, V. M.; Moroz, B.; McIntosh, N.; Watters, A. K.; Blaichman, S. : **Costello syndrome.** *Am. J. Med. Genet.* 1991; 41: 69-73.
- 04 - <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>> - OMIM. – COSTELLO SYNDROME, CLINICAL SYNOPSIS 218040 Acessado em: 01/08/2009
- 05 - Costello, J. M.: **Costello syndrome: update on the original cases and commentary.** *Am. J. Med. Genet.* 1996, 62: 199-201.
- 06 - Lin, A. E.; Grossfeld, P. D.; Hamilton, R. M.; Smoot, L.; Gripp, K. W.; Proud, V.; et al: **Further delineation of cardiac abnormalities in Costello syndrome.** *Am. J. Med. Genet.* 2002, 111: 115-129.
- 07 - Gripp, K. W.; Kawame, H.; Viskochil, D. H.; Nicholson, L.: **Elevated catecholamine metabolites in patients with Costello syndrome.** *Am. J. Med. Genet.* 2004, 128A: 48-51.
- 08 - Hinek, A.; Smith, A. C.; Cutiongco, E. M.; Callahan, J. W.; Gripp, K. W.; Weksberg, R. : **Decreased elastin deposition and high proliferation of fibroblasts from Costello syndrome are related to functional deficiency in the 67-kD elastin-binding protein.** *Am. J. Hum. Genet.* 2000, 66: 859-872.
- 09 - Berberich, M. S.; Carey, J. C.; Hall, B. D.: **Resolution of the perinatal and infantile failure to thrive in a new autosomal recessive syndrome with the phenotype of a storage disorder and furrowing of palmar creases.** *Proc. Greenwood Genet. Center* 1991, 10: 78.
- 10 - Zampino, G.; Mastroiacovo, P.; Ricci, R.; Zollino, M.; Segni, G.; Martini-Neri, M. E.; Neri, G. : **Costello syndrome: further clinical delineation, natural history, genetic definition, and nosology.** *Am. J. Med. Genet.* 1993, 47: 176-183.
- 11 - Borochowitz, Z.; Pavone, L.; Mazor, G.; Rizzo, R.; Dar, H.: **New multiple congenital anomalies: mental retardation syndrome (MCA/MR) with facio-cutaneous-skeletal involvement.** *Am. J. Med. Genet.* 1992, 43: 678-685.
- 12 - Lurie, I. W.: **Genetics of the Costello syndrome.** *Am. J. Med. Genet.* 1994, 52: 358-359.
- 13 - Johnson, J. P.; Golabi, M.; Norton, M. E.; Rosenblatt, R. M.; Feldman, G. M.; Yang, S. P.; et al: **Costello syndrome: phenotype, natural history, differential diagnosis, and possible cause.** *J. Pediat.* 1998, 133: 441-448.

- 14 - Van Eeghen, A. M.; van Gelderen, I.; Hennekam, R.C.M.: **Costello syndrome: report and review.** *Am. J. Med. Genet.* 1999, 82: 187-193.
- 15 - Ioan, D. M.; Fryns, J. P.: **Costello syndrome in two siblings and minor manifestations in their mother: further evidence for autosomal dominant inheritance?** *Genet. Counsel.* 2002, 13: 353-356.
- 16 - Hennekam, R. C. M. :**Costello syndrome: an overview.** *Am. J. Med. Genet.* 2003, 117C: 42-48.
- 17 - Czeizel AE, Tímár L. **Hungarian case with Costello syndrome and translocation t(1,22).** *Am J Med Genet.* 1995, Jul 3;57(3):501-3.
- 18 - Sutajova, M.; Neukirchen, U.; Meinecke, P.; Czeizel, A. E.; Timar, L.; Solyom, E.; et al: **Disruption of the PDGFB gene in a 1;22 translocation patient does not cause Costello syndrome.** *Genomics* 2004,83: 883-892.
- 19 - Tartaglia, M.; Cotter, P. D.; Zampino, G.; Gelb, B. D.; Rauen, K. A.: **Exclusion of PTPN11 mutations in Costello syndrome: further evidence for distinct genetic etiologies for Noonan, cardio-facio-cutaneous and Costello syndromes.** *Clin. Genet.* 2003, 63: 423-426.
- 20 - Ioan, D. M.; Fryns, J. P. : **Costello syndrome in two siblings and minor manifestations in their mother: further evidence for autosomal dominant inheritance?** *Genet. Counsel.* 2002, 13: 353-356.
- 21 - Aoki, Y.; Niihori, T.; Kawame, H.; Kurosawa, K.; Ohashi, H.; Tanaka, Y.; et al: **Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome.** *Nature Genet.* 2005, 37: 1038-1040.
- 22 - Grip KW, Lin AE, Stably DL, Nicholson L, Scott CI Jr, Doyle D, et al: **HRAS mutation analysis in Costello syndrome: genotype and phenotype correlation.** *Am J Med Genet A.* 2006 Jan 1;140(1):1-7.
- 23 - 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 .* 2006 ;140(1):8-16.
- 24 -Denayer E,Legius E: **What's new in the neuro-cardio-facial-cutaneous syndromes?** *Eur J Pediatr .* 2007 Nov;166(11):1091-8. Epub 2007 Jul 5.
- 25 -Tidyman WE,Rauen KA: **The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation.** *Curr Opin Genet Dev.* 2009 May 19
- 26 -Lin AE,O'Brien B,Demmer LA,Almeda KK, Blanco CL,Glasow PF, ET al: **Prenatal features of Costello syndrome: ultrasonographic findings and atrial tachycardia.** *Prenat Diagn.* 2009 Apr 20
- 27 – Pratesi R, Santos M, Ferrari I: **Costello syndrome in two Brazilian children.** *J Med Genet,* 1998, v35(1), 54-57.
- 28 - Galera C, Delrue MA, Goizet C, Etchegoyhen K, Taupiac E, Sigaudy S, et al:

Behavioral and temperamental features of children with Costello syndrome. Am J Med Genet, 2006- 1;140(9):968-74.