

УДК 159.973+616.899.2+616.62-006.2+616.5
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.61.17.012

ПАЦИЕНТ С СИНДРОМОМ КОСТЕЛЛО: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Анна Никитична Завьялова, Иван Александрович Лисица,
Олег Валентинович Лисовский, Антон Игоревич Осипов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Иван Александрович Лисица — ассистент кафедры общей медицинской практики. E-mail: ivan_lisitsa@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-3501-9660 SPIN: 4937-7071

Для цитирования: Завьялова А.Н., Лисица И.А., Лисовский О.В., Осипов А.И. Пациент с синдромом Костелло: обзор литературы и клинический случай // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 99–109. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.61.17.012>

Поступила: 09.10.2023

Одобрена: 14.11.2023

Принята к печати: 11.12.2023

Резюме. Синдром Костелло относится к RAS-патиям и представляет собой полисистемное заболевание, в основе которого лежит гетерозиготная мутация гена *HRAS*. Частыми характерными особенностями является специфический фенотип с дисморфическими чертами лица, задержка умственного и психомоторного развития, склонность к развитию новообразований. Двухфазный рост пациентов с развитием после рождения выраженного нутритивного дефицита вызывает трудности в коррекции трофологического статуса. Широкий спектр заболеваний, входящий в круг дифференциальной диагностики при полиморфизме клинической картины заболевания, может вызвать затруднения в ранней диагностике и проведении адекватной терапии. В статье приводится обзор литературы, посвященный анализу механизмов развития синдрома Костелло, а также 4-летнее наблюдение за пациентом, клиническая картина которого заключалась в умственной отсталости, нарушении психомоторного и физического развития, выраженной белково-энергетической недостаточности, дерматологических осложнениях, а также развитии эмбриональной рабдомиосаркомы мочевого пузыря.

Ключевые слова: синдром Костелло; задержка развития; эмбриональная рабдомиосаркома; нутритивный статус.

PATIENT WITH COSTELLO SYNDROME: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

© Anna N. Zavyalova, Ivan A. Lisitsa, Oleg V. Lisovsky, Anton I. Osipov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Ivan A. Lisitsa — Assistant at the Department of General Medical Practice. E-mail: ivan_lisitsa@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-3501-9660 SPIN: 4937-7071

For citation: Zavyalova AN, Lisitsa IA, Lisovsky OV, Osipov AI. Patient with Costello syndrome: literature review and clinical case. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):99-109. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.61.17.012>

Received: 09.10.2023

Revised: 14.11.2023

Accepted: 11.12.2023

Abstract. Costello syndrome belongs to RAS-pathies and is a multisystem disease based on a heterozygous mutation of the *HRAS* gene. Frequent characteristic features are a specific phenotype with dysmorphic facial features, delayed mental and psychomotor development, and a tendency to develop neoplasms. The biphasic growth of patients with the development of severe nutritional deficiency after birth causes difficulties in correcting the trophological status. A wide range of diseases included in the range of differential diagnosis with polymorphism of the clinical picture of the disease can cause difficulties in early diagnosis and adequate therapy. The article provides a review of the literature devoted to the analysis of the mechanisms of development of Costello syndrome, as well as a 4-year observation of a patient whose clinical picture consisted of mental retardation, impaired psychomotor and physical development, severe protein-energy deficiency, dermatological complications, as well as the development of embryonic rhabdomyosarcoma of the bladder.

Key words: Costello syndrome; developmental delay; embryonal rhabdomyosarcoma; nutritional status.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Синдром Костелло (OMIM № 218040) представляет собой частный случай RAS-патии (retrovirus associated sequences) и определяется как редкое полисистемное заболевание, вызываемое гетерозиготной мутацией в гене *HRAS* (190020) на хромосоме 11p15.5 и характеризуется дисморфическими чертами лица, двухфазным характером роста, двигательной и умственной отсталостью, эктодермальными аномалиями, развитием папиллом, патологических изменений сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной, пищеварительной систем, повышенной склонностью к развитию онкологических заболеваний. Мутация гена *HRAS*, в норме кодирующего гуанозинтрифосфатазу (GTPase), приводит к изменению в каскаде митогенактивируемых протеинкиназ (MARK), которые определяют фундаментальные биологические функции, такие как пролиферация, дифференцировка и выживание клеток [1–3].

Синдром Костелло (СК) является редким заболеванием с аутосомно-доминантным типом мутаций *de novo* с частотой у живорожденных от 1:300 000 до 1:24 000 000 [4–6]. Отмечается пренатальное развитие крупного плода с последующим отставанием в физическом развитии в постнатальном периоде [7]. Задержки роста определяются нутритивной недостаточностью вследствие трудностей при кормлении. В 1971 году впервые и затем в 1977 году новозеландский врач-педиатр Джек Костелло описал двух детей из разных семей с синдромом, который включал в себя низкий рост, умственную отсталость, кожные проявления в виде избыточной кожи шеи, ладоней, подошв стоп и пальцев с явлениями гиперкератоза, выходящие тонкие волосы, папилломы [8, 9].

К основным патогенетическим путям развития СК относят нарушение образования эластических волокон из-за низкой продукции тропоэластина и микрофибриллярных белков, их неадекватная секреция и внеклеточная сборка [10]. В проведенном А. Hinek и соавт. исследовании причин развития СК у 6 детей с подтвержденным СК определено, что фибробласты продуцируют нормальные уровни растворимого тропоэластина, но не способны собирать эластичные волокна из-за вторичного дефицита эластинсвязывающего белка (ЭСБ) [10]. Поскольку нормальная связь между тропоэластином и ЭСБ может быть нарушена при контакте с фрагментами, содержащими галактосахар, и поскольку в фибробластах пациентов с СК отмечено накопление хондроитинсульфатсодержащих протеогликанов и бигликан, предположено, что хондроитинсульфат может индуцировать выделение ЭСБ из клеток и препятствовать нормальной рециркуляции этого многозарядного шаперона тропоэластина [10, 11].

Доказаны корреляционные связи изменений генотипа и соответствующие фенотипические признаки [12]. У пациентов с мутацией *HRAS* и синдромом Костелло чаще наблюдаются многоводие, ульнарная девиация, дефицит гормона роста и тахикардия, чем у пациентов с мутациями *BRAF* или *MEK1* [13]. При этом у пациентов с изменениями *G13C* также отмечается полиморфизм клинической картины, включающий многоводие, макроцефалию, задержку физического и нервно-психического развития, гипертрофическую кардиомиопатию, скученность задней черепной ямки [14]. Вместе с тем у пациентов с изменением *p.G12A* или *p.G12C* *HRAS* фенотипические и морфофункциональные проявления более выражены, в отличие от пациентов с другими мутациями *HRAS* [15]. Независимо от мутации, тяжесть значительно не увеличивалась с течением времени. Практически все литературные источники указывают на отсутствие специфической терапии СК. Лечение носит симптоматический характер и направлено на нутритивную поддержку, профилактику развития и терапию возникающих кардиологических, желудочно-кишечных, респираторных нарушений.

Отмечено появление папиллом в детском возрасте, преимущественно на лице (в проекции носогубного треугольника) и перианальной области [16–18]. В структуре СК умственная отсталость разной степени выраженности является важным диагностическим и отчасти прогностическим фактором [19]. Дети с СК более подвержены развитию расстройств аутистического спектра, особенно дети 2–4 лет [20, 21].

Причина развития СК связана с мутациями в гене *HRAS*, однако установлено, что у пациентов могут появиться признаки сердечно-очно-лицевого синдрома (CFC — Cardiofaciocutaneous syndrome), относящегося также к RAS-патиям [22, 23].

Впервые Di Rosso и соавт. обратили внимание на орально-моторную апраксию и связанную с этим нутритивную недостаточность у пациентов с СК [24]. Анализ случаев показал изменение графиков роста по типу «маразматического» в постнатальном периоде у большинства пациентов с СК [4, 25, 26]. S. Umans и соавт. описали случай ротоглоточной дисфагии в структуре СК [27]. У части пациентов сопутствующими причинами трофологического дефицита является тяжелое течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [28]. Помимо этого, описана склонность к язвенным поражениям желудка и двенадцатиперстной кишки [29]. Проблемы вскармливания пациентов и необходимости проведения искусственного питания высококалорийными смесями через зонд указаны у Н. Kawame [30]. Синдром дисфагии обычно купируется у детей с СК к 4 годам [9, 31].

Описаны клинические формы СК с патологией сердечно-сосудистой системы, в частности нарушением ритма и экстрасистолой, а также утолщением митральных клапанов, развитием стеноза легочной артерии или гипертрофической кардиомиопатии [32–34]. В связи с этим всем пациентам с СК рекомендовано плановое кардиологическое наблюдение.

Задержка роста у таких пациентов часто связана с дефицитом гормона роста [35]. Отмечено также снижение концентрации кортизола и гипогликемия [36–38].

Замечена повышенная склонность к развитию злокачественных новообразований, преимущественно мышечных тканей, в структуре СК [39]. Так, М. Feingold и соавт. сообщили о ребенке с подтвержденным СК, у которого развилась альвеолярная рабдомиосаркома правой стопы в грудном возрасте [40]. В. Kerr и соавт. не только сообщили о двух детях с СК, в грудном возрасте у которых выявлена забрюшинная эмбриональная рабдомиосаркома, но и связали повышенный риск малигнизации как структурную часть синдрома Костелло [41]. К. W. Gripp и соавт. в 2002 году также описали 5 случаев рабдомиосаркомы преимущественно органов брюшной полости, таза или урогенитальной области у пациентов с СК [42]. По литературным данным, у всех пациентов с СК и вариантами генотипа *p.Gly12Ser* или *p.Gly12Ala* развивались онкологические заболевания [14, 43]. У детей с СК также выявлялись внутригрудная ганглионейробластома, карцинома мочевого пузыря [44–46].

Вопросы пренатальной диагностики не разработаны ввиду редкой частоты встречаемости синдрома, а также отсутствия специфических признаков фетального фенотипа [47, 48].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим собственное 4-летнее наблюдение пациента с синдромом Костелло, типичная картина течения которого помимо умственной отсталости, нарушений психомоторного и физического развития, выраженной белково-энергетической недостаточности и дерматологических проявлений сопровождалась эмбриональной рабдомиосаркомой мочевого пузыря, оперативное лечение которой привело к рецидивирующему пузырно-мочеточниковому рефлюксу.

Пациент М., 2015 года рождения, наблюдался в клинике с января 2019 года по ноябрь 2022 года. Впервые поступил в стационар в возрасте 3 лет 11 месяцев в тяжелом состоянии с жалобами на рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей в связи с выявленным новообразованием малого таза и брюшной полости, сдавливающим левый мочеточник с развитием уретерогидронефроза слева.

Сопутствующим диагнозом был синдром Костелло. Поступил переводом из многопрофильного стационара для стентирования левого мочеточника в рамках предоперационной подготовки.

Анамнез жизни. Ребенок от четвертой беременности, протекавшей без особенностей, вторых родов на 37-й неделе (1 — медицинский аборт, 2 — здоровый доношенный мальчик 3700 г, 53 см, в дальнейшем — здоровый ребенок, 3 — замершая беременность на сроке 8/9 недель). При пренатальных скринингах патологии плода не выявлено. Масса тела при рождении — 4750 г (7-центильный коридор (ц.к.), Z-score — 2,55). Длина при рождении — 54 см (7 ц.к., Z-score — 2,17). Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Родители ребенка здоровы (не имеют хронических соматических или диагностированных наследственных заболеваний), брак неродственный.

В раннем неонатальном периоде диагностированы псевдобульбарный синдром, синдром двигательных нарушений, выявлены множественные малые аномалии развития (килевидная грудная клетка, макроцефалия, широкая переносица, лицо с большим ртом, толстыми губами, складчатость кожи, большой лоб). При объективном осмотре отмечались непропорциональное увеличение кистей и стоп относительно конечностей. Диагностирован перелом правой ключицы, ранняя неонатальная гипогликемия, гепатоспленомегалия. На 2-е сутки жизни выявлена гипербилирубинемия 249 мкмоль/л за счет прямой фракции (238 мкмоль/л), дифференциальный диагноз проводился между мукополисахаридозом и синдромом Сотоса (впоследствии исключены). В возрасте 1 месяца при плановой нейросонографии выявлена тривентрикулодилатация, расширение субарахноидальных пространств, гипогенезия мозолистого тела, гипоплазия червя мозжечка, расширение большой затылочной цистерны.

Грудное вскармливание до 2 месяцев, в связи со слабостью сосательного и глотательного рефлексов переведен на зондовое питание. В динамике выявлены выраженные задержки психомоторного развития, ходит с 2 лет за руку, задержка психоречевого развития. Самостоятельно не садится и не встает.

В связи с подозрением на генетическое заболевание проведено кариотипирование, секвенирование гена *HRAS*. Кариотип 46, XY, выявлена частичная миссенс-мутация *de novo* в кодоне 12с.35G>A (*p.Gly12Ala*) в гетерозиготном состоянии. Таким образом, диагностирован синдром Костелло.

За первый год вырос на 3 см (до 57 см — 1 ц.к., Z-score — -7,87), прибавка массы тела 1,5 кг до 6,25 кг (1 ц.к., Z-score — -3,82). До 1,5 лет по рекомендации врача-диетолога проводилась ночная алиментация через назогастральный зонд.



Рис. 1. Ладони пациента (собственное наблюдение)
Fig. 1. Patient's palms (own observation)

Аллергоанамнез не отягощен. Профилактическая вакцинация до дебюта заболевания по индивидуальному календарю, с опозданием. Перенесенные заболевания: нечастые респираторные инфекции, травм не отмечалось. По поводу основного заболевания у врача-генетика не наблюдаются.

Анамнез заболевания. В возрасте 3 лет 11 месяцев мать самостоятельно заметила уплотнение в нижних отделах живота, в связи с чем бригадой скорой медицинской помощи ребенок доставлен в детский специализированный многопрофильный стационар. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости, почек и мочевыводящих путей 03.01.2018 года обнаружено образование в области малого таза, пиелозктазия слева, расширение мочеточника слева. В связи с этим ребенку выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. По результатам выявлена КТ-картина интрапельвикального объемного образования с возможной инвазией *t. psoas* слева, выраженным объемным воздействием, признаки гидронефроза слева на фоне компрессии левого мочеточника. 05.01.2019 года лабораторно определено повышение концентрации нейронспецифической енолазы (NSE) до

39,8 мкг/л (норма до 18,3 мкг/л). При определении экскреции метаболитов катехоламинов в моче 05.01.2019 года — результаты в пределах референсных значений. 09.01.2019 года с целью дифференциальной диагностики выполнена инцизионная биопсия образования малого таза, аспирационная биопсия костного мозга из 4 точек, трепанобиопсия костного мозга из 2 точек. Патоморфологически установлена эмбриональная рабдомиосаркома мочевого пузыря, в костном мозге патологических изменений не выявлено. Учитывая сдавление левого мочеточника, рекомендовано его стентирование. В январе 2019 года ребенок поступил в хирургическое отделение клиники для стентирования левого мочеточника.

Объективно при поступлении: состояние пациента расценено как тяжелое по основному заболеванию, сознание ясное, интеллект снижен, дружелюбен, идет на контакт охотно. В неврологической картине — без острой очаговой симптоматики, грубая задержка психомоторного и речевого развития, нистагм. Выявлены множественные аномалии развития опорно-двигательного аппарата: деформация грудной клетки и конечностей, гидроцефальная форма черепа. Подкожно-жировой слой резко снижен, мышечная гипотония. Носовое дыхание затруднено. Тоны сердца ритмичные, звучные. Склонность к запорам. Фенотипические изменения ладоней, характерные для пациентов с СК и указанные в литературе, отмечены и у пациента (рис. 1) [14]. Выявлены перианальные папилломы.

При проведении предоперационного дообследования в 2019 году по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) выявлено образование малого таза и брюшной полости, размеры почек соответствовали возрастной норме (правая 73,9×29,1 мм, паренхима 11,7 мм, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена; левая — 81,2×33,7 мм, переднезадний размер лоханки — 28,2×28,3 мм, паренхима — 9 мм), расширение левого мочеточника в верхней трети до 7,2 мм. Показатели NSE от 15.01.2019 года — 369,5 нг/мл. 17.01.2019 года проведено оперативное вмешательство в объеме стентирования левого мочеточника. При проведении контрольного УЗИ: лоханка левой почки 18×18 мм, паренхима 8 мм, левый мочеточник в верхней трети расширен до 7 мм. Для дальнейшего лечения ребенок переведен в урологическое отделение детского онкологического центра для лечения онкологического заболевания.

После проведения 9 курсов таргетной полихимиотерапии 24.02.2019 года ребенку выполнена радикальная операция в объеме: лапаротомия, цистотомия, удаление опухоли мочевого пузыря с резекцией дистальной трети левого мочеточника, уретероцистонеоанастомоз, эпицистостомия;

биопсия подкапсульного образования левой почки, дренирование брюшной полости. В раннем послеоперационном периоде начат курс полихимиотерапии (ПХТ), согласно протоколу CWS-2009. Гистологическое заключение препарата: эмбриональная рабдомиосаркома с признаками созревания, посттерапевтический патоморфоз I степени.

При повторной госпитализации в клинику 11.09.2019 года выполнено удаление внутреннего мочеточникового стента слева. На этом фоне нарушения уродинамики, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей не выявлены.

В период с 17.10.2019 года по 26.11.2019 года проведен курс протонной лучевой терапии на область первоначальной опухоли и послеоперационного ложа опухоли малого таза с отступом на микрораспространение с последующим локальным бустом на область остаточной ткани образования.

По результатам контрольной цистогграфии 07.06.2020 года сохранялся пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) слева III степени, в связи с чем 19.06.2020 года выполнено эндоскопическое лечение ПМР слева (эндоскопическая гелевая пластика левого уретерovesикального соустья). По результатам контрольной цистогграфии выявлен ПМР слева III степени, при контрольном УЗИ почек и мочевого пузыря отмечено уменьшение размеров левой почки с расширением лоханки до 19,60×37,9 мм. В связи с этим 23.03.2021 года проведено повторное эндоскопическое лечение ПМР слева. Симультанно проведено лазерное удаление папиллом периаанальной области (по результатам гистологическо-

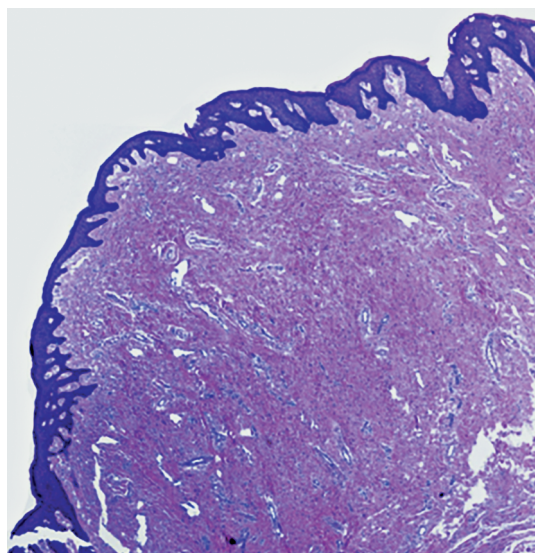
го исследования — кератиновые массы и пласты многослойного плоского эпителия без вакуольной дистрофии, с артификальными изменениями без подлежащей стромы) (рис. 2).

При иммуногистохимическом исследовании на вирусы папилломы человека экспрессии в многослойном плоском эпителии не выявлено. Послеоперационный период протекал без осложнений. При УЗИ-контроле признаков острого нарушения уродинамики не выявлено. 27.10.2021 года выполнена контрольная цистогграфия: выявлено ПМР III степени слева. Повторно выполнено эндоскопическое лечение ПМР слева.

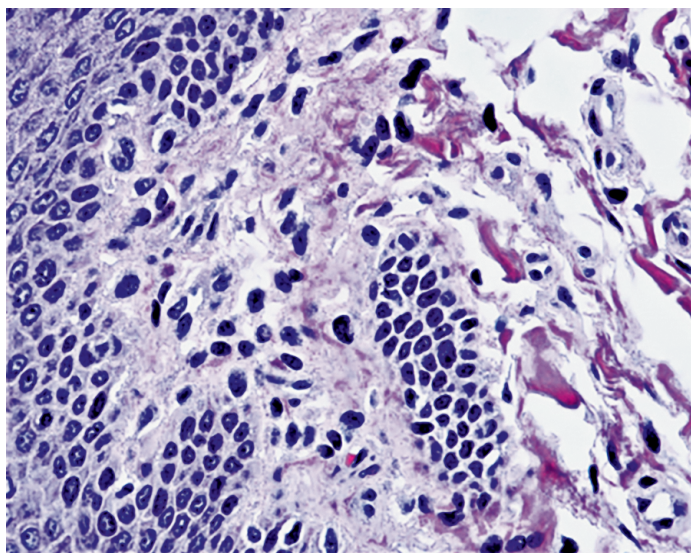
К возрасту 5 лет рост составил 71 см (Z-score — -8,55), масса тела — 7,9 кг (Z-score — -5,63), индекс массы тела — 15,7 (27,4-й перцентиль).

25.11.2021 года выполнено МРТ органов брюшной полости, органов забрюшинного пространства с контрастированием для определения дальнейшей тактики: состояние после оперативного лечения эмбриональной рабдомиосаркомы мочевого пузыря, ПХТ, без значимой динамики, активного накопления контрастного препарата не отмечается. Трактовка изменений в левой почке прежняя. Выявлена деформация мочевого пузыря.

Пациент повторно осмотрен диетологами и педиатрами во время плановой госпитализации в возрасте 7 лет. Масса тела составила 16 кг (1 ц.к.). Объективно также отмечались признаки выраженной белково-энергетической недостаточности (резкое снижение развития слоя подкожно-жировой клетчатки, снижение тургора тканей), множественные аномалии развития, деформации конечностей, дис-



А



Б

Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата кожи: А — увеличение ×40; Б — увеличение ×400. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2: Histologic study of skin biopsy: A — magnification ×40; B — magnification ×400. Hematoxylin and eosin staining

морфические черты лица, изменения ладоней, подошв стоп и пальцев с явлениями гиперкератоза.

За все время госпитализаций по данным контрольных электрокардиографических и эхокардиографических исследований нарушений не выявлено.

При проведении микционной цистографии 01.11.2022 года определялось сохранение ПМР III–IV степени слева, мочевого пузыря округлой формы с ровными контурами. По результатам УЗИ почек и мочевого пузыря отмечается нефросклероз левой почки до 57,1×26,9 мм, истончение паренхимы до 9,3 мм; правая почка нормальных размеров. При проведении динамической реносцинтиграфии (РСГ) на уретральном катетере: морфологическое состояние паренхимы функционирующей правой почки удовлетворительное, левая почка не функционирует. По данным МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства, выполненной в ноябре 2022 года, левая почка уменьшена (27×27×59 мм), представлена мультикистозными структурами, контуры неровные, кортико-медуллярная дифференцировка не прослеживается, лоханка левой почки умеренно расширена, мочеточник имеет неравномерный диаметр, в дистальном отделе парауретерально — в стенке мочеточника прослеживаются множественные мелкокистозные включения диаметром ~1–3 мм. При контрастировании зон активного патологического накопления не отмечается. Визуализируются лимфатические узлы в паранефральной клетчатке слева размерами до 3,5 мм. В забрюшинном пространстве слева, паравerteбрально на уровне Th_{х1}–L₁ сохраняются узловые участки по ходу почечных сосудов слева с четкими контурами, форма и размеры ~22×10×44 мм, которые муфтообразно окутывают почечные сосуды. Данных за рестрикцию диффузии не получено. После введения контрастного вещества зон активного накопления в очагах не отмечается. Мочевой пузырь деформирован в области дна, подтянут влево в проекцию деформированного левого мочеточника, зон патологического контрастирования не отмечается. Правая почка расположена обычно, размерами ~42×42×80 мм, кортикомедуллярная дифференцировка не нарушена. Контур почки четкий. Данных за расширение ЧЛС правой почки не получено. Паранефральная клетчатка не уплотнена. Надпочечники прослеживаются с обеих сторон. Форма и размеры их сохранены. Патологических образований в их структуре не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье приводится редкий случай длительного наблюдения синдрома Костелло в результате частичной миссенс-мутации *de novo* в кодоне 12 с.35G>A (*p.Gly12Ala*). Ведущими фенотипическими проявлениями синдрома были умственная от-

сталость, задержка психомоторного развития, двухфазный характер роста (большие размеры плода для гестационного возраста, сменяющиеся постнатальной редукцией развития), выраженная белково-энергетическая недостаточность с синдромом дисфагии, макроцефалия, развитие новообразований, дисморфические изменения лица, типичные эктодермальные проявления, папилломы. Изучение физического, нейropsychического развития ребенка и их соответствие календарному возрасту позволило отметить выраженную задержку развития.

Фенотип СК *p.G12A* является второй по распространенности миссенс-мутацией, при которой отмечается более высокий уровень злокачественности [12]. В описанном случае у пациента в периоде второго детства развилась эмбриональная рабдомиосаркома мочевого пузыря. Оперативное лечение онкологического заболевания с частичной резекцией левого мочеточника и наложением анастомоза привело к формированию рецидивирующего пузырно-мочеточникового рефлюкса III–IV степени, резистентного к оперативному лечению с последующим нефросклерозом и мультикистозной трансформацией левой почки. Раннее развитие онкологического заболевания может свидетельствовать о степени активности протоонкогена *HRAS*.

Кроме злокачественного образования у пациента выявлены и доброкачественные — папилломы, не связанные с вирусом папилломы человека, что является следствием мутации в протоонкогене *HRAS* [17, 33, 47]. Их особенностями стали периаанальная локализация (более редкая по сравнению с носовыми папилломами) и более позднее проявление — в возрасте 4 лет (ранее встречавшиеся у рождения до 2–3 лет) [8].

Длительное выживание пациента во многом связано с нормализацией питания и восполнением имеющейся белково-энергетической недостаточности. У пациента в раннем возрасте отмечена дисфагия в структуре псевдобульбарного синдрома, которая потребовала не только перевода на искусственное вскармливание, но и применение режима ночной алиментации. При достижении возраста 4–5 лет клиническая картина дисфагии регрессировала, что позволило нормализовать энтеральное питание.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное описание случая 4-летнего наблюдения синдрома Костелло у мальчика с развившейся эмбриональной рабдомиосаркомой мочевого пузыря расширяет представление о необходимости онконастороженности и онкопоиска у детей с диагностированным СК. Отсутствие достоверных критериев пренатальной УЗ-диагностики

определяет трудности в постановке диагноза до рождения ребенка. Устранение белково-энергетической недостаточности, характерной для детей с СК и связанной с патологией не только пищеварительной, но и нервной систем, является важной терапевтической целью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы (№ государственного учета НИОКТР ААА-А-18-118113090077-0 от 30.11.18) «Скрининг нутритивного статуса у детей с соматической, хирургической и неврологической патологией, возможности коррекции». Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информированное согласие. Согласие родителей пациента на публикацию описания пациента не получали. Представленные в статье сведения обезличены, идентифицирующая информация удалена.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that there have no competing interests.

Funding source. The article was written as a result of the research work (No. of the state registration NIOCTR AAA-A-18-118113090077-0 from 30.11.18) "Screening of nutritional status in children with somatic, surgical and neurological pathology, correction possibilities".

Informed consent. The informed consent on publication of patient's data from patient's parents was not received. All the provided information in this article is impersonal, any identifying information has been deleted.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габитова Н.Х., Казакова Ф.М., Хакимова Р.Н. Случай редкого заболевания у новорожденного ребенка. Практическая медицина. 2012; 9(65): 185–7.

2. Karnoub A.E., Weinberg R.A. Ras oncogenes: split personalities. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 2008; 9(7): 517–31. DOI: 10.1038/nrm2438.
3. Dard L., Hubert C., Esteves P. et al. HRAS germline mutations impair LKB1/AMPK signaling and mitochondrial homeostasis in Costello syndrome models. *The Journal of clinical investigation*. 2022; 132(8): e131053. DOI: 10.1172/JCI131053.
4. Васина Т.Н., Зубцова Т.И., Ставцева С.Н. и др. Клиническая диагностика редкого наследственного заболевания — синдрома Костелло. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010; 5: 27–30.
5. Vurallia D., Kosukub C., Taskiranb E. et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in a patient with Costello syndrome: an etiology to consider in hypoglycemia. *Molecular syndromology*. 2020; 11: 207–16. DOI: 10.1159/000510171.
6. Aoki Y., Niihori T., Kawame H. et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nature genetics*. 2005; 37: 1038–40. DOI: 10.1038/ng1641.
7. Харитоновна Н.А., Басаргина М.А., Митиш М.Д. и др. Синдром Костелло в практике неонатолога. Клинический случай. *Медицинский оппонент*. 2021; 4(16): 76–80.
8. Costello J.M. A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata. *Australian paediatric journal*. 1977; 13: 114–8. DOI: 10.1111/j.1440-1754.1977.tb01135.x.
9. Peixoto I.L., Carreno A.M., Prazeres V.M. et al. Syndrome in question. Costello syndrome. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2014; 89(6): 1005–6. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20143062.
10. Hinek A., Teitell M.A., Schoyer L. et al. Myocardial storage of chondroitin sulfate-containing moieties in Costello syndrome patients with severe hypertrophic cardiomyopathy. *American journal of medical genetics*. 2005; 133A(1): 1–12. DOI: 10.1002/ajmg.a.30495.
11. Privitera S., Prody C.A., Callahan J.W. et al. The 67-kDa enzymatically inactive alternatively spliced variant of beta-galactosidase is identical to the elastin/laminin-binding protein. *The Journal of biological chemistry*. 1998; 273(11): 6319–26. DOI: 10.1074/jbc.273.11.6319.
12. Gripp K.W., Morse L.A., Axelrad M. et al. Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *American journal of medical genetics*. 2019; 179(9): 1725–44. DOI: 10.1002/ajmg.a.61270.
13. Gripp K.W., Lin A.E., Nicholson L. et al. Further delineation of the phenotype resulting from BRAF or MEK1 germline mutations helps differentiate cardio-facio-cutaneous syndrome from Costello syn-

- drome. American journal of medical genetics. 2007; 143A: 1472–80. DOI: 10.1002/ajmg.a.31815.
14. Gripp K.W., Hopkins E., Sol-Church K. et al. Phenotypic analysis of individuals with Costello syndrome due to HRAS p.G13C. American journal of medical genetics. 2011; 155A: 706–16. DOI: 10.1002/ajmg.a.33884.
15. McCormick E.M., Hopkins E., Conway L. et al. Assessing genotype-phenotype correlation in Costello syndrome using a severity score. Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics. 2013; 15: 554–7. DOI: 10.1038/gim.2013.6.
16. Kerr B., Delrue M.-A., Sigaudy S. et al. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: HRAS mutation analysis in 43 cases. Journal of medical genetics. 2006; 43: 401–5. DOI: 10.1136/jmg.2005.040352.
17. Martin R.A., Jones K.L. Delineation of the Costello syndrome. American journal of medical genetics. 1991; 41: 346–9. DOI: 10.1002/ajmg.1320410316.
18. Der Kaloustian V.M., Moroz B., McIntosh N. et al. Costello syndrome. American journal of medical genetics. 1991; 41: 69–73. DOI: 10.1002/ajmg.1320410118.
19. Okamoto N., Chiyo H., Imai K. et al. A Japanese patient with the Costello syndrome. Human genetics. 1994; 93: 605–6. DOI: 10.1007/BF00202834.
20. Schwartz D.D., Katzenstein J.M., Highley E.J. et al. Age-related differences in prevalence of autism spectrum disorder symptoms in children and adolescents with Costello syndrome. American journal of medical genetics. 2017; Part A, 173(5): 1294–1300. DOI: 10.1002/ajmg.a.38174.
21. Young O., Perati S., Weiss L.A. et al. Age and ASD symptoms in Costello syndrome. American journal of medical genetics. 2018; Part A, 176(4): 1027–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.38641.
22. Leoni C., Romeo D.M., Pelliccioni M. et al. Musculo-skeletal phenotype of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome: insights on the functional assessment status. Orphanet journal of rare diseases. 2021; 16(1): 43. DOI: 10.1186/s13023-021-01674-y.
23. Qian W., Zhang M., Huang H. et al. Costello syndrome with special cutaneous manifestations and HRAS G12D mutation: A case report and literature review. Molecular genetics & genomic medicine. 2021; 9(6): e1690. DOI: 10.1002/mgg3.1690.
24. Di Rocco M., Gatti R., Gandullia P. et al. Report on two patients with Costello syndrome and sialuria. American journal of medical genetics. 1993; 47(7): 1135–40. DOI: 10.1002/ajmg.1320470737.
25. Gripp K.W., Rauen K.A. Costello syndrome. Gene Reviews. 2020: 1–29.
26. Zampino G., Pantaleoni F., Carta C. et al. Diversity, parental germline origin, and phenotypic spectrum of de novo HRAS missense changes in Costello syndrome. Human mutation. 2007; 28(3): 265–72. DOI: 10.1002/humu.20431.
27. Umans S., Decock P., Fryns J.P. Costello syndrome: the natural history of a true postnatal growth retardation syndrome. Genetic counseling. 1995; 6(2): 121–5.
28. Fryns J.P., Vogels A., Haegeman J. et al. Costello syndrome: a postnatal growth retardation syndrome with distinct phenotype. Genetic counseling. 1994; 5(4): 337–43.
29. Costello J.M. Costello syndrome: update on the original cases and commentary. (Letter). American journal of medical genetics. 1996; 62(2): 199–201. DOI: 10.1002/ajmg.1320620203.
30. Kawame H., Matsui M., Kurosawa K. et al. Further delineation of the behavioral and neurologic features in Costello syndrome. American journal of medical genetics. 2003; 118A(1): 8–14. DOI: 10.1002/ajmg.a.10236.
31. Leoni C., Giorgio V., Onesimo R. et al. Impact of Costello syndrome on growth patterns. Am American journal of medical genetics. 2020; Part A, 182(11): 2797–9. DOI: 10.1002/ajmg.a.61812.
32. Ishida S., Mutsuga M., Fujita T. et al. Surgical techniques for infectious endocarditis of the mitral valve with hypertrophic cardiomyopathy in Costello syndrome. Journal of cardiology cases. 2022; 25(6): 367–9. DOI: 10.1016/j.jccase.2021.12.010.
33. Lin A.E., Rauen K.A., Gripp K.W. et al. Clarification of previously reported Costello syndrome patients. (Letter). American journal of medical genetics. 2008; Part A, 146A(7): 940–3. DOI: 10.1002/ajmg.a.32164.
34. Smith L.P., Podraza J., Proud V.K. Polyhydramnios, fetal overgrowth, and macrocephaly: prenatal ultrasound findings of Costello syndrome. American journal of medical genetics. 2009; Part A, 149A(4): 779–84. DOI: 10.1002/ajmg.a.32778.
35. Torrelo A., Lopez-Avila A., Mediero I.G. et al. Costello syndrome. Journal of the American Academy of Dermatology. 1995; 32(5 Pt 2): 904–7. DOI: 10.1016/0190-9622(95)91559-1.
36. Gripp K.W., Lin A.E. Costello syndrome: a Ras/mitogen activated protein kinase pathway syndrome (rasopathy) resulting from HRAS germline mutations. Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics. 2012; 14(3): 285–92. DOI: 10.1038/gim.0b013e31822dd91f.
37. Leoni C., Flex E. Costello Syndrome: The Challenge of Hypoglycemia and Failure to Thrive. EBioMedicine. 2018; 27: 5–6. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.12.006.
38. Leoni C., Onesimo R., Giorgio V. et al. Understanding growth failure in Costello syndrome: increased res-

- ting energy expenditure. *The Journal of pediatrics*. 2016; 170: 322–4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.11.076.
39. Sánchez-Montenegro C., Vilanova-Sánchez A., Barrena-Delfa S. et al. Costello Syndrome and Umbilical Ligament Rhabdomyosarcoma in Two Pediatric Patients: Case Reports and Review of the Literature. *Case reports in genetics*. 2017; 1587610. DOI: 10.1155/2017/1587610.
 40. Feingold M. Costello syndrome and rhabdomyosarcoma. (Letter). *Journal of medical genetics*. 1999; 36(7): 582–3.
 41. Kerr B., Eden O.B., Dandamudi R. et al. Costello syndrome: two cases with embryonal rhabdomyosarcoma. *Journal of medical genetics*. 1998; 35(12): 1036–9. DOI: 10.1136/jmg.35.12.1036.
 42. Gripp K.W., Scott C.I., Nicholson L. et al. Five additional Costello syndrome patients with rhabdomyosarcoma: proposal for a tumor screening protocol. *American journal of medical genetics*. 2002; 10(1): 80–7. DOI: 10.1002/ajmg.10241.
 43. Menke J., Pauli S., Sigler M. et al. Uniparental trisomy of a mutated HRAS proto-oncogene in embryonal rhabdomyosarcoma of a patient with Costello syndrome. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015; 33(13): e62–5. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.6539.
 44. Moroni I., Bedeschi F., Luksch R. et al. Costello syndrome: a cancer predisposing syndrome? *Clinical dysmorphology*. 2000; 9(4): 265–8. DOI: 10.1097/00019605-200009040-00006.
 45. Franceschini P., Licata D., Di Cara G. et al. Bladder carcinoma in Costello syndrome: report on a patient born to consanguineous parents and review. *American journal of medical genetics*. 1999; 86(2): 174–9.
 46. Gripp K.W., Scott C.I., Nicholson L. et al. Second case of bladder carcinoma in a patient with Costello syndrome. (Letter). *American journal of medical genetics*. 2000; 90(3): 256–9. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(200003)90:3<256::aid-ajmg16>3.0.co;2-d.
 47. Lin A.E., O'Brien B., Demmer L.A. et al. Prenatal features of Costello syndrome: ultrasonographic findings and atrial tachycardia. *Prenatal diagnosis*. 2009; 29(7): 682–90. DOI: 10.1002/pd.2276.
 48. Leoni C., Viscogliosi G., Tartaglia M. et al. Multidisciplinary Management of Costello Syndrome: Current Perspectives. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2022; 15: 1277–96. DOI: 10.2147/JMDH.S291757.
 2. Karnoub A.E., Weinberg R.A. Ras oncogenes: split personalities. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 2008; 9(7): 517–31. DOI: 10.1038/nrm2438.
 3. Dard L., Hubert C., Esteves P. et al. HRAS germline mutations impair LKB1/AMPK signaling and mitochondrial homeostasis in Costello syndrome models. *The Journal of clinical investigation*. 2022; 132(8): e131053. DOI: 10.1172/JCI131053.
 4. Vasina T.N., Zubtsova T.I., Stavtseva S.N. i dr. Klinicheskaya diagnostika redkogo nasledstvennogo zabolovaniya — sindroma Kostello. [Clinical diagnosis of a rare hereditary disease — Costello's syndrome]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2010; 5: 27–30. (In Russian).
 5. Vurallia D., Kosukcub C., Taskiranb E. et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in a patient with Costello syndrome: an etiology to consider in hypoglycemia. *Molecular syndromology*. 2020; 11: 207–16. DOI: 10.1159/000510171.
 6. Aoki Y., Niihori T., Kawame H. et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nature genetics*. 2005; 37: 1038–40. DOI: 10.1038/ng1641.
 7. Kharitonova N.A., Basargina M.A., Mitish M.D. i dr. Sindrom Kostello v praktike neonatologa. Klinicheskii sluchay. [Costello syndrome in the practice of a neonatologist. A clinical case.]. *Meditsinskiy opponent*. 2021; 4(16): 76–80. (in Russian).
 8. Costello J.M. A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata. *Australian paediatric journal*. 1977; 13: 114–8. DOI: 10.1111/j.1440-1754.1977.tb01135.x.
 9. Peixoto I.L., Carreno A.M., Prazeres V.M. et al. Syndrome in question. Costello syndrome. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2014; 89(6): 1005–6. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20143062.
 10. Hinek A., Teitell M.A., Schoyer L., et al. Myocardial storage of chondroitin sulfate-containing moieties in Costello syndrome patients with severe hypertrophic cardiomyopathy. *American journal of medical genetics*. 2005; 133A(1): 1–12. DOI: 10.1002/ajmg.a.30495.
 11. Privitera S., Prody C.A., Callahan J.W. et al. The 67-kDa enzymatically inactive alternatively spliced variant of beta-galactosidase is identical to the elastin/laminin-binding protein. *The Journal of biological chemistry*. 1998; 273(11): 6319–26. DOI: 10.1074/jbc.273.11.6319.
 12. Gripp K.W., Morse L.A., Axelrad M. et al. Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *American journal of medical genetics*. 2019; 179(9): 1725–44. DOI: 10.1002/ajmg.a.61270.
 13. Gripp K.W., Lin A.E., Nicholson L. et al. Further delineation of the phenotype resulting from BRAF or MEK1 germline mutations helps differentiate car-

REFERENCES

1. Gabitova N.Kh., Kazakova F.M., and Khakimova R.N. Sluchay redkogo zabolovaniya u novorozhdenno go rebenka. [The case of rare diseases at the newborn child]. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 9(65): 185–7. (In Russian).

- dio-facio-cutaneous syndrome from Costello syndrome. *American journal of medical genetics*. 2007; 143A: 1472–80. DOI: 10.1002/ajmg.a.31815.
14. Gripp K.W., Hopkins E., Sol-Church K. et al. Phenotypic analysis of individuals with Costello syndrome due to HRAS p.G13C. *American journal of medical genetics*. 2011; 155A: 706–16. DOI: 10.1002/ajmg.a.33884.
15. McCormick E.M., Hopkins E., Conway L. et al. Assessing genotype-phenotype correlation in Costello syndrome using a severity score. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2013; 15: 554–7. DOI: 10.1038/gim.2013.6.
16. Kerr B., Delrue M.-A., Sigaudy S. et al. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: HRAS mutation analysis in 43 cases. *Journal of medical genetics*. 2006; 43: 401–5. DOI: 10.1136/jmg.2005.040352.
17. Martin R.A., Jones K.L. Delineation of the Costello syndrome. *American journal of medical genetics*. 1991; 41: 346–9. DOI: 10.1002/ajmg.1320410316.
18. Der Kaloustian V.M., Moroz B., McIntosh N. et al. Costello syndrome. *American journal of medical genetics*. 1991; 41: 69–73. DOI: 10.1002/ajmg.1320410118.
19. Okamoto N., Chiyo H., Imai K. et al. A Japanese patient with the Costello syndrome. *Human genetics*. 1994; 93: 605–6. DOI: 10.1007/BF00202834.
20. Schwartz D.D., Katzenstein J.M., Highley E.J. et al. Age-related differences in prevalence of autism spectrum disorder symptoms in children and adolescents with Costello syndrome. *American journal of medical genetics*. 2017; Part A, 173(5): 1294–1300. DOI: 10.1002/ajmg.a.38174.
21. Young O., Perati S., Weiss L.A. et al. Age and ASD symptoms in Costello syndrome. *American journal of medical genetics*. 2018; Part A, 176(4): 1027–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.38641.
22. Leoni C., Romeo D.M., Pelliccioni M. et al. Musculo-skeletal phenotype of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome: insights on the functional assessment status. *Orphanet journal of rare diseases*. 2021; 16(1): 43. DOI: 10.1186/s13023-021-01674-y.
23. Qian W., Zhang M., Huang H. et al. Costello syndrome with special cutaneous manifestations and HRAS G12D mutation: A case report and literature review. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2021; 9(6): e1690. DOI: 10.1002/mgg3.1690.
24. Di Rocco M., Gatti R., Gandullia P. et al. Report on two patients with Costello syndrome and sialuria. *American journal of medical genetics*. 1993; 47(7): 1135–40. DOI: 10.1002/ajmg.1320470737.
25. Gripp K.W., Rauen K.A. Costello syndrome. *GeneReviews*. 2020: 1–29.
26. Zampino G., Pantaleoni F., Carta C. et al. Diversity, parental germline origin, and phenotypic spectrum of de novo HRAS missense changes in Costello syndrome. *Human mutation*. 2007; 28(3): 265–72. DOI: 10.1002/humu.20431.
27. Umans S., Decock P., Fryns J.P. Costello syndrome: the natural history of a true postnatal growth retardation syndrome. *Genetic counseling*. 1995; 6(2): 121–5.
28. Fryns J.P., Vogels A., Haegeman J. et al. Costello syndrome: a postnatal growth retardation syndrome with distinct phenotype. *Genetic counseling*. 1994; 5(4): 337–43.
29. Costello J.M. Costello syndrome: update on the original cases and commentary. (Letter). *American journal of medical genetics*. 1996; 62(2): 199–201. DOI: 10.1002/ajmg.1320620203.
30. Kawame H., Matsui M., Kurosawa K. et al. Further delineation of the behavioral and neurologic features in Costello syndrome. *American journal of medical genetics*. 2003; 118A(1): 8–14. DOI: 10.1002/ajmg.a.10236.
31. Leoni C., Giorgio V., Onesimo R. et al. Impact of Costello syndrome on growth patterns. *Am American journal of medical genetics*. 2020; Part A, 182(11): 2797–9. DOI: 10.1002/ajmg.a.61812.
32. Ishida S., Mutsuga M., Fujita T. et al. Surgical techniques for infectious endocarditis of the mitral valve with hypertrophic cardiomyopathy in Costello syndrome. *Journal of cardiology cases*. 2022; 25(6): 367–9. DOI: 10.1016/j.jccase.2021.12.010.
33. Lin A.E., Rauen K.A., Gripp K.W. et al. Clarification of previously reported Costello syndrome patients. (Letter). *American journal of medical genetics*. 2008; Part A, 146A(7): 940–3. DOI: 10.1002/ajmg.a.32164.
34. Smith L.P., Podraza J., Proud V.K. Polyhydramnios, fetal overgrowth, and macrocephaly: prenatal ultrasound findings of Costello syndrome. *American journal of medical genetics*. 2009; Part A, 149A(4): 779–84. DOI: 10.1002/ajmg.a.32778.
35. Torrelo A., Lopez-Avila A., Mediero I.G. et al. Costello syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995; 32(5 Pt 2): 904–7. DOI: 10.1016/0190-9622(95)91559-1.
36. Gripp K.W., Lin A.E. Costello syndrome: a Ras/mitogen activated protein kinase pathway syndrome (rasopathy) resulting from HRAS germline mutations. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2012; 14(3): 285–92. DOI: 10.1038/gim.0b013e31822dd91f.
37. Leoni C., Flex E. Costello Syndrome: The Challenge of Hypoglycemia and Failure to Thrive. *EBioMedicine*. 2018; 27: 5–6. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.12.006.
38. Leoni C., Onesimo R., Giorgio V. et al. Understanding growth failure in Costello syndrome: increased res-

- ting energy expenditure. *The Journal of pediatrics*. 2016; 170: 322–4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.11.076.
39. Sánchez-Montenegro C., Vilanova-Sánchez A., Barrena-Delfa S. et al. Costello Syndrome and Umbilical Ligament Rhabdomyosarcoma in Two Pediatric Patients: Case Reports and Review of the Literature. *Case reports in genetics*. 2017; 1587610. DOI: 10.1155/2017/1587610.
 40. Feingold M. Costello syndrome and rhabdomyosarcoma. (Letter). *Journal of medical genetics*. 1999; 36(7): 582–3.
 41. Kerr B., Eden O.B., Dandamudi R. et al. Costello syndrome: two cases with embryonal rhabdomyosarcoma. *Journal of medical genetics*. 1998; 35(12): 1036–9. DOI: 10.1136/jmg.35.12.1036
 42. Gripp K.W., Scott C.I., Nicholson L. et al. Five additional Costello syndrome patients with rhabdomyosarcoma: proposal for a tumor screening protocol. *American journal of medical genetics*. 2002; 10(1): 80–7. DOI: 10.1002/ajmg.10241.
 43. Menke J., Pauli S., Sigler M. et al. Uniparental trisomy of a mutated HRAS proto-oncogene in embryonal rhabdomyosarcoma of a patient with Costello syndrome. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015; 33(13): e62–5. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.6539.
 44. Moroni I., Bedeschi F., Luksch R. et al. Costello syndrome: a cancer predisposing syndrome? *Clinical dysmorphology*. 2000; 9(4): 265–8. DOI: 10.1097/00019605-200009040-00006.
 45. Franceschini P., Licata D., Di Cara G. et al. Bladder carcinoma in Costello syndrome: report on a patient born to consanguineous parents and review. *American journal of medical genetics*. 1999; 86(2): 174–9.
 46. Gripp K.W., Scott C.I., Nicholson L. et al. Second case of bladder carcinoma in a patient with Costello syndrome. (Letter). *American journal of medical genetics*. 2000; 90(3): 256–9. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(20000131)90:3<256::aid-ajmg16>3.0.co;2-d.
 47. Lin A.E., O'Brien B., Demmer L.A. et al. Prenatal features of Costello syndrome: ultrasonographic findings and atrial tachycardia. *Prenatal diagnosis*. 2009; 29(7): 682–90. DOI: 10.1002/pd.2276.
 48. Leoni C., Viscogliosi G., Tartaglia M. et al. Multidisciplinary Management of Costello Syndrome: Current Perspectives. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2022; 15: 1277–96. DOI: 10.2147/JMDH.S291757.