

Síndrome de Costello – Caso Clínico

M. MARGARIDA VENÂNCIO, LINA RAMOS, JORGE M. SARAIVA

Serviço de Genética Médica do Centro Hospitalar de Coimbra

Resumo

O Síndrome de Costello (MIM 218040) é uma situação possivelmente subdiagnosticada, com uma incidência desconhecida. Desde a primeira descrição, em 1971, foram descritos aproximadamente 115 casos. Caracteriza-se pela presença de atraso de crescimento pós-natal, alterações crâneo-faciais, músculo-esqueléticas, cutâneas e cardiovasculares. Descrevemos uma criança com este diagnóstico com referência à evolução inicial do quadro clínico e fazemos uma revisão desta entidade nosológica.

Palavras-chave: Síndrome de Costello - atraso de crescimento pós-natal - alterações crâneo-faciais - alterações músculo-esqueléticas - alterações cutâneas - alterações cardiovasculares

Summary

Costello Syndrome – Clinical Report

The Costello syndrome (MIM 218040) is an underdiagnosed situation. Since its first report in 1971, only 115 cases have been described. This situation is characterized by postnatal growth delay, craniofacial, musculoskeletal, skin and cardiovascular anomalies. We describe a child with this diagnosis and we also make a literature review of the Costello syndrome.

Key-Words: Costello syndrome - postnatal growth delay - craniofacial anomalies - musculoskeletal anomalies - skin anomalies - cardiovascular anomalies

Introdução

O síndrome de Costello caracteriza-se por atraso de crescimento com início no período pós-natal, fâcies grosseiro, macrocefalia, cabelos encaracolados e finos, laxidez e hiperpigmentação cutâneas, cardiomiopatia, atraso de desenvolvimento e um comportamento afável^(1,2). Podem também ter papilomas nas regiões perioral, nasal e anal⁽³⁾ e apresentam uma predisposição para neoplasias abdominais e pélvicas, nomeadamente rabdomiossarcomas durante a infância⁽⁴⁾.

A frequência do síndrome de Costello é desconhecida, havendo contudo um número crescente de casos descritos⁽²⁾, sugerindo que esta situação se encontra subdiagnosticada. A sua etiologia, na maior parte das situações, são provavelmente mutações autossómicas dominantes esporádicas, em que a idade paterna avançada está implicada^(1,3,4).



Fig. 1 - Anomalias facias características do síndrome de Costello.

Caso clínico

É o quinto filho de um casal saudável e não consanguíneo (mãe com 35 anos e pai com 40 anos), com três

Correspondência: M. Margarida Venâncio
Serviço de Genética Médica,
Hospital Pediátrico de Coimbra,
Av. Bissaya Barreto,
3000-075 Coimbra,
Tel. 239 480 638, Fax 239 717 216
E-mail margaridavenancio@hotmail.com

irmãos saudáveis de respectivamente 18, 16 e 15 anos de idade. A primeira filha do casal morreu no período neonatal por patologia pulmonar. A gravidez foi mal vigiada, não havendo contudo referência a quaisquer intercorrências. O parto foi às 42 semanas de gestação, tendo sido efectuada cesariana por sofrimento fetal agudo. O índice de APGAR foi de 8, 9 e 9 respectivamente aos primeiro, quinto e décimo minutos de vida. Ao nascimento o peso era de 4170g (percentil 90), o comprimento de 49,5cm (percentil 25) e o perímetro cefálico de 36cm (percentil 75). Durante o período neonatal houve referência a hipotonia e dificuldades alimentares com agravamento progressivo, havendo necessidade de vários internamentos e posterior introdução de sonda nasogástrica para alimentação. Tinha ainda lábios grossos, membros curtos e distopia testicular bilateral. As ecografias renal, transfontanelar e cardíaca e a radiografia do esqueleto não mostraram alterações. O estudo citogenético (46,XY) e a investigação metabólica (cromatografia de aminoácidos plasmáticos e urinários, ácidos gordos urinários não voláteis, biotinidase, cobre sérico, ceruloplasmina sérica) foram normais. A ressonância magnética crâneo-encefálica apenas revelou a existência de moderada atrofia subcortical.

Aos dois meses de idade, tinha um peso de 3925g (percentil 5), um comprimento de 53cm (percentil 5) e um perímetro cefálico de 38,5cm (percentil 25). A malnutrição e a hipotonia eram evidentes. Tinha achatamento da base do nariz, choro rouco e macroglossia.

O fenótipo foi considerado sugestivo de Síndrome de Costello aos dois meses de idade e a evolução confirmou este diagnóstico.

Na nossa última observação aos 12 meses, mantinha ainda sonda nasogástrica para alimentação e aguardava consulta de cirurgia para eventual gastrostomia. O peso e o comprimento situavam-se no percentil 5, havendo uma regressão do perímetro cefálico, que se encontrava no percentil 10.

Discussão

Em 1977, J.M. Costello, na Nova Zelândia, descreveu pela primeira vez este síndrome^(1,2,3). Caracteriza-se por anomalias congénitas múltiplas e atraso de desenvolvimento psicomotor. O atraso de crescimento no período pós-natal e as anomalias crâneo-facias, músculo-esqueléticas, cutâneas e cardiovasculares são as alterações mais importantes para o seu diagnóstico.

Dentro das alterações crâneo-facias há a salientar os seguintes dismorfismos: macrocefalia absoluta ou relativa, fácies grosseiro, cabelo encaracolado e, por vezes, esparso, pregas epicânticas, lábios grossos, ponte nasal deprimida, nariz pequeno e globoso, orelhas de implantação baixa, lóbulos dos pavilhões auriculares grandes e carnudos, boca grande e lábios grossos. A conjugação destas alterações é

muito importante para o diagnóstico. Por vezes, também são descritos sobranceiras espessas, fendas palpebrais inclinadas para baixo e para fora, estrabismo, macroglossia, hiperplasia das gengivas, palato alto e arqueado e alterações dentárias. (Figura 2)

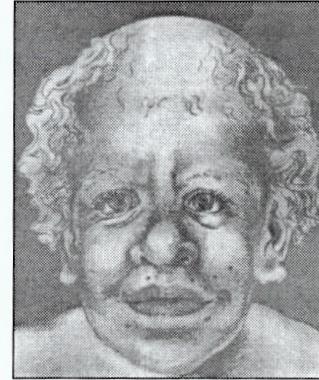


Fig. 2 - Ilustração das anomalias faciais mais características do síndrome de Costello (adaptado de 1).

As anomalias cutâneas encontradas são igualmente sinais importantes para o diagnóstico. A pele é, em norma, hiperpigmentada (descrita como cor de azeitona) e redundante mais ao nível do pescoço e das extremidades. Da observação das mãos e dos pés salientam-se também as pregas palmares profundas e, por vezes, a persistência de *fetal pads*. Foi descrito por alguns autores que com o avançar da idade estes doentes vêm a ter hiperqueratose palmar e plantar. As unhas podem ser finas, profundamente implantadas e, em certos casos, displásicas. Outro achado valorizável são os papilomas, os quais, inicialmente, eram tidos como alterações mais importantes, nomeadamente para o diagnóstico diferencial com os síndromes de Noonan e cardio-facio-cutâneo. Contudo, com a divulgação de mais casos de síndrome de Costello constatou-se que a presença de papilomas não era universal, encontrando-se apenas em cerca de metade dos casos, enquadrando-se o nosso caso nestes últimos. Podem não ser observados nos recém-nascidos, podendo vir a desenvolver-se entre o segundo e o quinto ano de vida. Estes papilomas aparecem caracteristicamente em torno das regiões nasal e oral, sobre as articulações, e nas regiões abdominais e perianais. Alguns doentes também têm acantose *nigrans* e múltiplos nevos.

As alterações músculo-esqueléticas mais frequentemente descritas são pescoço curto, aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax, hérnias inguinais, limitação da extensão articular (mais habitual, a nível do cotovelo) e atraso da idade óssea. Nas extremidades, encontram-se hiperextensão das articulações interfalângicas e alargamento da última falange dos dedos das mãos, desvio cubital das mãos, posições anómalas dos pés, como pés botos e *pes cavus*.

As anomalias cardiovasculares mais vulgarmente observadas são cardiomiopatia hipertrófica, estenose pulmonar, prolapso da válvula mitral, defeitos do septo interventricular e alterações da condução (disritmias). A cardiomiopatia hipertrófica pode ser um achado bastante precoce, logo ao nascimento ou no primeiro ano de vida^(1,5,8). Na maior parte dos casos, é uma situação assintomática e não progressiva. No nosso caso, não se encontram alterações na ecocardiografia.

Em termos neurológicos e de desenvolvimento, os doentes com síndrome de Costello têm hipotonia marcada e um atraso mental moderado a grave com um QI que se situa, em média, entre os 25 e os 50. São, na maior parte dos casos, indivíduos simpáticos e afáveis^(1,2,3). Contudo Kawane *et al.* (2003) referem que durante a infância estas crianças podem apresentar uma irritabilidade característica, nomeadamente hipersensibilidade aos sons, aos estímulos tácteis e distúrbios do sono. Estes autores constataram que esta irritabilidade é agravada pelas dificuldades alimentares e que se vai esbatendo com a idade. A maior parte destes doentes na idade adulta, são indivíduos afáveis e simpáticos⁽²⁾. Os exames neurológicos efectuados podem mostrar sinais inespecíficos, tais como hipertrofia dos ventrículos e atrofia cerebral.

No que se refere ao crescimento, verificam-se graves dificuldades na estabilização do peso após o nascimento o que se deve em parte aos problemas alimentares por défices de sucção, por vezes com necessidade de sonda nasogástrica. O desenvolvimento pubertário é tardio ou complicado por amenorreia primária ou secundária.

Na história pré-natal, pode existir poli-hidrâmnios (em cerca de 60% dos casos) e foram descritas também disritmias *in utero*. O parto é frequentemente por cesariana^(1,3,4,5).

As características presentes no nosso caso são semelhantes às descritas anteriormente e às referidas em grandes casuísticas (Quadro I).

Quadro I

Frequência das anomalias mais características do síndrome de Costello (73 casos), (adaptado de 1) e presença das mesmas no caso clínico.

Anomalias	Frequência no Síndrome de Costello (%)	Presença no caso clínico
Peso ao nascimento acima do percentil 50	89%	+
Atraso de crescimento pós-natal	96%	+
Dificuldades alimentares	97%	+
Hipotonia		+
Atraso de desenvolvimento	100%	+
Macrocefalia	84%	-
Fácies grosseiro	90%	+
Pregas epicânticas	82%	-
Orelhas de implantação baixa	83%	-
Lábios grossos	97%	+
Pescoço curto	88%	+
	100%	+

As complicações mais preocupantes do síndrome de Costello são as neoplasias, mais concretamente rabdomiossarcomas, ganglioneuroblastomas, carcinomas da bexiga, neurinomas do acústico, epitelomas e neuroblastomas^(1,2,3). Os rabdomiossarcomas são tumores da infância (ocorrem entre os 6 meses e os 6 anos de idade) e podem ter uma localização abdominal, pélvica ou urogenital. Os restantes tipos de neoplasias podem aparecer em qualquer idade.

Um dos programas de vigilância e promoção de saúde de crianças com síndrome de Costello proposto por Gripp *et al.* (2002) sugere um protocolo de rastreio de neoplasias com a realização de ecografias abdominais cada 3-6 meses desde o nascimento até aos 8-10 anos, determinação dos níveis urinários das catecolaminas cada 6-12 meses até aos seis anos e avaliação anual da hematúria a partir dos 10 anos⁽¹⁾. Esta proposta não é consensual havendo a necessidade de implementação e uniformização de um protocolo.

O síndrome de Costello é provavelmente uma situação autossómica dominante, em que a maior parte dos casos são esporádicos, não havendo uma causa etiológica conhecida. A idade paterna avançada é um factor de risco comprovado para este síndrome^(1,3,4,5). O diagnóstico é clínico realizado pela observação das anomalias mais frequentemente encontradas (Quadro 1). O diagnóstico diferencial é feito com as mucopolissacaridoses, *cutis laxa*, síndrome cardio-facio-cutâneo, síndrome de Noonan e o síndrome de Williams. Contudo as alterações encontradas desde o período pré-natal, a evolução pós-natal e as anomalias observadas, sobretudo as faciais, permitem-nos concluir pelo diagnóstico de síndrome de Costello.

Têm sido apresentadas várias hipóteses etiológicas. Actualmente pensa-se que um distúrbio da elastogénese, nomeadamente alterações na proteína de ligação da elastina, possa estar na base das alterações presentes no síndrome de Costello^(1,4,5,6,9).

Bibliografia

1. Hennekam RCM. Costello Syndrome: An Overview. *Am J Med Genet* 2003; 117C: 42-8.
2. Kawame H, Matsui M, Kurosawa K, Matsuo M, Masuno M, Ohashi H *et al.* Further Delineation of the Behavioral and Neurological Features in Costello Syndrome. *Am J Med Genet* 2003; 118A: 8-14.
3. Jones KL. Costello Syndrome. In: Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 5th ed. Philadelphia: *WB Saunders Company*, 1997: 124-5.
4. Winter R, Baraister M. Costello syndrome. In: Winter R, Baraister M. *London Dysmorphology Database 2.2 & London Neurogenetics Database 2.2 & Dvsmorphology Photo Library 2.2*. *Oxford*

6. Hinek A, Smith AC, Cutiongco EM, Callahan JW, Gripp KW, 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: 859-72.
7. Johnson JP, Golabi M, Norton ME, Rosenblatt RM, Feldman GM, Yang SP *et al.* Costello syndrome: Phenotype, natural history, differential diagnosis, and possible cause. *J Pediatr* 1998; 133: 441-448.
8. Siwik ES, Zahka KG, Wiesner GL. Cardiac disease in Costello syndrome. *Pediatrics* 1998; 101: 706-9.
9. Tartaglia M, Cotter PD, Zampino G, Gelb BD, Rauen KA. Exclusion of PTPN11 mutations in Costello syndrome: further evidence for distinct genetic etiologies for Noonan, cardio-facio-cutaneous and Costello syndrome. *Clin Genetics* 2003; 63: 423-6.