

Zespół Costello jako przykład rzadkich zaburzeń funkcji szlaku sygnałowego Ras-MAPK: obraz kliniczny i diagnostyka molekularna choroby

Costello syndrome as an example of rare disorders associated with the dysfunction of the Ras-MAPK signalling pathway: clinical and molecular diagnostics of the disease

Magdalena Pelc, Elżbieta Ciara, Małgorzata Krajewska-Walasek

STRESZCZENIE

Zespół Costello (CS) jest niezwykle rzadkim zespołem mnogich wad wrodzonych, charakteryzującym się specyficzną dysmorfia twarzą, luźną skórą, zaburzeniami w odżywianiu i słabym rozwojem, wrodzoną wadą serca, niepełnosprawnością intelektualną oraz podwyższonym ryzykiem zapadalności na nowotwory. Dotychczasowe badania dowiodły, że za objawy kliniczne CS odpowiedzialne są powstające *de novo* mutacje punktowe w protoonkogenie *HRAS*, skutkujące podwyższoną aktywnością szlaku kinaz białkowych aktywowanych mitogenami za pośrednictwem białek Ras (Ras-MAPK).

W niniejszej pracy zaprezentowano wyniki badań klinicznych i molekularnych polskich pacjentów z CS na tle ogólnoswiatowych obserwacji. W populacji polskiej zespół Costello potwierdzono u pięciu niespokrewnionych pacjentów w wieku od 7. miesiąca życia do 17 lat. Analiza molekularna genu *HRAS* ujawniła u nich obecność heterozygotycznych mutacji: c.34G>A (p.Gly12Ser) u dwóch chorych oraz c.35G>C (p.Gly12Ala) u pozostałych trzech. Analiza DNA rodziców czworga pacjentów potwierdziła sporadyczny charakter (*de novo*) występowania mutacji. Badana grupa charakteryzowała się stosunkowo homogenym fenotypem klinicznym, bez znaczących odstępstw od klasycznych objawów choroby. Najistotniejszą różnicą był brak występowania zmian nowotworowych wśród naszych pacjentów, który najprawdopodobniej jest wynikiem ich młodego wieku. Nieoczekiwanie, w badanej grupie zidentyfikowaliśmy również przypadek współwystępowania zespołu Costello z zespołem Turnera.

Prowadzone badania pozwoliły nam na wstępne scharakteryzowanie podłoża molekularnego zespołu Costello u polskich pacjentów. Uzyskane wyniki wskazują, że zidentyfikowane patogenne zmiany w genie *HRAS* są typowymi mutacjami odpowiedzialnymi za przypadki CS na świecie i potwierdzają, że analiza molekularna genu *HRAS* stanowi przydatny i wiarygodny test diagnostyczny dla pacjentów z podejrzeniem zespołu Costello.

Słowa kluczowe: zespół Costello, *HRAS*, szlak Ras-MAPK, brodawczaki, kardiomiopatia przerostowa, niepełnosprawność intelektualna, nowotwory

ABSTRACT

Costello syndrome (CS) is a rare congenital disorder with multiple anomalies including characteristic dysmorphic craniofacial features, short stature, failure to thrive, developmental delay, skin anomalies, cardiac and musculoskeletal defects and an increased risk of malignancy. It has been demonstrated that *de novo* missense mutations in the proto-oncogene *HRAS* resulting in increased activation of Ras-MAPK pathway cause Costello syndrome.

This paper presents the results of clinical and molecular analysis of Polish CS patients in relation to the worldwide observations. We introduce a group of five unrelated Polish patients aged from 7 months to 17 years with clinical diagnosis of CS. Mutation analysis of *HRAS* gene revealed heterozygous missense substitutions affecting amino acid 12 of the protein product: c.34G>A (p.G12S) in two and c.35G>C (p.G12A) in three patients. Analysis of the available parental DNA confirmed the mutations as *de novo* in four cases.

The evaluated group represented relatively homogenous Costello phenotype with no significant differences from the classic symptoms of the disease. The most important distinction was the lack of occurrence of malignancies among our patients, which probably results from their young age. Interestingly, in one study case the coexistence of Turner and Costello syndrome was observed.

Our results deliver the first important information on the molecular basis of Costello syndrome in Polish population. They indicate that the identified missense mutations in *HRAS* are known substitutions responsible for CS cases worldwide and confirm that the molecular analysis of *HRAS* provides a reliable diagnostic test for Polish patients clinically diagnosed with Costello syndrome.

Key words: Costello syndrome, *HRAS*, Ras-MAPK pathway, papillomata, cardiomyopathy, mental retardation, malignancy

Pediatr Pol 2012;

87(1): 19–32

© 2012 by Polskie

Towarzystwo Pediatryczne

Otrzymano/Received:

18.10.2011

Zaakceptowano do

druku/Accepted:

10.11.2011

Zakład Genetyki Medycznej,
Instytut Pomnik –
Centrum Zdrowia Dziecka
(IPCZD)

Kierownik:

prof. dr hab. n. med.

Małgorzata

Krajewska-Walasek

Wkład pracy autorów/

Authors contribution:

M. Pelc – zasadniczy wkład

w koncepcję i projekt

pracy, zebranie danych,

przygotowanie wyników

badania do analizy, analizę

i interpretację danych,

E. Ciara – krytyczne

recenzowanie artykułu

pod kątem istotnej

zawartości intelektualnej

oraz akceptacja ostatecznej

wersji do opublikowania,

M. Krajewska-Walasek –

wyodrębnienie chorych

z zespołem Costello oraz

krytyczne recenzowanie

artykułu pod kątem istotnej

zawartości intelektualnej

i akceptacja ostatecznej

wersji do opublikowania.

Konflikt interesu/

Conflicts of interest:

Autorzy pracy nie zgłaszają

konfliktu interesów

Adres do korespondencji/

Address for

correspondence:

Mgr Magdalena Pelc

Zakład Genetyki Medycznej

IPCZD

Al. Dzieci Polskich 20

04-730 Warszawa

Tel. 22 815 72 63

e-mail: m.pelc@czd.pl

Badania były finansowa-

ne z funduszy projektu

MNISW nr PB 0056/B/

P01/2008/35 oraz

z projektu statutowego

IPCZD nr 190/08.

Rys historyczny

Zespół Costello (CS; *Costello syndrome*; OMIM #218040) został po raz pierwszy zaobserwowany w 1971 roku, a następnie scharakteryzowany w roku 1977 przez nowozelandzkiego pediatrę Jacka Costello, który opisał dwoje niespokrewnionych dzieci z podobnym fenotypem, na który składał się niski wzrost, niepełnosprawność intelektualna (NI), szorstkie rysy twarzy, kręcone włosy i brodawczaki wokół nosa. Zasugerował on odkrycie nowego zespołu chorobowego o nieznanym podłożu [1]. W roku 1991 dwóch innych badaczy [2, 3] potwierdziło odrębność nowej jednostki chorobowej, którą następnie Borochowitz i wsp. [4] opisali jako zespół mnogich wad wrodzonych z NI i zmianami twarzowo-skórno-szkieletowymi.

CS to bardzo rzadka choroba genetyczna, której częstość występowania szacuje się na około 1:24 000 000 urodzeń, choć dokładna wartość nie jest znana. Obecnie na świecie żyje prawdopodobnie około 250–300 pacjentów z tym zespołem.

W 2005 roku Aoki i wsp. [5] zidentyfikowali podłoże molekularne zespołu Costello poprzez sekwencjonowanie regionów kodujących genów z grupy RAS u 13 pacjentów z objawami CS. U 12 badanych wykryli heterozygotyczne mutacje w genie *HRAS*, stanowiącym główny regulator transdukcji sygnału w szlaku kinaz białkowych aktywowanych mitogenami za pośrednictwem białek Ras (Ras-MAPK). W 2006 roku kolejnym dwóm zespołom badawczym [6, 7] udało się zidentyfikować patogenne mutacje w genie *HRAS*, odpowiedzialne za objawy zespołu Costello. Mimo iż ostatnio pojawiły się doniesienia o udziale dwóch innych genów (*BRAF* i *KRAS*) w etiologii tej choroby [8, 9], jednak nie zostało to jednoznacznie potwierdzone. Powtórna ocena kliniczna pacjentów z mutacją w genie *BRAF* pozwoliła na rozpoznanie u nich zespołu sercowo-twarzowo-skórnego (*Cardiofaciocutaneous syndrome*; CFCS) [10, 11].

Ogólnosiątkowe badania przypadków zespołu Costello wykazały, że dziedziczy się on w sposób autosomalny dominujący, z pełną penetracją genu i dotyczy w równym stopniu obu płci [5–7, 12]. Ponadto pacjenci z CS nie są zdolni do posiadania potomstwa. Mutacje genu *HRAS* powstają *de novo*, na co wskazuje analiza DNA przeprowadzona u około 80–90% rodziców dzieci z CS [5, 6, 12]. Udokumentowano zaledwie jeden przypadek mozaikowości germinacyjnej u rodzica (transmisja mutacji p.Gly12Ser z ojca na syna) [13]. W trakcie badań nad zespołem Costello zaobserwowano znaczącą korelację pomiędzy podwyższonym wiekiem ojca (~38 lat) a występowaniem zespołu CS u dziecka. Średni wiek ojców pacjentów dotkniętych zespołem Costello oszacowano na około 35 lat [14]. W związku z odkryciem tej zależności, Johnson i wsp. [15] zasugerowali ojcowskie pochodzenie mutacji w genie *HRAS* (mimo iż udokumentowano również dwa przy-

padki występowania mutacji na chromosomie matczym) [14]. Zasugerowano także, że mutacje typu zmiany sensu, powodujące ciągłą aktywację produktu białkowego *HRAS*, powstają w męskich komórkach germinalnych, ponieważ podczas intensywnych podziałów mitotycznych następuje w nich nagromadzenie się błędów replikacyjnych DNA.

Zespół Costello charakteryzuje się specyficznym fenotypem, na który składają się m.in.: grube rysy twarzy, niski wzrost, nadmiar skóry na dłoniach i stopach oraz głębokie bruzdy na ich wewnętrznych powierzchniach, a poważne problemy z odżywianiem powodują niedobór masy ciała i wzrostu [12, 16]. Stałymi objawami są również: obniżone napięcie mięśniowe, wiotkość więzadłowa oraz opóźniony rozwój psychoruchowy i niepełnosprawność intelektualna [16]. W czasie ciąży często stwierdzane jest wielowodzie, po porodzie natomiast makrosomia oraz hipoglikemia [17]. Poważnym objawem, ułatwiającym diagnostykę zespołu, są często występujące wady serca, do których najczęściej zalicza się zwężenie zastawki tętnicy płucnej, wady przegrody serca, kardiomiopatię przerostową oraz arytmie i nadciśnienie [18].

Ponadto w CS występuje podwyższone, około 10–15% ryzyko zapadalności na nowotwory [19, 20]. Zasadniczo zespół można rozpoznać już podczas życia płodowego, najczęściej jednak jest on diagnozowany u małych dzieci, a spektrum objawów rozwija się wraz z wiekiem pacjenta, wówczas m.in. pojawiają się cechy przedwczesnego starzenia.

Objawy kliniczne zespołu Costello

Zespół Costello należy do grupy chorób dysmorficznych o bardzo charakterystycznym wyglądzie twarzy chorego (Ryc. 1a i 2a–b), na który składają się: relatywnie duża głowa, wysokie czoło, zwężenie dwuskroniowe, skośnodolnie ustawione szpary powiekowe, zmarszczki nakątne oraz nisko osadzone, zrotowane do tyłu małżowiny uszne z grubym obrąbkiem i niekiedy odstającymi płatkami usznymi. Nos pacjentów jest krótki, grzbiet niski, a nasada szeroka. Zwykle obserwuje się hiperteloryzm, czasem występują wady wzroku, takie jak zez, krótkowzroczność, nadwzroczność, astygmatyzm lub oczopląs. Dość charakterystyczne są duże usta o pełnych, grubych wargach, duży język i pełne policzki. Głos pacjentów jest zazwyczaj niski i chropowaty. Mają oni najczęściej rzadkie, cienkie, proste lub kręcone włosy oraz prawidłowe brwi i rzęsy [16, 21].

Niezwykle charakterystyczna jest skóra pacjentów z CS (Ryc. 1b i 2e–f). U dzieci występuje silna hiperpigmentacja skóry, mogą pojawiać się również plamy *café au lait* (Ryc. 2c). Zauważalny jest nadmiar skóry w części grzbietowej dłoni i stóp oraz głębokie bruzdy na dłoniach i stopach. Zmiany te są na tyle specyficzne, że stanowią jeden z pierwszych wskaźników

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/10163373>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/10163373>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)