



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Syndrome de Costello

Protocole national de diagnostic et de soins
pour les maladies rares

Juillet 2012

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
2, avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine
CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en juillet 2012.
© Haute Autorité de Santé – 2012

Sommaire

Liste des abréviations	5
Synthèse à destination des médecins traitants	6
Guide	9
1 Introduction.....	9
2 Objectifs du travail	10
3 Évaluation initiale	11
3.1 Objectifs.....	11
3.2 Professionnels impliqués.....	12
3.3 Circonstances du diagnostic	12
3.4 Confirmation du diagnostic.....	13
3.5 Évaluation de la sévérité et des complications associées	13
3.6 Recherche de déficit en hormone de croissance et de contre- indications au traitement.....	17
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient	17
3.8 Conseil génétique.....	18
4 Prise en charge thérapeutique.....	18
4.1 Objectifs.....	18
4.2 Professionnels impliqués.....	19
4.3 Traitements pharmacologiques	19
4.4 Autres traitements	20
4.5 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	21
5 Suivi	22
5.1 Objectifs.....	22
5.2 Professionnels impliqués.....	22
5.3 Rythme et contenu des consultations (cf. tableau 2)	23
5.4 Examens complémentaires (tableau 3).....	25
Annexe 1. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire	27
Annexe 2. Liste des participants	29

Annexe 3. Coordonnées des centres de référence et de l'association de patients	30
Annexe 4. Références bibliographiques	31

Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CFC	Syndrome cardio-facio-cutané
CMH	Cardiomyopathie hypertrophique
CLAD	Centre de référence anomalies du développement
HAS	Haute Autorité de Santé
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
SC	Syndrome de Costello

Synthèse à destination des médecins traitants

Le syndrome de Costello (OMIM #218040) est un syndrome génétique rare lié à des mutations dominantes de novo du gène *HRAS*.

Il est caractérisé par :

- un syndrome dysmorphique avec des traits grossiers, des anomalies de position des extrémités, un aspect caractéristique des paumes et des plantes ;
- une hypotonie, un retard d'acquisitions posturo-motrices et un déficit intellectuel modéré ;
- un retard de croissance postnatal sévère ;
- une atteinte cardiaque et musculo-squelettique ;
- un risque tumoral accru.

Les papillomes cutanés, caractéristiques du syndrome, sont d'apparition tardive.

Le diagnostic peut être évoqué par le médecin ou le pédiatre traitant avant l'âge de 1 an, chez un enfant présentant des difficultés alimentaires majeures conduisant à une dénutrition sévère pouvant justifier d'une alimentation entérale et contrastant avec des mensurations de naissance normales. Le diagnostic doit être confirmé par une recherche de mutation dans le gène *HRAS* après une évaluation dans un centre de référence.

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire. Elle comporte le traitement de la dénutrition chez le nourrisson, le traitement substitutif d'un éventuel déficit en hormone de croissance, le dépistage et le traitement des complications associées (notamment dermatologiques, cardiaques, tumorales, neurologiques). La rééducation, le soutien psychologique et l'éducation thérapeutique font également partie de cette prise en charge.

Le tableau clinique est évolutif, justifiant une surveillance spécialisée tout au long de la vie.

Le suivi des patients atteints de syndrome de Costello doit se faire annuellement au niveau d'un centre de référence ou de compétences disposant de l'ensemble des spécialités nécessaires à une prise en charge multidisciplinaire.

Le pédiatre ou le médecin traitant assure le suivi habituel en relation avec le Centre de référence ou de compétences anomalies du développement (CLAD).

Le pédiatre ou le médecin traitant a un rôle essentiel dans :

- la surveillance de la croissance et de l'état nutritionnel ;
- la surveillance clinique de l'apparition de tumeurs (palpation abdominale soigneuse) ;
- le dépistage des complications neurologiques, en particulier d'une malformation de Chiari ;
- le soutien psychologique des familles au moment de l'annonce du diagnostic ou de l'apparition de complications sévères.

Informations utiles :

- Site de la Fédération des centres de référence « anomalies du développement et syndromes malformatifs » : <http://www.feclad.org>
- Centres de référence anomalie du développement :
 - Région Île-de-France (Coordonnateur Pr VERLOES) : Département de Génétique, CHU Robert Debré, 37, boulevard Sérurier, 75019 Paris – Tél. : 01 40 03 53 42
 - Région Sud-Ouest (Coordonnateur Pr LACOMBE) : CHU de Bordeaux, Service de Génétique médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux CEDEX – Tél. : 05 57 82 03 63 / 05 56 79 59 52
 - Région Nord de France (Coordonnateur Pr MANOUVRIER) : Hôpital J de Flandre, rue Pierre Decoux, 59037 Lille CEDEX France – Tél. : 03 20 44 49 11
 - Région Ouest : CHU de Rennes - Hôpital Sud -16, boulevard de Bulgarie - BP 90347 - 35203 Rennes CEDEX 2 – Tél. : 02 99 26 67 44
 - Région Sud-PACA (Coordonnateur Pr PHILIP) : Département de Génétique médicale - CHU Timone - Enfants - 7^e étage - 13385 Marseille CEDEX 05 – Tél. : 04 91 38 67 49
 - Région Sud-Languedoc-Roussillon (Coordonnateur Pr SARDA) : Hôpital Arnaud de Villeneuve - Service de Génétique médicale - 371, avenue du Doyen Gaston Giraud - 34295 Montpellier CEDEX 5 – Tél. : 04 67 33 65 64
 - Région Est (Coordonnateur Pr OLIVIER-FAIVRE) : Centre de Génétique - Hôpital d'enfants -10, boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny - BP 77908 - 21079 Dijon CEDEX – Tél. : 03 80 29 53 13

- ▶ Région Centre-Est (Coordonnateurs Pr EDERY, Dr FRANCANNET) : CHU de Lyon - Groupement hospitalier Est (GHE) - Hôpital Femme-Mère-Enfant (HFME) – 59, boulevard Pinel – 69500 Bron – Tél. : 04 27 85 55 73 / 04 27 85 51 41
- Association française du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané : 48, rue Chouiney – 33170 Gradignan France, Tél. : 05 56 89 17 49, Site Internet : afs-costello-cfc.asso.fr

Guide

1 Introduction

Le syndrome de Costello (OMIM #218040) est un syndrome génétique rare lié à des mutations dominantes de novo du gène HRAS. Après la naissance d'un premier enfant atteint, le risque de récurrence pour un autre enfant du couple est faible (environ 2 % lié au risque de mosaïque germinale). Ce syndrome est caractérisé par un syndrome dysmorphique, une hypotonie, une déficience intellectuelle, un retard de croissance postnatal, une atteinte cardiaque et musculo-squelettique et un risque tumoral accru. Il n'existe aucune donnée sur la prévalence exacte. Environ 250 cas ont été rapportés dans la littérature. Au niveau national, l'association compte 17 familles concernées par le syndrome. Depuis sa création en 2000, sept enfants sont décédés.

Le tableau clinique est évolutif :

- le diagnostic peut être suspecté *in utero* sur la présence d'une macrosomie avec macrocéphalie relative dans un contexte d'hydramnios ;
- il est souvent porté au cours des premiers mois devant une hypotonie et des difficultés alimentaires majeures conduisant à un état de dénutrition sévère qui peuvent justifier une alimentation entérale continue, voire une gastrostomie. Un reflux gastro-œsophagien (RGO) est souvent présent ;
- la taille adulte définitive est aux alentours de 140 cm en l'absence de traitement. Un tiers des enfants a un déficit en hormone de croissance (GH). Le traitement substitutif par GH semble avoir un effet bénéfique sur la croissance bien que ces conclusions reposent sur des données de faible niveau de preuve ;
- l'atteinte cardiaque, **présente chez environ un tiers des patients**, se manifeste classiquement par l'association d'une myocardiopathie hypertrophique, le plus souvent asymétrique, et des troubles du rythme supraventriculaire à type de tachycardie atriale chaotique ou multifocale. Il peut également exister une sténose valvulaire pulmonaire, qui est souvent modérée, et exceptionnellement d'autres atteintes des valves cardiaques, voire d'autres cardiopathies congénitales non spécifiques ;
- le risque de tumeurs malignes, qui concerne 17 % des patients, fait toute la gravité du syndrome. Ces tumeurs sont de type

rhabdomyosarcome dans l'enfance ou carcinome vésical chez l'adolescent et l'adulte ;

- la déficience intellectuelle est constante, le plus souvent légère à modérée, rarement sévère. Des complications neurologiques tardives liées à une malformation de Chiari sont fréquentes ;
- des complications orthopédiques sont fréquentes : anomalies de position des mains et des pieds dès la naissance, scoliose ou rétraction du tendon d'Achille justifiant un geste chirurgical. Chez les patients adultes, l'ostéoporose est constante ;
- la myopie peut être sévère et doit être dépistée précocement ;
- l'atteinte cutanée : chez les patients adultes, l'hyperkératose avec hyperhidrose palmoplantaire est parfois très gênante. Les papillomes apparaissent à partir de l'âge de 3 ans, mais parfois seulement au moment de la puberté ; leur traitement est simple ;
- un hypogonadisme responsable d'un retard pubertaire est fréquent ;
- d'autres pathologies peuvent être retrouvées : apnées du sommeil, malformation de Chiari.

Le taux de mortalité est élevé, principalement dû aux complications cardiaques et tumorales.

En dépit d'une littérature abondante pour un syndrome très rare et de l'existence de cohortes significatives de patients, certaines questions restent non résolues dans la littérature :

- l'influence potentielle du traitement substitutif par hormone de croissance sur le développement tumoral et les complications cardiaques ;
- les modalités de surveillance de l'apparition des tumeurs ;
- la stratification du risque d'arythmie chez l'adulte.

2 Objectifs du travail

L'objectif de ce protocole national de soins est de décrire pour les professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du syndrome de Costello.

Ce PNDS est un outil pratique auquel le médecin traitant, en concertation avec le centre de référence, peut se référer, pour la prise en charge du syndrome de Costello, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec la famille du patient et le médecin-conseil.

Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic de syndrome de Costello ?
- Quels sont les diagnostics différentiels ?
- Comment confirmer le diagnostic ?
- Quelles sont les malformations associées et complications du syndrome de Costello et comment les identifier ?
- Quelles sont les modalités de surveillance en particulier des complications cardiaques et tumorales ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la pathologie et sa prise en charge ?

Le PNDS a pour but d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint du syndrome de Costello et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site Internet du centre de référence et de l'Association française du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané.

3 Évaluation initiale

3.1 Objectifs

- détecter la maladie ;
- confirmer le diagnostic ;
- en apprécier la sévérité et identifier les comorbidités ;
- délivrer une information génétique et donner un conseil génétique ;
- préciser la prise en charge thérapeutique.

3.2 Professionnels impliqués

L'évaluation est le plus souvent coordonnée par le généticien clinicien ou le pédiatre du Centre de référence anomalies du développement (CLAD) en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant.

Selon les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes : pédiatres néonatalogistes, cardiologues et cardiopédiatres, gastro-entérologues pédiatres et adultes, neuropédiatres et neurologues adultes, neuroradiologues, radiologues pédiatres, endocrinologues pédiatres et adultes, orthopédistes pédiatres et adultes, dermatologues, oncologues pédiatres et adultes, ophtalmologistes, urologues, médecins de médecine physique et de rééducation, gynécologues-obstétriciens, infirmier(ère)s, masseurs-kinésithérapeutes, psychologues, chirurgiens-dentistes, orthodontistes, audioprothésistes, orthoptistes, assistantes sociales.

3.3 Circonstances du diagnostic

In utero

Devant la découverte d'une macrosomie avec macrocéphalie relative contrastant avec un raccourcissement des fémurs dans un contexte d'hydramnios ou de tachycardie fœtale.

Au cours de la première année de vie

Chez un enfant présentant des difficultés alimentaires majeures à type de troubles de la déglutition et de vomissements pouvant conduire à un état de dénutrition et une macrocéphalie dans un contexte dysmorphique, +/- des malpositions des mains et des pieds, une peau lâche et une atteinte cardiaque, notamment une cardiomyopathie hypertrophique (CMH) et des troubles du rythme.

Chez l'enfant et l'adulte

Devant un tableau de déficience intellectuelle dans un contexte de dysmorphie (macrocéphalie relative, traits grossiers avec joues pleines, nez bulbeux, bouche large avec des lèvres épaisses. Les cheveux sont souvent bouclés). La présence de papillomes cutanés bénins est hautement évocatrice du diagnostic dans ce contexte syndromique.

3.4 Confirmation du diagnostic

La présence d'une mutation dans le gène HRAS suffit à affirmer le diagnostic, son absence à le réfuter.

La recherche de mutation dans le gène HRAS se fait dans un laboratoire spécialisé. Les mutations les plus fréquentes, au même codon, G12S et G12A, donnent un phénotype clinique très homogène et sont retrouvées respectivement dans 90 % et 9 % des cas. Les autres mutations, exceptionnelles, s'accompagnent en général d'un phénotype atténué ou atypique.

En présence d'un tableau clinique très évocateur de syndrome de Costello, l'absence de mutation détectée sur l'ADN extrait des cellules du sang circulant doit amener à évoquer un diagnostic de mosaïque somatique : rechercher la mutation dans d'autres tissus (frottis buccal, fibroblastes cutanés).

Le diagnostic différentiel peut se poser :

- *in utero* avec une macrosomie fœtale liée à un diabète maternel. L'existence d'un raccourcissement du fémur dans un contexte de macrosomie avec hydramnios doit faire évoquer le diagnostic de syndrome de Costello ;
- chez l'enfant jeune avec d'autres syndromes liés à des mutations de gènes codant pour des protéines impliquées dans la voie Ras/MAKPinase (Rasopathies) et en particulier le syndrome cardio-facio-cutané (CFC). Les patients atteints de syndrome CFC peuvent présenter des troubles alimentaires majeurs et des anomalies de position des extrémités identiques au syndrome de Costello, mais ils n'ont pas de susceptibilité à développer des tumeurs malignes.

La prescription de l'examen moléculaire doit se faire après avis d'un CLAD travaillant en collaboration avec un laboratoire de diagnostic référent.

3.5 Évaluation de la sévérité et des complications associées

L'objectif est d'évaluer les complications au moment du diagnostic, pour guider la prise en charge et permettre une orientation vers des spécialistes en cas de complications avérées.

La conduite du bilan est dépendante de l'âge au diagnostic (cf. tableau 1).

Tableau 1 – Examens cliniques et paracliniques à réaliser lors du diagnostic du syndrome de Costello

	Examen clinique	Bilan biologique	Examens paracliniques	Bilan paramédical
Nourrisson	État nutritionnel (examen clinique, poids, taille, périmètre crânien, courbe de croissance) Recherche de déformations des mains et des pieds pouvant justifier d'un traitement kinesithérapique et/ou de la pose d'attelles Examen neurologique Auscultation cardiaque Palpation abdominale	Monitoring de la glycémie chez le nouveau-né	Échographie abdomino-pelvienne ECG Échocardiographie Holter rythmique IRM cérébrale et médullaire	Bilan orthophonique en cas de troubles de la succion/déglutition Prise en charge psychologique de la famille
Enfant	État nutritionnel et croissance, puberté Auscultation cardiaque Examen neurologique Développement psychomoteur Palpation abdominale Examen orthopédique (dont recherche de scoliose) Examen cutané et ano-génital à la recherche de papillome Examen ophtalmologique	Bandelette urinaire (hématurie) à partir de l'âge de 10 ans Bilan hormonal à la recherche d'un déficit en GH ou d'un hypogonadisme	Radiographies du rachis en cas de scoliose ECG Échocardiographie Holter rythmique IRM cérébrale et médullaire	Évaluation psychomotrice Bilan orthophonique Prise en charge psychologique de la famille
Adulte	Prise de la pression artérielle Évaluation de l'état pubertaire Recherche de signes de reflux gastro-œsophagien à l'interrogatoire Examen neurologique complet	Bandelette urinaire (hématurie) Bilan hormonal sexuel	Ostéodensitométrie Cystoscopie en cas d'hématurie ECG Échocardiographie	Entretien psychologique

	Auscultation cardiaque Examen ophtalmologique		Holter rythmique IRM cérébrale et médullaire	
--	--	--	--	--

ECG : électrocardiogramme.

GH : hormone de croissance.

3.6 Recherche de déficit en hormone de croissance et de contre-indications au traitement

Un déficit en hormone de croissance (GHD) doit être recherché devant un ralentissement statural ou des hypoglycémies. Un test de stimulation de l'hormone de croissance est alors réalisé. En cas de déficit avéré, un traitement substitutif est justifié et nécessitera :

- information complète et objective des parents sur le bénéfice incertain et les risques du traitement, en particulier sur les conséquences éventuelles d'un tel traitement sur l'apparition de tumeurs ou de complications cardiaques (absence de données fiables) ;
- imagerie systématique (IRM thoraco-abdominale à la recherche de tumeurs, IRM cérébrale initiale à la recherche d'une anomalie hypothalamo-hypophysaire à l'origine du GHD) ;
- bilan cardiologique.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être faite, dans un environnement préservé, en prenant suffisamment de temps, de préférence en présence des deux parents. Elle peut associer le prescripteur de l'examen moléculaire, un expert de la pathologie si le prescripteur ne l'est pas lui-même et en fonction du contexte, une autre personne de l'équipe (psychologue, conseiller en génétique, infirmier, etc.).

Elle comprend :

- l'explication du diagnostic et des différents résultats biologiques ou paracliniques ;
- l'information sur la maladie, son mode de transmission pour la fratrie actuelle et future (cf. chapitre conseil génétique), ses complications associées, le traitement et ses modalités, ses effets indésirables potentiels ;
- l'information sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et d'un suivi régulier et leur planification.

L'intervention d'un psychologue est recommandée, soit pendant la consultation d'annonce, soit immédiatement après et dans le cadre du suivi.

Une consultation à distance avec le médecin ou un suivi psychologique peuvent être proposés.

Les coordonnées des associations de patients sont remises à la famille : Association française du syndrome de Costello et CFC. afs-costello-cfc.asso.fr

3.8 Conseil génétique

Il peut être évoqué dès l'annonce du diagnostic. Il est cependant préférable qu'une consultation dédiée à la question du conseil génétique, en présence des parents sans l'enfant, soit proposée à distance.

L'absence de la mutation chez les parents permet de confirmer le caractère de novo de la mutation.

Le risque de récurrence lié au risque de mosaïque germinale (1 à 2 %) doit être évoqué et peut justifier la proposition d'un diagnostic prénatal pour les grossesses suivantes.

L'existence de signes atténués du syndrome de Costello chez un parent peut être le signe d'une mosaïque somatique pour la mutation. La mise en évidence de cette mutation somatique a des conséquences sur le conseil génétique (risque de récurrence élevé chez un autre enfant, voisin de 50 %) et la prise en charge du parent porteur de la mosaïque (risque tumoral possible).

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

En l'absence de traitement curatif spécifique du syndrome de Costello, les objectifs thérapeutiques sont :

- lutter contre la dénutrition chez le nourrisson ;
- traiter les complications ;
- organiser la prise en charge éducative.

Le traitement des complications cardiaques (cardiomyopathie hypertrophique, troubles du rythme) et tumorales ne diffère pas de celui des enfants de la population générale et relève d'une prise en charge en milieu spécialisé.

Ne seront traités ici que les aspects spécifiques du syndrome de Costello.

4.2 Professionnels impliqués

Le suivi est le plus souvent coordonné par le généticien clinicien ou le pédiatre du Centre de référence anomalies du développement (CLAD), en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant.

En fonction de l'âge du patient : néonatalogistes, pédiatres, cardiologues et cardiopédiatres, gastro-entérologues pédiatres et adultes, neuropédiatres et neurologues adultes, neuroradiologues, ORL, ophtalmologistes, endocrinologues pédiatres et adultes, orthopédistes pédiatres et adultes, dermatologues, oncologues pédiatres et adultes, urologues, médecins de médecine physique et réadaptation, gynécologues-obstétriciens, infirmier(ère), diététicien(ne), masseur-kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien(ne), orthophoniste, ergothérapeute, éducateur, chirurgien-dentiste, orthodontiste, podologue, assistante sociale.

4.3 Traitements pharmacologiques

- Hormone de croissance (GH) : en cas de déficit avéré en hormone de croissance (selon les critères habituellement retenus, soit obtention de pics de GH inférieurs à 20UI/ml à deux tests, dont l'un couplé), un traitement substitutif par GH est indiqué dans le cadre de l'AMM¹, à la posologie de 0,025 à 0,035 mg/kg/j, avec surveillance une à deux fois par an de l'IGF1, qui doit impérativement rester inférieure à + 2DS pour l'âge.
- En cas d'hypogonadisme, le traitement hormonal substitutif s'impose pour limiter l'ostéoporose.
- Vitamine D chez l'enfant et l'adolescent, puis à l'âge adulte selon les données de l'absorptiométrie.
- Dermatologie :
 - traitement de l'hyperkératose, de la kératodermie palmoplantaire : émoullissants, kératolytiques, dans les formes sévères, prescription d'acitrétine (Soriatane) avec surveillance biologique mensuelle ;
 - traitement de l'hyperhidrose palmoplantaire : antiperspirants ou séances d'ionophorèse (QZLP 001).

¹ Se référer à l'AMM des spécialités à base de somatropine recombinante.

- Traitement antibiotique préventif de l'endocardite oslérienne en cas d'atteinte valvulaire cardiaque (amoxicilline, ampicilline, clindamycine) : en cas d'intervention dentaire, chez les patients à haut risque, uniquement si intervention gingivale ou de la région péri-apicale de la dent, ou perforation de la muqueuse orale. Pour tous les autres gestes à risque, la prophylaxie de l'endocardite n'est pas recommandée.
- Antiarythmiques en fonction du trouble du rythme et de sa nature. Le traitement par bêtabloquant peut être le traitement de choix en présence d'une hypertrophie. L'amiodarone doit être utilisée en tenant compte d'éventuels problèmes thyroïdiens. En cas de résistance ou de contre-indications aux traitements antiarythmiques, le recours à une ablation par radiofréquence doit être privilégié.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (anti-H2, inhibiteurs de pompe à protons) associé aux mesures hygiéno-diététiques.

4.4 Autres traitements

- Nutrition : alimentation entérale continue ou nocturne par sonde naso-gastrique ou gastrostomie en cas de dénutrition sévère, chirurgie du reflux gastro-œsophagien.
- Chirurgie cardiaque : intervention chirurgicale de myomectomie type Morrow en cas de CMH obstructive sous-aortique.
- Orthopédie : attelles précoces pour lutter contre les déformations des extrémités, kinésithérapie, chirurgie en cas de rétraction du tendon d'Achille, traitement de la scoliose (corset, chirurgie).
- Prise en charge des apnées du sommeil.
- Adénotonsillectomie.
- Dermatologie : traitement cryothérapique ou par électrocoagulation des papillomes cutanés, soins de pédicurie.
- Neurologie : en cas de malformations de Chiari symptomatique : décompression de la fosse postérieure, dérivation ventriculo-péritonéale.
- Prise en charge des complications tumorales et cardiaques.
- Prise en charge de la déficience intellectuelle : l'approche doit être globale et pluridisciplinaire : médicale, éducative, sociale et rééducative (orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, etc.). La scolarisation se fait habituellement en milieu spécialisé ou

éventuellement en milieu scolaire ordinaire avec assistant de vie scolaire.

- Soutien psychologique de l'enfant et de sa famille (parents, fratrie). Au sein des nombreux syndromes génétiques associant une déficience intellectuelle et un syndrome malformatif, le syndrome de Costello occupe une place à part du fait du risque vital lié aux complications cardiaques et tumorales et plus généralement de la morbidité globale du syndrome. La mise en place d'un protocole de dépistage de tumeurs tous les trois ou six mois est souvent à l'origine d'une angoisse parentale majeure qui retentit sur la fratrie.
- Soins dentaires : en prévention d'une endocardite infectieuse.

4.5 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soins. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication du patient ayant un syndrome de Costello et de ses proches. L'éducation thérapeutique vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

L'éducation thérapeutique porte en particulier sur les points suivants :

- en cas de cardiomyopathie hypertrophique ou troubles du rythme :
 - connaissance des signes d'alerte : perte de connaissance, palpitations prolongées,
 - surveillance de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle sous traitement médicamenteux,
 - pratique d'une activité sportive adaptée ;
- en cas de traitement par GH : éducation à l'utilisation du stylo injecteur pour les injections sous cutanées quotidiennes.

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant en rester au patient. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches. Les associations favorisent les échanges entre des familles touchées par une même maladie en leur donnant la possibilité de partager en groupe autour d'un même vécu quotidien, mais aussi avec des

médecins et/ou des accompagnants professionnels, psychologues entre autres.

5 Suivi

5.1 Objectifs

Le suivi a pour objectif de :

- surveiller l'état nutritionnel chez le nourrisson ;
- dépister les complications cardiaques, tumorales, neurologiques et orthopédiques.

5.2 Professionnels impliqués

Le suivi est le plus souvent coordonné par le généticien clinicien ou le pédiatre du Centre de référence anomalies du développement (CLAD). L'enfant sera également suivi de façon régulière par un pédiatre ou le médecin traitant, informés des possibles complications intercurrentes.

Selon l'évolution et les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes : pédiatres néonatalogues, cardiologues et cardiopédiatres, gastro-entérologues pédiatres et adultes, neuropédiatres et neurologues adultes, neuroradiologues, radiologues pédiatres, endocrinologues pédiatres et adultes, orthopédistes pédiatres et adultes, dermatologues, oncologues pédiatres et adultes, ophtalmologistes, rhumatologues, urologues, médecins de médecine physique et de rééducation, gynécologues-obstétriciens, infirmier(ère)s, masseurs-kinésithérapeutes, psychologues, chirurgiens-dentistes, orthodontistes, audioprothésistes, orthoptistes, assistantes sociales.

Pour les patients atteints de syndrome de Costello présentant par ailleurs un retard global des acquisitions, différents professionnels interviendront pour favoriser leurs apprentissages : psychomotricien(ne), orthophoniste, éducateur spécialisé, etc.

Par ailleurs, l'enfant sera en général aussi pris en charge par des centres de soins adaptés à ses difficultés globales (centre d'action

médicosociale précoce [CAMSP], services d'éducation spécialisée et de soins à domicile [SESSAD], etc.). Le généticien restera disponible comme interlocuteur privilégié du personnel de ces centres afin d'optimiser la prise en charge apportée à l'enfant.

Le généticien clinique ou pédiatre du CLAD joue un rôle central dans la coordination du suivi. Il doit travailler en étroite relation avec le pédiatre traitant (ou médecin traitant chez l'adulte).

5.3 Rythme et contenu des consultations (cf. tableau 2)

Tableau 2 – Rythme et contenu des consultations de suivi en cas de syndrome de Costello

	De 0 à 2 ans	De 2 à 16-18 ans	Adulte
Systematique	Suivi tous les deux mois chez le pédiatre traitant : - courbe de croissance ; - état nutritionnel ; - palpation abdominale ; - auscultation cardiaque ; - recherche de signes évocateurs d'hypoglycémies (convulsions, malaises).	Suivi habituel par le pédiatre traitant : - calendrier vaccinal ; - croissance ; - signes pubertaires ; - palpation abdominale ; - surveillance du dos.	Suivi par le médecin traitant.
	Une consultation tous les six mois dans un centre de référence (consultations de préférence groupées géographiquement dans un centre de référence) : - généticien/pédiatre ; - cardiologue ;	Une consultation annuelle dans un centre de référence : - généticien/pédiatre ; - orthopédiste ; - neuropédiatre. Consultation de cardiologie tous les deux à trois ans en l'absence de	Consultation annuelle dans un centre de référence : - généticien : examen général, interrogatoire et examen neurologique, recherche de signes évocateurs

	<ul style="list-style-type: none"> - neuropédiatre ; - orthopédiste ; - psychologue. 	<p>pathologie cardiaque avérée justifiant un suivi spécifique. Psychologue.</p>	<p>d'apnées du sommeil ou de malformation de Chiari ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - cardiologue ; - orthopédiste ; - gynécologue pour les femmes (surveillance d'un éventuel traitement substitutif, discussion d'une éventuelle contraception) ; - psychologue. <p>Consultation de cardiologie tous les deux à trois ans en l'absence de pathologie cardiaque avérée justifiant un suivi spécifique.</p>
Selon besoin	Gastro-entérologue, diététicien, ORL, ophtalmologiste.	Endocrinologue pédiatre, ORL, gastro-entérologue, dermatologue, ophtalmologiste.	<p>Dermatologue, neurologue, rhumatologue, ophtalmologiste. En cas de geste chirurgical :</p> <ul style="list-style-type: none"> - consultation d'anesthésie ; - consultation de cardiologie, même en l'absence de pathologie cardiaque.

5.4 Examens complémentaires (tableau 3)

Tableau 3 – Examens complémentaires nécessaires au suivi en cas de syndrome de Costello

	Périodicité / indication
Systématique	
Échocardiographie + ECG	<ul style="list-style-type: none"> - si CMH ou sténose pulmonaire : surveillance rapprochée au cours des deux premières années, puis en fonction de la sévérité de la cardiomyopathie ; - en l'absence de CMH, surveillance tous les deux à trois ans jusqu'à la puberté. À partir de la puberté, surveillance annuelle ; - en cas de troubles du rythme, surveillance régulière à adapter au tableau clinique : ECG, holter rythmique ; - en l'absence de troubles du rythme, ECG annuel ; - en cas d'intervention chirurgicale.
Bilan endocrinien	<p>Recherche d'un déficit en hormone de croissance +/- déficit cortisol en cas d'hypoglycémie ou de retard statural inférieur à - 2DS.</p> <p>Recherche d'hypogonadisme si puberté retardée ou incomplète.</p>
Échographie abdomino-pelvienne	<p>Recherche de tumeur.</p> <p>Tous les quatre mois jusqu'à 10 ans.</p>
Bandelettes urinaires à la recherche d'une hématurie	<p>Recherche de carcinome vésical.</p> <p>Tous les 6 à 12 mois à partir de l'âge de 10 ans.</p>
Ostéodensitométrie	<p>Chez l'adulte à partir de 20 ans, répétée en fonction des résultats de l'examen initial.</p>
Selon besoin	
Radiographies du rachis	<p>En cas de scoliose clinique.</p>
IRM cérébro-médullaire	<ul style="list-style-type: none"> - en cas de signe neurologique anormal, d'augmentation rapide du périmètre crânien chez l'enfant ; - chez l'adulte, devant des signes évoquant un Chiari (reflux gastro-œsophagien, céphalées) ; - avant traitement par hormone de croissance.
Mammographie	<p>En cas d'écoulement mammaire.</p>

Polysomnographie	En cas de ronflements, de dyspnée ou d'apnées.
Cystoscopie	En cas d'hématurie.
IRM thoraco-abdominale	Avant traitement par hormone de croissance.

CMH : cardiomyopathie hypertrophique.

Le dosage des catécholamines urinaires n'est pas recommandé dans le syndrome de Costello.

Annexe 1. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire

1 Méthode d'élaboration du PNDS

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Rédaction du PNDS

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par le centre de référence. Il est composé de professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la maladie (professionnels appartenant aux centres de référence et de compétences, autres professionnels) et de représentants d'associations de patients. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de travail rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture.

Le groupe de lecture est constitué par le centre de référence selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail qui rédige la version finale du PNDS.

Validation par les instances de la HAS

La version finale du PNDS (accompagné de l'argumentaire scientifique) est validée par le Collège de la HAS qui autorise sa diffusion.

Gestion des conflits d'intérêts

Tous les membres du groupe de travail ont rempli une déclaration d'intérêt.

2 Stratégie de recherche documentaire

Bases de données/mots-clés

Recherche documentaire *via* PubMed en utilisant les termes suivants : "*Costello syndrome*" [Mesh] OR "*Costello syndrome*" [Ti] OR "*HRAS mutation*".

Période de recherche : depuis la description du syndrome (pas de limite) – juin2012.

Compte tenu du petit nombre de références (168) et l'absence d'études de grandes séries liées à la rareté du syndrome, il n'a pas été effectué de recherche complémentaire associant plusieurs mots-clés.

Sites Internet

http://www.bbc.co.uk/health/physical_health/conditions/costello1.shtml
!

<http://costellokids.com/> (site du *Costello syndrome support group*)

<http://www.nemours.org/service/medical/genetic/costello.html>

(*Costello Program at the Alfred I. duPont Hospital for Children*) 

<http://dermnetnz.org/systemic/costello.html>

http://costellokids.com/cs_description/VP_CS_trifold_122205b-120606%5B1%5D.pdf

<http://www.costellokids.com/> (*Costello syndrome support group*)

<http://www.costellokids.ch/> (*Costellokids Schweiz, Suisse*)

<http://afs-costello-cfc.asso.fr/> (Association française du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané)

<http://waltersfamily.wordpress.com/micahs-journey/costello-syndrome/>

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Nicole PHILIP, Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs PACA en liaison avec le Dr Valérie LINDECKER-COURNIL, chef de projet au service des bonnes pratiques professionnelles à la Haute Autorité de Santé.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe de de travail

- Dr Frank BOURDEAULT, Oncologue pédiatre, Paris
- Dr Carole COZE, Oncologue pédiatre, Marseille
- Dr Marie-Ange DELRUE, Généticienne, Bordeaux
- Pr Alain FRAISSE, Cardiopédiatre, Marseille
- Pr Didier LACOMBE, Généticien, Bordeaux
- Pr Nicole PHILIP, Généticienne, Marseille
- Dr Sabine SIGAUDY, Généticienne, Marseille

Groupe de lecture

- Mme Séverine BAUDIN-SAUCET (Association syndrome de Costello)
- Dr Patricia BRETONES, Endocrinologue pédiatre, Lyon
- Pr Brigitte CHABROL, Neuropédiatre, Marseille
- Dr Patrick COLLIGNON, Généticien, Toulon
- Dr Alice GOLDENBERG, Généticienne, Rouen
- Dr Sylvie HESSE, Dermatologue, Marseille
- Mme Brigitte JARRET, Psychologue, Marseille
- Pr Jean-Luc JOUVE, Orthopédiste, Marseille
- Dr Serge RYNDZUNSKI, Médecin généraliste, Bordeaux
- Dr Jean-Benoît THAMBO, Cardiopédiatre, Bordeaux
- Pr Annick TOUTAIN, Généticienne, Tours
- L'ensemble des responsables des centres de référence de la FECLAD

Annexe 3. Coordonnées des centres de référence et de l'association de patients

- Site de la Fédération des centres de référence « anomalies du développement et syndromes malformatifs » : <http://www.feclad.org>
- Centres de référence anomalie du développement :
 - ▶ Région Île-de-France (Coordonnateur Pr VERLOES) : Département de Génétique, CHU Robert Debré, 37 boulevard SERURIER, 75019 Paris – Tél. : 01 40 03 53 42
 - ▶ Région Sud-Ouest (Coordonnateur Pr LACOMBE) : CHU de Bordeaux, Service de Génétique médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux CEDEX – Tél. : 05 57 82 03 63 / 05 56 79 59 52
 - ▶ Région Nord de France (Coordonnateur Pr MANOUVRIER) : Hôpital J de Flandre, Rue Pierre Decoux, 59037 Lille CEDEX France – Tél. : 03 20 44 49 11
 - ▶ Région Ouest : CHU de Rennes - Hôpital Sud -16, boulevard de Bulgarie - BP 90347 - 35203 Rennes CEDEX 2 – Tél. : 02 99 26 67 44
 - ▶ Région Sud-PACA (Coordonnateur Pr PHILIP) : Département de Génétique médicale - CHU Timone - Enfants - 7^e étage - 13385 Marseille CEDEX 05 – Tél. : 04 91 38 67 49
 - ▶ Région Sud-Languedoc-Roussillon (Coordonnateur Pr SARDA) : Hôpital Arnaud de Villeneuve - Service de Génétique médicale – 371, avenue du Doyen Gaston Giraud - 34295 Montpellier CEDEX 5 – Tél. : 04 67 33 65 64
 - ▶ Région Est (Coordonnateur Pr OLIVIER-FAIVRE) : Centre de Génétique - Hôpital d'enfants – 10, boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny - BP 77908 - 21079 Dijon CEDEX – Tél. : 03 80 29 53 13
 - ▶ Région Centre-Est (Coordonnateurs Pr EDERY, Dr FRANCANNET) : CHU de Lyon - Groupement hospitalier Est (GHE) - Hôpital Femme-Mère-Enfant (HFME) – 59, boulevard Pinel – 69500 Bron – Tél. : 04 27 85 55 73 / 04 27 85 51 41
- Association française du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané : 48, rue Chouiney – 33170 Gradignan France, tel : 05 56 89 17 49, Site internet : afs-costello-cfc.asso.fr

Annexe 4. Références bibliographiques

1. Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Tanaka Y, Filocamo M, Kato K, Suzuki Y, Kure S, Matsubara Y. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet.* 2005 Oct;37(10):1038-40. Epub 2005 Sep 18.
2. Gripp K, Lin A. Costello syndrome: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=costello>
3. Kerr B, Allanson J, Delrue MA, Gripp KW, Lacombe D, Lin AE, Rauen KA. The diagnosis of Costello syndrome: nomenclature in Ras/MAPK pathway disorders. *Am J Med Genet A.* 2008 May 1;146A(9):1218-20.
4. Gripp KW, Lin AE, Nicholson L, Allen W, Cramer A, Jones KL, Kutz W, Peck D, Rebolledo MA, Wheeler PG, Wilson W, Al-Rahawan MM, Stabley DL, Sol-Church K. Further delineation of the phenotype resulting from BRAF or MEK1 germline mutations helps differentiate cardio-facio-cutaneous syndrome from Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007 Jul 1;143A(13):1472-80.
5. Gripp KW, Stabley DL, Nicholson L, Hoffman JD, Sol-Church K. Somatic mosaicism for an HRAS mutation causes Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 2006 Oct 15;140(20):2163-9.
6. Sol-Church K, Stabley DL, Demmer LA, Agbulos A, Lin AE, Smoot L, Nicholson L, Gripp KW. Male-to-male transmission of Costello syndrome: G12S HRAS germline mutation inherited from a father with somatic mosaicism. *Am J Med Genet A.* 2009 Mar;149A(3):315-21.
7. Smith LP, Podraza J, Proud VK. Polyhydramnios, fetal overgrowth, and macrocephaly: prenatal ultrasound findings of Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009 Feb 15;149A(4):779-84.
8. Lin AE, O'Brien B, Demmer LA, Almeda KK, Blanco CL, Glasow PF, Berul CI, Hamilton R, Micheil Innes A, Lauzon JL, Sol-Church K, Gripp KW. Prenatal features of Costello syndrome:

- ultrasonographic findings and atrial tachycardia. *Prenat Diagn.* 2009 Jul;29(7):682-90.
9. Digilio MC, Sarkozy A, Capolino R, Chiarini Testa MB, Esposito G, de Zorzi A, Cutrera R, Marino B, Dallapiccola B. Costello syndrome: clinical diagnosis in the first year of life. *Eur J Pediatr.* 2008 Jun;167(6):621-8. Epub 2007 Aug 29.
 10. Hennekam RC. Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003 Feb 15;117C(1):42-8.
 11. White SM, Graham JM Jr, Kerr B, Gripp K, Weksberg R, Cytrynbaum C, Reeder JL, Stewart FJ, Edwards M, Wilson M, Bankier A. The adult phenotype in Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005 Jul 15;136(2):128-35. Erratum in: *Am J Med Genet A* 2005 Nov 15;139(1):55.
 12. Rauen KA, Hefner E, Carrillo K, Taylor J, Messier L, Aoki Y, Gripp KW, Matsubara Y, Proud VK, Hammond P, Allanson JE, Delrue MA, Axelrad ME, Lin AE, Doyle DA, Kerr B, Carey JC, McCormick F, Silva AJ, Kieran MW, Hinek A, Nguyen TT, Schoyer L. Molecular aspects, clinical aspects and possible treatment modalities for Costello syndrome: Proceedings from the 1st International Costello Syndrome Research Symposium 2007. *Am J Med Genet A.* 2008 May 1;146A(9):1205-17.
 13. Lin AE, Grossfeld PD, Hamilton RM, Smoot L, Gripp KW, Proud V, Weksberg R, Wheeler P, Picker J, Irons M, Zackai E, Marino B, Scott CI Jr, Nicholson L. Further delineation of cardiac abnormalities in Costello syndrome. *Am J Med Genet.* 2002 Aug 1;111(2):115-29. Review. PubMed PMID: 12210337.
 14. Lin AE, Alexander ME, Colan SD, Kerr B, Rauen KA, Noonan J, Baffa J, Hopkins E, Sol-Church K, Limongelli G, Digilio MC, Marino B, Innes AM, Aoki Y, Silberbach M, Delrue MA, White SM, Hamilton RM, O'Connor W, Grossfeld PD, Smoot LB, Padera RF, Gripp KW. Clinical, pathological, and molecular analyses of cardiovascular abnormalities in Costello syndrome: a Ras/MAPK pathway syndrome. *Am J*

- Med Genet A. 2011 Mar;155A(3):486-507
15. Kerr B, Eden OB, Dandamudi R, Shannon N, Quarrell O, Emmerson A, Ladusans E, Gerrard M, Donnai D. Costello syndrome: two cases with embryonal rhabdomyosarcoma. J Med Genet. 1998 Dec;35(12):1036-9.
16. Sigaudy S, Vittu G, David A, Vigneron J, Lacombe D, Moncla A, Flori E, Philip N. Costello syndrome: report of six patients including one with an embryonal rhabdomyosarcoma. Eur J Pediatr. 2000 Mar;159(3):139-42.
17. Gripp KW, Scott CI Jr, Nicholson L, Figueroa TE. Second case of bladder carcinoma in a patient with Costello syndrome. Am J Med Genet. 2000 Jan 31;90(3):256-9.
18. Axelrad ME, Schwartz DD, Fehlis JE, Hopkins E, Stabley DL, Sol-Church K, Gripp KW. Longitudinal course of cognitive, adaptive, and behavioral characteristics in Costello syndrome. Am J Med Genet A. 2009 Dec;149A(12):2666-72.
19. Delrue MA, Chateil JF, Arveiler B, Lacombe D. Costello syndrome and neurological abnormalities. Am J Med Genet A. 2003 Dec 15;123A(3):301-5.
20. Gripp KW, Hopkins E, Doyle D, Dobyns WB. High incidence of progressive postnatal cerebellar enlargement in Costello syndrome: brain overgrowth associated with HRAS mutations as the likely cause of structural brain and spinal cord abnormalities. Am J Med Genet A. 2010 May;152A(5):1161-8.
21. Della Marca G, Vasta I, Scarano E, Rigante M, De Feo E, Mariotti P, Rubino M, Vollono C, Mennuni GF, Tonali P, Zampino G. Obstructive sleep apnea in Costello syndrome. Am J Med Genet A. 2006 Feb 1;140(3):257-62.
22. Yassir WK, Grottkau BE, Goldberg MJ. Costello syndrome: orthopaedic manifestations and functional health. J Pediatr Orthop. 2003 Jan-Feb;23(1):94-8.
23. Hopkins E, Lin AE, Krepkovich KE, Axelrad ME, Sol-Church K, Stabley DL, Hossain J, Gripp KW. Living with Costello syndrome: quality of life issues in older individuals. Am J

- Med Genet A. 2010 Jan;152A(1):84-90.
24. Alexander S, Ramadan D, Alkhayyat H, Al-Sharkawi I, Backer KC, El-Sabban F, Hussain K. Costello syndrome and hyperinsulinemic hypoglycemia. Am J Med Genet A. 2005 Dec 15;139(3):227-30.
25. Tsutsui M, Sugahara S, Motosuneya T, Wada H, Fukuda I, Umeda E, Kazama T. Anesthetic management of a child with Costello syndrome complicated by congenital absence of the portal vein--a case report. Paediatr Anaesth. 2009 Jul;19(7):714-5.
26. Shukry M, Boucher J, Madduri D, de Armendi AJ. Anesthetic considerations in the child with Costello syndrome: risks of cardiac arrest upon induction of anesthesia. Paediatr Anaesth. 2008 Jun;18(6):567-8.
27. Gripp KW, Kawame H, Viskochil DH, Nicholson L. Elevated catecholamine metabolites in patients with Costello syndrome. Am J Med Genet A. 2004 Jul 1;128A(1):48-51. PubMed PMID: 15211656.
28. Gripp KW, Scott CI Jr, Nicholson L, McDonald-McGinn DM, Ozeran JD, Jones MC, Lin AE, Zackai EH. Five additional Costello syndrome patients with rhabdomyosarcoma: proposal for a tumor screening protocol. Am J Med Genet. 2002 Feb 15;108(1):80-7.
29. Gripp KW. Tumor predisposition in Costello syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2005 Aug 15;137C(1):72-7.
30. DeBaun MR. Screening for cancer in children with Costello syndrome. Am J Med Genet. 2002 Feb 15;108(1):88-90.
31. Bowron A, Scott JG, Brewer C, Weir P. Increased HVA detected on organic acid analysis in a patient with Costello syndrome. J Inher Metab Dis. 2005;28(6):1155-6.
32. Kerr B, Einaudi MA, Clayton P, Gladman G, Eden T, Saunier P, Genevieve D, Philip N. Is growth hormone treatment beneficial or harmful in Costello syndrome? J Med Genet. 2003 Jun;40(6):e74.

HAS

Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr