

DOI:10.16781/j.0258-879x.2021.08.0959

• 病例报告 •

Costello 综合征 1 例报告

于 军, 岑 洁, 陈奕烨, 董凌燕*

上海交通大学医学院附属新华医院眼科, 上海 200092

[关键词] Costello 综合征; *HRAS* 基因; 临床特征; 发育障碍; 面容

[中图分类号] R 596.2

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2021)08-0959-02

Clinical manifestation of Costello syndrome: a case report

YU Jun, CEN Jie, CHEN Yi-ye, DONG Ling-yan*

Department of Ophthalmology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Key words] Costello syndrome; *HRAS* gene; clinical characteristics; developmental disabilities; facial features

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(8): 959-960]

1 病例资料 患儿女, 8岁。因“自幼双眼睫毛过长”月顺产, 出生顺利; 否认吸氧史, 否认心脑血管疾病史。家族史: 无特殊, 父母非近亲结婚, 有1位13岁胞姐, 父母及胞姐均身体健康。体格检查: 患儿身高125 cm, 体重40 kg; 头围52 cm, 头发稀疏、卷发(图1B); 高前额, 眼距宽, 低耳位, 鼻梁塌, 唇厚嘴大; 全身皮肤粗糙(图1C), 掌跖部皮纹深大。来我院眼科就诊。眼部检查: 患儿双眼角膜明, 瞳孔等大、等圆, 晶状体透明, 视网膜正常; 眼压正常; 角膜映光: 正位; 交替遮盖: 不动; 未发现眼球震颤; 双眼眼球运动良好。双眼视力均为0.8, 双眼睫毛长且乱生(图1A)。出生及疾病史: 第2胎, 足

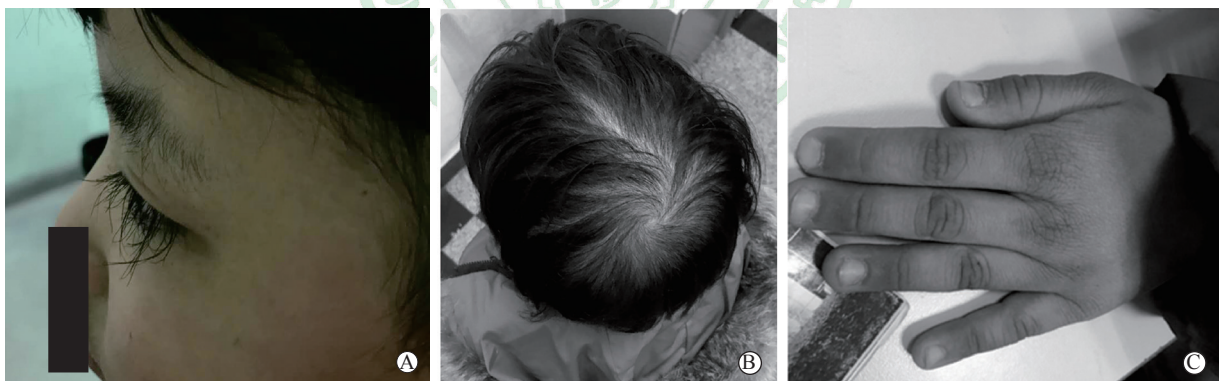


图1 患儿专科及体格检查

A: 睫毛过长、乱生; B: 头顶头发稀疏; C: 皮肤粗糙。

因患儿存在特殊面容, 追问家长患儿病史。家长告知患儿在2年前因生长迟缓来我院儿科就诊, 诊断为“生长激素缺乏症, 卵圆孔未闭”, 儿科医师建议行基因检测, 并予生长激素注射治疗。我院儿科医学研究所高通量测序检测(美国Agilent公司捕获探针All exon V5, 美国Illumina公司HiSeq4000测序平台)

结果显示, 患儿Harvey大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog, *HRAS*)基因(染色体位置Chr11: 534286发生突变)外显子C37处鸟嘌呤核苷酸(G)被胸腺嘌呤核苷酸(T)替换, 发生蛋白甘氨酸(Gly)被半胱氨酸(Cys)替换突变。

[收稿日期] 2020-04-01

[接受日期] 2020-05-30

[作者简介] 于 军, 博士, 副主任医师. E-mail: yujun@xinhuaumed.com.cn

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-25076875, E-mail: donglingyan@xinhuaumed.com.cn

目前患儿已接受生长激素注射治疗2年,血液检查示空腹血糖4.9 mmol/L、丙氨酸转氨酶24 U/L、天冬氨酸转氨酶30 U/L,均在正常范围内;生长激素10 U/L。患儿心脏彩色多普勒超声检查示卵圆孔未完全闭合。根据临床检查及检测结果,诊断为Costello综合征。本例患儿除存在眼睫毛乱生、过长外,眼部其他检查结果均正常。告知家长定期给患儿进行眼睑按摩及睫毛梳理,以防乱生、过长的睫毛产生倒睫而导致结膜角膜损伤。建议家长儿科密切随访,以关注患儿的生长发育情况。

2 讨论 Costello综合征是一类罕见的常染色体显性遗传病,全世界报道病例300余例,估计该病发病率为1:100 000~1:60 000^[1-2]。

Costello综合征的主要临床表现为特殊面容(稀疏卷曲的头发、耳位低、嘴唇厚等)、心脏疾病(肥厚型心肌病、卵圆孔未闭、肺动脉高压等)、皮肤异常(皮肤粗糙、松弛、过度角化、手足褶皱过多)、身材矮小、生长发育迟缓及认知障碍等,并且存在肿瘤易感性(如横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤等)^[3-5]。Costello综合征在眼部的病变有睑裂下斜、内眦赘皮、眼部横纹肌肉瘤等^[4,6],但本例患儿目前并无这类病变,而其存在的睫毛乱生、过长的体征,在以往Costello综合征病例中未见报道。

因Costello综合征可造成全身多器官功能受损,基因检测是确诊的唯一手段。研究显示, Costello综合征是由于激活*HRAS*的错义突变引起^[3-4]。与Costello综合征相关的*HRAS*基因突变多集中在密码子12和13(p.G12A/S/V/C/D/E和p.G13C/D),还有一些较少的其他位点突变,如p.Q22K、p.E37dup、p.T58I、p.E63K、p.K117R、p.A146V、p.A146T等^[6-7]。本例患儿的基因突变为p.G13C杂合。由于患儿家庭经济原因,患儿父母及胞姐未能进行基因检测。

Costello综合征以对症治疗为主,定期检测血

糖、血钙、心脏超声、腹部超声等。对于出现生长发育迟缓的儿童可以采用生长激素治疗,一些伴有心脏病变的患儿应给予积极的系统治疗,以提高其生活质量。国外有学者建议给予Ras抑制剂治疗^[4],但目前尚没有系统的临床研究结果。

[参考文献]

- [1] GRIPP K W, LIN A E. Costello syndrome: a Ras/mitogen activated protein kinase pathway syndrome (rasopathy) resulting from *HRAS* germline mutations[J]. *Genet Med*, 2012, 14: 285-292.
- [2] ABE Y, AOKI Y, KURIYAMA S, KAWAME H, OKAMOTO N, KUROSAWA K, et al. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey[J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A: 1083-1094.
- [3] COSTELLO J M. A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata[J]. *Aust Paediatr J*, 1977, 13: 114-118.
- [4] AKÇIL E F, DILMEN Ö K, TUNALI Y. Anaesthetic management in Costello syndrome[J]. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2015, 43: 427-430.
- [5] 张寒冰,邱正庆,王薇,赵时敏,仇佳品,魏珉. 国内首例Costello综合征患儿*HRAS*基因突变分析[J]. *基础医学与临床*, 2010, 30: 1274-1277.
- [6] UEMURA R, TACHIBANA D, KURIHARA Y, POOH R K, AOKI Y, KOYAMA M. Prenatal findings of hypertrophic cardiomyopathy in a severe case of Costello syndrome[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 48: 799-800.
- [7] NIIHORI T, AOKI Y, OKAMOTO N, KUROSAWA K, OHASHI H, MIZUNO S, et al. *HRAS* mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome[J]. *J Hum Genet*, 2011, 56: 707-715.

[本文编辑] 魏学丽