

Síndrome Costello. Tipo de caso clínico: Estudio de caso

Autores:

- ✓ MSc. Alina María de la Cruz del Valle (Especialista II Grado MGI, profesor Auxiliar) Policlínico Docente Dr. Diego Tamayo. email: lya@infomed.sld.cu
- ✓ MSc. Ariana Rivero Laportilla (Especialista I Grado Pediatría, profesor Instructor) Policlínico Docente Dr. Diego Tamayo. email: ariana.rivero@infomed.sld.cu
- ✓ MSc. Alicia Pilar Carreras Fernández (Especialista I Grado Pediatría, profesor Asistente) Policlínico Docente Antonio Guiteras. email: alicia.carreras@infomed.sld.cu

Introducción

El Síndrome de Costello (SC) constituye una enfermedad rara. Definida por la presencia de trastornos del desarrollo y múltiples malformaciones físicas. Dada por un desorden complejo del desarrollo, causado por mutaciones germinales de novo que aumentan la actividad del gen HRAS. Su patrón dominante, autosómico recesivo asociado a mutaciones específicas en gen localizado en el cromosoma 11. Caracterizado por retraso generalizado del crecimiento físico prenatal y posnatal, configuración facial atípica, facie tosca, significativo retraso psicomotor, alteraciones cardíacas, ectodérmicas y esqueléticas, anomalías endocrinas, problemas de alimentación, predisposición a desarrollar tumores; constituyendo un elemento importante en su cuidado médico, al incidir directamente en su morbi- mortalidad 1,2.

La primera referencia conocida del Síndrome de Costello del año 1971, cuando Jack Murray Costello, presentó en un congreso dos casos con discapacidad intelectual, peso elevado al nacimiento, problemas de alimentación, pelo rizado, facies tosca, papilomas nasales, piel redundante en manos (publicados en 1977). Reconocido como síndrome en 1991 cuando Der Kaloustian reportó otro caso y la llamó Síndrome de Costello (SC). En el 2005 se describieron pacientes con mutaciones causantes de la enfermedad 2,3. Análisis epidemiológicos y reportes clínicos de Genetics Home Reference, 2016, señalan que no existen más de 200 o 300 casos de síndrome de Costello en el mundo.

Alrededor de 300 casos descritos 1,3. Es importante conocer e identificar sus manifestaciones clínicas, establecer diagnóstico precoz, facilitando la estimulación, intervención temprana y asesoramiento genético a los padres. Todos estos aspectos señalados justifican la utilidad de presentar un caso de SC con fines docentes.

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

Motivo de Ingreso: Falta de aire y febrícula

Datos Generales del Paciente

Recibimos en nuestra área de salud una RN femenina, mestiza, el 7 agosto de 2018 con un mes y 7 días de edad (FN 2/7/18), producto de un parto pretermino (35,4 semanas) eutócico con peso 2700g al nacer.

Historia Obstétrica: Madre adolescente soltera, ama de casa, de 17 años, G1P0 A0, con amenaza de aborto desde la detección del mismo y anemia en el primer trimestre, captación intermedia de embarazo. Presenta antecedentes de Tiroiditis de Hashimoto por lo que recibió tratamiento con Levotiroxina durante el embarazo, sin seguimiento por endocrinología

Antecedentes Patológicos Personales: Rn por parto eutócico, pretérmino, a las 35,4 semanas de gestación, con un peso de 2750 gramos (adecuado para edad gestacional), talla 45 centímetros, circunferencia cefálica de 33 centímetros, Apgar 9/9. Durante su estancia en el servicio de Neonatología presentó Síndrome de Dificultad Respiratoria Transitoria, acompañado por una hipoglucemia sintomática, e hiperbilirubinemia, para todo lo cual recibió adecuado tratamiento. Se realizó además el diagnóstico clínico y ecocardiográfico de comunicación interauricular e interventricular.

Antecedentes Patológicos Familiares: No antecedentes de consanguinidad ni síndromes genéticos en la familia.

Hábitos Tóxicos: fumadora pasiva. Convive con madre, abuela y tía fumadoras.

Descripción del Caso

RN de 6 días

Refiere la abuela presenta ligera falta de aire, desde hace 2 días, dificultad a la lactancia y febrícula que asociaron al exceso de calor y poca ventilación de la vivienda por lo que le brindan agua y notaron dificultad a la deglución.

Examen físico. Fascie tosca no bien definido fenotipo facial. Obstrucción nasal con secreción nasal blanquecina, dificultad para lactar, tabique nasal ancho y plano - Frecuencia Respiratoria 58 respiraciones por minuto, polipnea, presencia de tiraje subcostal, ligero aleteo nasal, murmullo vesicular audible, no estertores auscultables.

Ingresa en hospital Juan Manuel Márquez servicio de neonatología con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad del lóbulo inferior derecho, sin germen identificado, se decide su ingreso en la Unidad de Cuidados Intermedios de la Institución, recibiendo antibioterapia de amplio espectro (Cefotaxima). Durante este periodo es evaluada por genética al notar fenotipo facial.

Al egreso presentan disfunción familiar y difícil aceptación de rol de madre de la adolescente. Se brinda apoyo emocional y se da seguimiento diario por ser paciente de

alto riesgo. En las consultas de puericultura se denota cambios físicos por la escasa ganancia de peso, dando aspecto de Marasmo y otras características posiblemente compatibles con un síndrome genético. Se decide iniciar lactancia mixta.

Una semana después comienza nuevamente con cuadro respiratorio: secreción nasal y febrícula, por el cual ingresa en el Hospital Pediátrico de Centro Habana durante 20 días. Cuatro días en UCIM y 16 días en sala Mario Muñoz donde se estudia y se diagnostica Comunicación Interauricular, estenosis pulmonar con pronóstico Reservado y el síndrome de Costello dado por las características: el 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

Mantiene disfunción familiar con rechazo al diagnóstico, realizándose un proceso de intervención para lograr mejorar la disfunción familiar y la aceptación del diagnóstico.

Presenta con frecuencia cuadros de dificultad respiratoria ligeros que provocan otros ingresos hospitalarios y disminución de peso, se constata reflujo gastro-esofágico Grado III.

Durante el primer mes y medio de vida:

Mensuraciones: peso 3010 g, talla 46 cm, circunferencia cefálica 35,5 cm. Fondo de ojo: papilas muy pequeñas y pálidas.

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. Transicional Malnutrido. Se inicia estudio por inmunología.

Una semana después ingresa en el Hospital pediátrico Leonor Pérez por cuadro de fiebre, cianosis y secreción nasal, donde permanece 1 día por episodio de cianosis y se traslada Hospital W Soler donde se inicia tratamiento con antibiótico (Cefalosporinas de 3 generación). Se agrega el diagnóstico de reflujo gastroesofágico Grado III manteniéndose la malnutrición (con un peso 2650 gramos).

Al llegar al área en consulta de puericultura:

Peso: 2700 Talla: 47 cm CC:36 cm CB:8.4 cm. Lo que se corresponde con el mismo peso del nacimiento, mantiene lactancia mixta y se decide comunicar al PAMI su situación nutricional extrema, decidiendo enviar a Hospital Aballi el 2/10/18 donde permanece hasta el 18 /12/18.

El 28 de enero en consulta de puericultura se remite a neurodesarrollo, pues aunque tiene poca sicoestimulación familiar se aprecia retardo del Desarrollo Sicomotor, con una discreta ganancia de peso.

Examen físico:

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, panículo 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.

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 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.

Mantiene evolución tórpida con múltiples ingresos por procesos respiratorios bajos no complicados asociados a marcado reflujo gastroesofágico y escasa ganancia de peso. Estadías prolongadas, en la Unidad de Cuidados Intermedios.

Al año y medio de vida presenta cuadro descrito típico de Síndrome de Costello. Continúa su estudio y seguimiento por la atención secundaria de salud, así como su control en APS.

Mensuraciones: peso 3000 g, talla 46 cm, circunferencia cefálica 37,5 cm. Circunferencia torácica 33,5 cm. Imágenes 2 y 3

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.

Laboratorio: Lámina periférica y bioquímica sanguínea sin alteraciones a señalar.

Imagenología:

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.

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

Radiografía simple de cráneo y cadera, ultrasonografía abdominal.

Patología: Síndrome Costello

Comentarios del especialista

El Síndrome de Costello (SC) no tiene características patognomónicas; tanto los hallazgos fenotípicos como los estudios genéticos constituyen la base del diagnóstico 1. Dado el amplio patrón de signos y síntomas que definen el curso clínico, su diagnóstico requiere un abordaje multidisciplinario.

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, así como un episodio de hipoglucemia sintomático, cuadro frecuente en SC, debida a deficiencia de hormona del crecimiento, de cortisol y/o por hiperinsulinismo persistente 1. Presentó cuadros repetidos de infecciones respiratorias bajas, asociados a marcado reflujo gastroesofágico. Mostró un retardo evidente en el desarrollo ponderoestatural, 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 incrementan las características fenotípicas y de retardo del desarrollo psicomotor que identificaron el síndrome, como describe la bibliografía. 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.

Las características de la piel como se describe en SC se encontró hiperlaxitud, con pliegues palmo-plantares profundos e hiperqueratosis focal en extremidades, el panículo 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, el retraso fue notorio. Al cumplir un año de edad apenas sostenía la cabeza, no giraba sobre el abdomen, no se sostenía sentada y no había desarrollado el lenguaje para su edad biológica solo sonidos rudos. Al examen del tono muscular se constató hipotonía axial y de los cuatro miembros.

Presento 2 ingresos entre el primer y segundo año de vida. En el último con año y siete meses de edad presentaba problemas marcados con la alimentación por trastornos con la deglución, retraso manifiesto en el desarrollo psicomotor y ponderoestatural, así como características relevantes al examen físico.

Examen Físico

Mensuraciones: peso 7050 g, talla 69 cm, circunferencia cefálica 46 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.

El paciente mostró la mayoría de las manifestaciones características del SC. Para confirmar el diagnóstico clínico fue necesario descartar otras entidades. 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 3, 4, 5,6.

Según bibliografía revisada el diagnóstico prenatal es difícil, 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, 8,9

El diagnóstico clínico implica una amplia evaluación médica multidisciplinaria: historia médica, examen físico, examen neurológico, examen cardiológico. En general, es necesario el trabajo coordinado de numerosas especialistas y pruebas de laboratorio: tomografía computarizada, resonancia magnética, rayos X convencionales, biopsia cutánea, ecografías cardíacas entre otras.

La tetralogía de Fallot, la estenosis pulmonar, la comunicación interatrial y la interventricular, son malformaciones del aparato cardiovascular que forman parte de este complejo síndrome, en aproximadamente el 63 % de los casos.1,5,7. Además, el estudio genético es importante para detectar mutaciones específicas y patrones de heredabilidad.

Entre los síndromes a descartar se encuentra el Síndrome de Noonan (SN), que presenta baja talla, retraso DSM, fascie triangular con frente ancha, orejas de implantación baja y rotación hacia atrás, ptosis palpebral, miopías, nistagmo caracterizado por presencia de cuello amplio 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 afectados. 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. Los papilomas característicos de SC no se encuentran en el SCFC. Son más frecuentes la dermatitis atópica severa, hiperqueratosis e ictiosis. 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 1,3,4,7

La tendencia a desarrollar tumores sólidos tanto benignos (papilomas/fibromas en la región perinasal 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.

El diagnóstico precoz hace posible la estimulación e intervención temprana, la búsqueda activa de lesiones tumorales, así como ofrecer asesoramiento genético a los padres. La esperanza de vida de las personas con SC es tan variada como los propios individuos. El diagnóstico y tratamiento tempranos de las afecciones cardíacas y de los cánceres específicos es la mejor manera de asegurar una vida útil más larga.

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.csgrpgrupo.org/wp-content/uploads/2015/02/CSGP-Costello.pdf>. [Consultado: 16 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: 2 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: 11 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 neurofacio-cardio-cutáneos). Pediatr Integral [Sitio en Internet]. 2010 [Consultado: 11 Dic 2019]; 14(8): Disponible en: <http://www.sepeap.org/secciones/documentos/pdf/636-647Noonan.pdf>.
5. 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: 11 Dic 2019]; 48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27647476>.
6. 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: 11 Dic 2019]; 36(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26740>.
7. 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: 11 Dic 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26916728>.
8. Ruggieri VL, Arberas CL. Síndrome genéticos reconocibles en el periodo neonatal. Medicina (Buenos Aires) [Sitio en Internet]. 2009 [Consultado: 11 Dic 2019]; 69 (1/1). Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v69n1s1/v69n1s1a04.pdf>.
9. Schuhmacher, A. Et al. El Diario de Investigación Clínica (2008) v.118 (6): 2169 - 2179.

