

Síndrome de Costello asociado a neuroblastoma

Presentación de un caso.

Gerardo Flores-Nava,* Sonia Canún-Serrano,** Silvia Graciela Moysen-Ramírez,***
Sara Parraguirre-Martínez,*** Ernesto Escobedo-Chávez*

Recepción versión modificada: 15 de mayo de 2000 aceptación: 25 de mayo de 2000

Resumen

Se presenta el caso de un paciente con Síndrome de Costello, quien falleció por arritmia cardíaca encontrando en la necropsia un neuroblastoma.

Fue un recién nacido masculino de término con insuficiencia respiratoria grave temprana que requirió ventilación mecánica. En la exploración física destacaban; dismorfia cráneo-facial, tórax corto, taquicardia, soplo mesodiastólico, abdomen globoso, hepatomegalia, extremidades cortas, petequias generalizadas, tono muscular disminuido, hipoplasia ungueal en ortijos, criptorquidia bilateral y piel redundante. En su evolución presentó dos episodios de sepsis, dificultad para la alimentación, arritmia supraventricular, dos paros cardíacos y opistótonos persistentes. Falleció a los 65 días por la arritmia cardíaca. El cariotipo fue normal. La autopsia reveló hidrocefalia y un neuroblastoma paravertebral izquierdo torácico, el corazón sin alteraciones estructurales. El diagnóstico final fue de Síndrome de Costello.

El Síndrome de Costello es un padecimiento poco frecuente que se asocia con alteraciones cardiorrespiratorias. Lo relevante de este caso es la asociación con un neuroblastoma. El paciente falleció por arritmia cardíaca lo cual se ha encontrado en casos previos.

Palabras clave: Síndrome de Costello, malformaciones congénitas, neuroblastoma.

Summary

We present the case of a newborn with Costello syndrome who died due to heart arrhythmia. In the autopsy, a neuroblastoma was found.

The male patient was born at term. During the first hours of life, he developed severe respiratory failure requiring mechanical ventilation. Phenotypic features included cranial and facial dysmorphism, short thorax, tachycardia, heart murmur, abdominal distention, hepatomegaly, short extremities, widespread petechias, diminished muscular tone, ungueal hypoplasia in toes, bilateral cryptorchidia, and generalized redundant skin. In the evolution he presented several sepsis episodes, difficulty for feeding, supraventricular arrhythmia, two heart arrests, and opisthotonos, and died at 65 days of life due to heart arrhythmia. The autopsy revealed hydrocephaly, a neuroblastoma, and a heart without anatomic alterations. Costello syndrome was diagnosed.

Costello syndrome is not frequent; in this patient, the diagnosis was suspected in life and was confirmed postmortem, the topic is reviewed, the important aspect in this case is the association with a neuroblastoma.

Key words: Costello syndrome, congenital malformations, neuroblastoma.

*Departamento de Pediatría Médica

**Departamento de Genética

***Departamento de Anatomía Patológica

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Gerardo Flores Nava. Hospital General. Dr. Manuel Gea González. Secretaría de Salud. Calz. De Tlalpan 4800, Col. Toriello Guerra, Deleg. Tlalpan, 14000, México D.F. Tel. 665-35-11ext. 126, Fax.- 55-28-17-47. Correo electrónico: gerflores50@hotmail.com

Introducción

En 1971 y 1977 Costello describió dos pacientes con un síndrome nuevo caracterizado por malformaciones congénitas múltiples, cutis laxa, facies tosca, papilomas, alteraciones cardíacas, retraso en el crecimiento posnatal, retraso mental, al cual se le reconoce actualmente como Síndrome de Costello (SC).¹⁻² Hasta la fecha se han publicado cerca de 30 casos.³ Este síndrome es resultado de una mutación autosómica dominante esporádica y el gene involucrado aun no se conoce.^{4,5} El diagnóstico del padecimiento no es difícil, pero como es de reciente descubrimiento, aun no se piensa mucho en él.

En este reporte se presenta el primer caso en México de un lactante con dicho síndrome, el cual se asoció a un neuroblastoma.

Presentación del caso clínico

Recién nacido de término, padres no consanguíneos, él de 23 años, ella de 18 años, gesta II, cesárea I, presentó infección de vías urinarias y gastroenteritis en el embarazo, en un ultrasonido obstétrico de control a las 39 semanas de embarazo se encontró polihidramnios y taquicardia fetal sin trabajo de parto, por lo que se realiza cesárea urgente bajo bloqueo peridural, nace un producto masculino con peso de 3775 gramos, el líquido amniótico era meconial, la calificación de Apgar fue de 7 y 8 a los minutos uno y cinco. En las primeras horas de vida desarrolló insuficiencia respiratoria progresiva con Silverman-Andersen de 5 por lo que se somete a ventilación mecánica asistida.

La somatometría al nacimiento fue; peso 3775 gramos, talla 49 cm, perímetro cefálico 40 cm, torácico 33 cm y abdominal 33 cm. Segmento inferior 25 cm, pie 7 cm. Índice de Miller (talla/PC) 1.22 e índice ponderal (peso en gramos x 100/talla 3 en cm) 3.20.

La exploración física mostró como datos relevantes, macrocefalia, el perímetro cefálico por arriba de la centila 90 y el índice de Miller bajo (normal 1.36 a 1.54), suturas separadas, fontanela anterior amplia, la posterior aun abierta, comunicación entre ambas, facies tosca, desproporción cráneo-cara, edema palpebral bilateral, puente nasal

amplio y deprimido, pabellones auriculares bien incurvados en rotación posterior e implantación baja, narinas antevertidas, labios gruesos y macroglosia, (figura 1). El tórax corto, taquicardia de 180 por minuto, soplo mesodiastólico grado III/VI sin irradiaciones. El abdomen globoso por hepatomegalia a 4-4-3 cm por debajo del reborde costal derecho. Las extremidades cortas, petequias generalizadas, tono muscular disminuido, hipoplasia ungueal en orfijos, testículos en canal inguinal y piel redundante. El índice ponderal resultó por arriba de la centila 90 lo cual tradujo crecimiento corporal fetal disarmónico.



Figura 1. Fotografía de acercamiento de la cara del paciente. Se aprecian; facies tosca, desproporción cráneo-cara, edema palpebral, puente nasal amplio y deprimido, narinas antevertidas, labios gruesos y macroglosia, los pabellones auriculares bien incurvados en rotación posterior implantación baja. Esta facies es característica del Síndrome de Costello.

El manejo inicial fue con incubadora, ventilación mecánica, ayuno, líquidos endovenosos, vecuronio. midazolam, ampicilina, amikacina, y gluconato de calcio. Por taquicardia persistente se realizó un electrocardiograma en el que se observó una arritmia supraventricular a expensas de extrasístoles frecuentes. figura 2, requirió dopamina y posteriormente digoxina.

A los seis días de vida presentó infección nosocomial manejada con ceftazidima y dicloxacilina, se agregó fluconazol por un urocultivo positivo a *Candida* sp. A los siete días aparecieron crisis convulsivas tónico crónico generalizadas controladas con fenobarbital. Tuvo hiperbilirrubinemia que cedió con fototerapia a los 10 días de vida, requirió



Figura 2. Fotografía del electrocardiograma inicial del paciente (DI, DII y DIII). Se aprecia una arritmia caracterizada por extrasístoles supraventriculares frecuentes y la onda p acuminada.

ventilación mecánica hasta los 34 días de vida y desde entonces adoptó una posición de lordosis extrema persistente (opistótonos, oposición de sandifer), figura 3. La evolución fue insidiosa, a los 43 días desarrolló otro cuadro de septicemia manejado con cefotaxima y amikacina, y a los 45 días de vida presentó apnea recurrente y paro cardiorrespiratorio que respondió a maniobras de reanimación requiriendo ventilación mecánica nuevamente. Días después la arritmia cardíaca fue más grave llevando al paciente a otro paro cardíaco sin respuesta alguna. Se realizó estudio postmortem.

Dentro de los diagnósticos diferenciales se descartaron algunas enfermedades por atesoramiento y mucopolisacaridosis, se pensó en un SC también.



Figura 3. Fotografía de cuerpo entero del paciente a los 32 días de vida, siempre adoptó esta posición de hiperlordosis (Sandifer).

Resultados relevantes de laboratorio y gabinete: dos hemocultivos en tiempos diferentes positivos a *Staphylococcus epidermidis*, un urocultivo positivo a *Candida sp.* Pruebas de función tiroidea normales. Tamiz metabólico en orina con aminoaciduria generalizada, pero secundaria a nutrición parenteral. Tamiz metabólico ampliado en suero negativo. Ultrasonido transfontanelar con asimetría del sistema ventricular a expensas de dilatación del ventrículo izquierdo. Ecocardiograma con corazón estructuralmente sano, arritmia supraventricular variable con función poco afectada. El cariotipo fue normal (46 XY).

Los principales hallazgos de la autopsia, además de las alteraciones fenotípicas ya descritas, fueron: encéfalo con dilatación de los ventrículos laterales, corazón macro y microscópicamente sin alteraciones, se encontró una tumoración de 1 x 0.5 cm a nivel paravertebral torácico, figura 4 y el estudio histopatológico mostró células compatibles con neuroblastoma, figura 5. El diagnóstico definitivo fue de Síndrome de Costello.

Discusión

Este paciente presentó datos fenotípicos de un SC acompañados de anomalías del sistema nervioso central como; opistótonos permanente, succión y deglución disfuncionales, convulsiones y un neuroblastoma, además de manifestaciones cardiorrespiratorias graves, que fueron la causa de la muerte.⁶



Figura 4. Fotografía macroscópica de la masa encontrada en la región paravertebral izquierda torácica. Midió 1 x 0.5 cm, era de superficie lisa, blanca con zonas amarillas y de consistencia blanda.

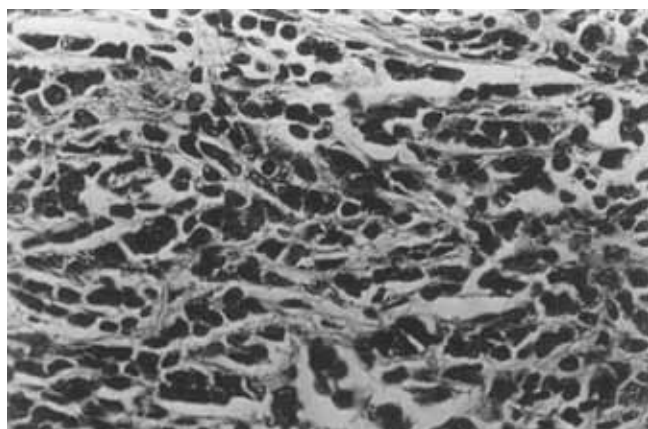


Figura 5. Fotografía del estudio histopatológico de la masa paravertebral. Se observan numerosas células de forma y tamaño variable, de núcleos hiper cromáticos y algunos con nucleolo pequeño, se disponen en grupos rodeados de delgadas bandas de colágena, estos hallazgos son compatibles con un neuroblastoma. (H y E, 40x).

Las principales características del síndrome incluyen retraso psicomotor, facies tosca, cutis laxa, dificultad temprana y grave para la alimentación, lo cual estaba presente en este paciente, también llegan a desarrollar papilomas nasales, periorales o anales a edades variables, su ausencia no debe excluir el diagnóstico de SC.^{7,8} Con los sobrevivientes de este síndrome se ha logrado determinar el curso clínico del mismo, reconociendo dos fases; la fase inicial o marasmática en la infancia temprana se caracteriza por problemas severos de alimentación, crecimiento y desarrollo, así como características típicas del SC. En la segunda fase existe una ganancia de peso desproporcionada con un crecimiento lineal, el curso clínico cambia hacia algo que puede semejar una enfermedad por atesoramiento, en nuestro caso se descartó tal alteración porque el estudio del tamiz metabólico ampliado, en suero, fue negativo.

La evolución de la enfermedad miocárdica guarda relación con el desarrollo del fenotipo, aparece una incidencia significativa de taquiarritmias (18%) durante la infancia temprana,⁶ algunos presentan miocardiopatía hipertrófica lo que incrementa el riesgo de arritmias y muerte súbita. Tres de los treinta pacientes revisados en la literatura fallecieron o tuvieron paro cardiorrespiratorio.⁶ Dos de ellos habían sido diagnosticados previamente con una taquiarritmia supraventricular y el otro con una este-

nosis pulmonar.⁹ En el caso que estamos reportando se corroboró una arritmia supraventricular.

Respecto a la etiología, la mayoría de los casos han sido esporádicos, lo que sugiere mutaciones de *novo*, en genes autosómicos dominantes; algunos pacientes han sido hijos de padres en edad avanzada lo que apoya este modelo de herencia. Sin embargo es de interés resaltar que se ha comunicado descendencia afectada en parejas consanguíneas, lo que sugiere un modelo de herencia autosómico recesivo. Todo esto hace ver que esta entidad se caracteriza por heterogeneidad genética.^{3,5}

La prevalencia del síndrome es baja, posiblemente porque se subdiagnostica.¹⁰ También es importante señalar la existencia de fenotipos sobrepuestos entre éste y otros síndromes, con los cuales se debe hacer diagnóstico diferencial, como son el síndrome de Noonan, cutis laxa, el síndrome cardiofacial-cutáneo y el síndrome de Patterson-Davies. Las diferencias fenotípicas que pueden ayudar a distinguir el SC con otros síndromes incluyen; labios gruesos, piel redundante, historia de succión y deglución débiles, que estuvieron presentes en este caso. Otros datos frecuentes, que no se presentaron en nuestro paciente son papilomas y piel de color verde oliva.¹¹⁻¹³ En algunos pacientes se ha realizado biopsia de piel encontrado degeneración de fibras elásticas.¹⁴

También tienden a desarrollar tumores de origen ectodérmico, como los papilomas, los cuales pueden malignizarse, en este paciente se encontró un neuroblastoma, que es un tumor maligno de origen ectodérmico, sólo se ha reportado un caso previo por Zampino y colaboradores.⁴

Cuando se diagnostique SC en un paciente la evaluación cardiológica debe incluir, electrocardiograma, ecocardiograma y monitoreo con Holter por 24 horas, biopsia de piel y un seguimiento estricto por las múltiples complicaciones que pueden llegar a presentar.

Referencias

1. Costello JM. A new syndrome (Abstract). N Z Med J 1971;74:397.
2. Costello JM. A new syndrome: mental abnormality and nasal papillomata. Aust Paediatr J 1977;13:114-8.
3. Johnson JP, Galabi M, Norton ME, Rosenblatt RM, Feldman GM, Yang SP, et al. Costello syndrome:

- phenotype, natural history, differential diagnosis, and possible cause. J Pediatr 1998;133:441-8.
4. **Zampino G, Mastroiacovo P, Ricci R, Zoilino M, Segni G, Martini-Neri ME et al.** Costello syndrome. Further clinical delineation, natural history, genetic definition and nosology. Am J Med Genet 1993;47:176-83.
5. **Lurie IW.** Genetics in Costello syndrome. Am J Med Genet 1994;52:358-9.
6. **Siwik ES, Zahka KG, Wiesner GL, Limwongse CH.** Cardiac disease in Costello syndrome. Pediatrics 1998;101:706-9.
7. **Martin R, Jones KL.** Delineation of the Costello syndrome: Am J Med Genet 1991;41:346-9.
8. **Fukao T, Sakai S, Shimozawa N, Kuwahara T, Kano M, Goto E et al.** Life threatening cardiac involvement throughout life in a case of Costello syndrome. Clin Genet 1996;50:244-247.
9. **Teebi AS, Shaabani IS.** Further delineation of Costello syndrome. Am J Med Genet 1993;47:166-8.
10. **Say B, Gücsavas, Morgan H, York C.** The Costello syndrome. Am J Med Genet.1993;47:163-5.
11. **Davies SJ, Hughes HE.** Costello syndrome: natural history and differential diagnosis of *cutis laxa*. J Med Genet 1994;31:486-9.
12. **Pratesi R, Santos M, Ferrari I.** Costello syndrome in two Brazilian children. J Med Genet 1998;35:54-7.
13. **Der Kaloustian VM, Moroz B, Mcintosh N, Watters K, Biaichman S.** Costello syndrome. Am J Med Genet 1991;41:69-73.
14. **Mori M, Yamagata T, Mori Y, Nokubi M, Saito K, Fukushima Y, Momoi MY.** Elastic fiber degeneration in Costello syndrome Am J Med Genet 1996;61:304-9.

