国医院药学杂志, 2017, 37(7): 639-643.
[7] 王书玲, 侯江红, 张岩, 等. 苇茎汤合麻杏石甘汤加减联合半量激素治疗儿童毒热闭肺证难治性肺炎支原体肺炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(10): 69-74.
[8] 静媛媛, 王大勇, 樊兆明, 等. 甲泼尼龙与地塞米松对全频下降型突发性聋疗效的多中心对照研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 57(7): 536-539.
[9] 朱华东, 刘业成, 赵晓东, 等. 糖皮质激素急诊应用专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(6): 765-772.
[10] 于世寰, 黎艳东, 刘晓民. 甲泼尼龙治疗支气管哮喘重度发作的临床研究[J]. 中国急救医学, 2007, 27(7): 638-639.
[11] 马卉, 任明芬. 肺炎支原体肺炎患儿血清炎性因子及心肌酶的表达水平及意义[J]. 广东医学, 2020, 41(23): 2390-2393.
[12] IZUMIKAWA K, TAKAZONO T. Clinical features, risk factors and treatment of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a review of Japanese literature [J]. J Infect Chemother, 2014, 20(3): 181-185.
[13] FAN H, LU B, YANG D, et al. Distribution and expression of IL-17 and related cytokines in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. Jpn J Infect Dis, 2019, 72(6): 387-393.
[14] 秦文卿, 张慧, 陈刚, 等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿血清炎性细胞因子变化的临床意义及其危险因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(17): 3301-3304.
[15] 黎亮, 谭婷. 地塞米松与泼尼松治疗儿童哮喘急性发作疗效与安全性比较的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(11): 1532-1535.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2021-06-26 修回日期:2021-07-26)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.04.012

· 论著 ·

以难治性房性心动过速为突出表现的新生儿 Costello 综合征 1 例

杨慧,吴业媚,陈丽梅,孙晓洁,江静波(深圳市儿童医院,广东深圳 518038)

[摘要]**目的**:探讨 1 例 Costello 综合征的诊治经验,提高儿科医师对该病的认识。**方法**:回顾性分析 1 例新生儿期起病的 Costello 综合征的临床资料,并复习相关文献。**结果**:早产儿因“呼吸困难、腹胀 42 d”转诊至深圳市儿童医院,以房性心律失常、呼吸机依赖、特殊面容、肌张力低下为主要临床表现。基因检测发现 *HRAS* 基因 c.34G>A(p.G12S),为杂合新生致病性突变,确诊 Costello 综合征。经过地高辛、普罗帕酮、普萘洛尔、索他洛尔等抗心律失常治疗,心律好转,成功撤离呼吸机。但家属因考虑预后不良放弃治疗,出院后 1 天频发房性期前收缩,死于心源性休克。**结论**:对于心律失常患儿,合并喂养困难,特殊面部及皮肤外观,需要尽快完善基因检测明确诊断,并监测心电图及心脏彩超,根据心律情况调整抗心律失常药物治疗方案,心脏受累是其预后的决定因素。

[关键词]Costello 综合征;新生儿;*HRAS* 基因;心律失常
[中图分类号]R722.1 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)04-0043-04

A Case of Newborn Costello Syndrome with Refractory Atrial Tachycardia as Major Manifestation

Yang Hui, Wu Yemei, Chen Limei, Sun Xiaojie, Jiang Jingbo (*Shenzhen Children's Hospital, Guangdong Shenzhen* 518038, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To investigate the diagnostic and treatment experience of a Costello syndrome case, so as to arouse pediatric practitioner's concern of the disease, make early diagnosis, reasonable treatment and improve prognosis. **Methods**: The clinical data of a case of Costello syndrome were retrospectively analyzed and the related literatures were reviewed. **Results**: Atrial arrhythmia, ventilator dependence, special facial and skin appearance were the main clinical manifestations of a prematurity transferred to Shenzhen Children's Hospital due to "dyspnea and abdominal distension for 42 days". A heterozygous novel *de novo* pathogenic variant (c.34gG> A) in *HRAS* was detected by high-throughput sequencing of the whole exome. Then Costello syndrome was diagnosed. Digoxin, propafenone, propranolol, sotalol and other anti-arrhythmic drugs were administrated to control the arrhythmia. The ventricular rate was improved slightly and the ventilator was successfully evacuated. However, due to poor prognosis, family members gave up treatment, and one day after discharge, the patient had frequent atrial premature contractions and died of cardiogenic shock. **Conclusion**: Gene diagnosis, ECG, and cardiac color doppler ultrasound are essential for children with arrhythmia, feeding difficulties, special facial and skin appearance. Antiarrhythmic treatment should be adjusted according to heart rate, and cardio-involvement is the determinant of prognosis.

[**Keywords**]Costello syndrome; newborn; *HRAS*; arrhythmia

基金项目:深圳市科创委基础研究项目,编号 JCYJ20190809173419560。
作者简介:杨慧(1980.01-),女,硕士,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: hui2yang@163.com。
通讯作者:江静波(1981.08-),女,博士,主要从事新生儿心血管系统疾病研究,E-mail: 13929519984@139.com。

Costello 综合征是一种罕见的累及皮肤、骨骼、心血管、神经、内分泌等多个系统的常染色体显性遗传性疾病，很多在婴幼儿及学龄期诊断。本文报道 1 例 Costello 综合征患儿的诊治经验，以提高儿科医师对该病的认识。

1　临床资料

患儿，男，1 个月 15 d，因“呼吸困难伴腹胀 42 d”转诊至深圳市儿童医院。患儿系第 3 胎第 2 产，顺产，出生胎龄 31^{+4} 周，出生体质量 2 200 g。羊水、脐带、胎盘无异常。1 min Apgar 评分 6 分，5 min、10 min Apgar 评分均为 10 分。外院给予呼吸机辅助通气治疗 42 d，反复撤机失败，纠正胎龄 36 周诊断重度支气管肺发育不良，且存在喂养不耐受，呕吐、腹胀、体质量增长欠佳。生后 1 周开始出现间断心率增快，最快达 230 次/分，予胺碘酮、普罗帕酮口服仍有房性心动过速间断发作，且存在喂养困难，转入深圳市儿童医院时喂养奶量为 16 mL/d。患儿父母及姐姐体健，否认家族遗传病史。

入院体格检查：体温 36.7 ℃，机械通气，脉搏 148 次/分，血压 81/51 mm Hg（1 mm Hg = 0.133 kPa），体质量 2 570 g，身长 46 cm，头围 35 cm。神清，反应可，全身皮肤黝黑、弹性可，面色欠红润。特殊面容，大眼，内眦赘皮，唇厚，头发卷曲，颈短，耳位低，耳叶厚，全身浅表淋巴结未及，口唇欠红润，舌体肥大，机械通气，双肺呼吸音对称、音粗，可闻及痰鸣音，未闻及啰音，心音低钝，心律不齐，未及病理性杂音，腹稍胀，质软，未见肠型、蠕动波，未扪及包块，肝右肋下 2 cm，质软缘锐，脾肋下未触及，肠鸣音 3 次/分，双手通贯掌，手指、足趾皮肤松弛，手脚掌深褶纹，四肢肌力减低。患儿皮肤松弛，腕部及掌部褶皱多，头围大，头发卷曲，见图 1。



图 1　患儿外貌特征

实验室检查：多次床边心电图提示房性心动过速，房性早搏，室性逸搏（见图 2）。动态心电图示 24 小时平均心率 162 次/分（52～194 次/分）；频发房性期前收缩，占总心搏 36.5%，可见二联律、三联律和成对、差异传导；房性心动过速频率 147～306 次/分，最长持续时间 35.9 秒。遗传代谢病筛查血串联质谱多种酰基肉碱降低；尿气相色谱质谱无异常；电解质提示低磷，低钠；尿筛查无异常。血常规，大小便常规，脑脊液常规，肝肾功能均正常。肾上腺皮质功能，皮质醇 8.8 μg/dL，促肾上腺皮质激素（ACTH）145.3 pg/mL，17 羟孕酮 4.55 nmol/L；甲状腺功能，促甲状腺激素（TSH）2.1 μIU/mL，甲状腺素（T4）131.9 nmol/L，游离甲状腺素（FT4）14.2 pmol/L。胸片提示肺炎；心脏彩超示心脏结构和血流未见异常，左室舒缩功能正常。头颅超声提示侧脑室扩张，侧脑室前角内径分别为左侧 6.2 mm、右侧 5.5 mm，体部内径分别为左侧 18.5 mm、右侧 18 mm；脑电图示低电压背景，睡眠觉醒周期消失，左侧枕区和右侧额区宽大尖波散发，爆发间隔延长至 12 s（见图 3）。转入我院后立即完善全外显子基因检查，分析到 *HRAS* 基因有 1 个杂合突变，在 34 号核苷酸由鸟嘌呤 G 变为腺嘌呤 A（c.34G>A）的杂合突变，为错义突变，导致第 12 号氨基酸由甘氨酸变为丝氨酸（p.G12S），家系平行测序未检测到父母携带该突变，属患儿自发突变。根据美国医学遗传学与基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics，ACMG）临床突变分类标准与指南，预测 c.34G>A（p.G12S）为致病性突变（PS2 + PS4 + PM1 + PM2 + PM5）。该突变位于突变热点区域，在正常人群数据库中为低频突变，相同位置的突变在文献数据库已有报道但氨基酸变化不同。家系分析 Sanger 结果见图 4。该患儿最终诊断：1. Costello 综合征（OMIM：218040）；2. 心律失常；3. 支气管肺发育不良；4. 早产儿；5. 低出生体质量儿。

2　治疗和转归

入院后予机械辅助通气，静脉营养，逐步增加肠内喂养量。入院心电图显示房性心动过速，心率 190～236 次/分，24 小时动态心电图提示频发房性期前收缩，可见二联律、三联律和成对、差异传导，房性心动过速，予地高辛 0.1 mg/kg，bid，口服。用药第 3 天快速心律失常和心率减缓交替出现，最慢心率 82 次/分，改用普罗帕酮 8 mg，q8h，联合索他洛尔 2.5 mg，q12h，口服。静脉补充肉碱、补镁、补钙，维持血清钾离子在 4.5～5.0 mmol/L。更改用药方案后第 5 天夜间，突然出现心率频繁降至 50 次/分，床边心电图提示心率波动于 54～140 次/分，可见窦性心律、频发房早、短阵房速、室性逸博交替，立即停用普罗帕酮和索他洛尔 1 次，改心律控制方案为小剂量索他洛尔（2～3 h 起效，半衰期 15～20 h）2.5 mg，q12h，普萘洛尔（1.0～1.5 h 起效，半衰期 2～3 h）1.25 mg，q12h，缓慢加量至 q8h，二者间隔>2 h，优先调整普萘洛尔量控制心率在 110～160 次/分。

患儿住院治疗 16 d，仍存在呼吸机依赖，心律失常未完全纠正，仍间断出现房性心动过速。患儿持续存在呕吐，腹胀等喂养困难表现。因患儿家长要求，放弃治疗，出院 1 天后死亡，死亡诊断：心源性休克。

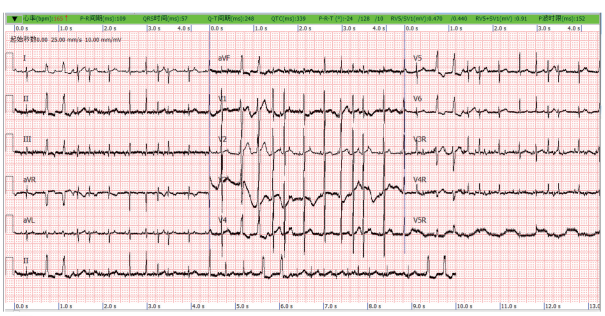


图 2　患儿心电图

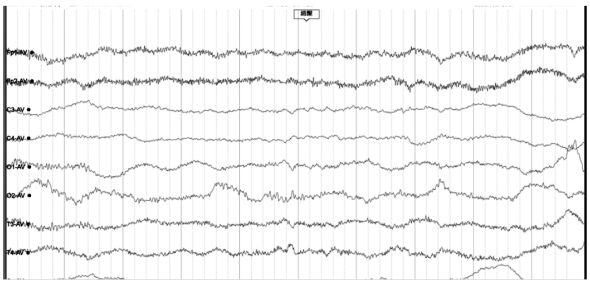
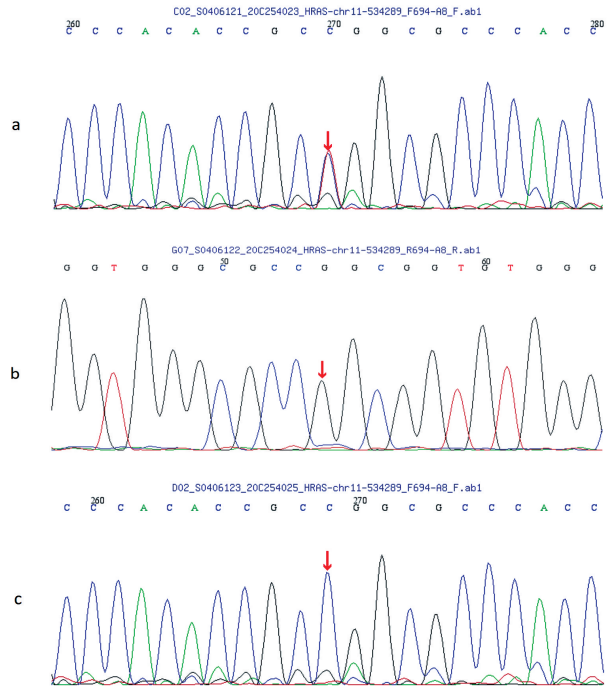


图 3 患儿脑电图



a 为患儿，存在 c.34G>A 杂合突变；b 为患儿父亲，无突变；c 为患儿母亲，无突变

图 4 患儿及其父母基因测序

3 讨论

Costello 综合征是一种罕见的累及皮肤、骨骼、心血管、神经、内分泌等多个系统常染色体显性遗传病，全球发病率约为 1/300 000[1]，致病原因为位于 11p15.5 的 *HRAS* 基因发生突变，呈常染色体显性遗传。*HRAS* 基因负责编码 H-Ras 的蛋白，该蛋白属于 RAS/丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinase，MAPK）信号通路途径的一部分，负责控制基因转录活动、细胞循周期、增殖和凋亡。超过 95%引起 Costello 综合征的 *HRAS* 基因突变为位于外显子 12 号或 13 号的甘氨酸（G）错义突变，G12 和 G13 是该蛋白与 GTP 结合的关键位点，突变导致 RAS/MAPK 通路的异常活化，产生经典表型[2]。

Costello 综合征的特征为发育迟缓、智力低下、松散的皮肤皱褶（手和脚尤其明显）、异常灵活的关节和独特的头面部特征如巨舌、厚下唇、高腭、巨头畸形、前囟增宽、内眦赘皮、脸颊丰满、尖下巴、眼距过宽、小下颌畸形、低位耳、鼻孔前翻、颈蹼、短颈斜视和鸡胸等。该患儿在皮肤及骨骼方面的表现与文献报道的表现一致[3-5]。部分 Costello 综合征患儿在宫内即有症状。常见的表现为羊水过多，胎儿过度生长，大头畸形，胎儿心律失常[6]。有研究利用无创胎儿游离 DNA 测序技术完成了 1 例 Costello 综合征的宫内诊断[7]。

85%的 Costello 综合征患儿存在心血管异常，最常见的心脏损伤是肺动脉狭窄、肥厚性心肌病、心律失常、房间隔室间隔缺损和先天性的二尖瓣畸形。心脏异常可在任何年龄被发现，但通常出现在婴儿期或幼儿期。心脏受累为 Costello 综合征患儿 1 岁内起病和死亡的主要原因[8]。肥厚性心肌病并不都是先天性的，部分是后面发展出来的，这可能与心肌的代谢积累相关，因此常规的心脏超声心动图的监测是非常必要的。肥厚性心肌病的常见症状是呼吸困难、心绞痛、晕厥、心律失常和猝死。室间隔底部的肥厚是最常见的。严重的心肌肥厚和左室流出道梗阻，可能引起呼吸困难和心绞痛以及危及生命的室性心律失常。少数肥厚性心肌病中重度患者多年来出现“重塑”，给人留下左室梗阻消失（或明显减少）的印象。这些个体中只有一小部分被跟踪，而且他们的长期自然史是不完整的，这也认为 Costello 综合征相关的肥厚性心肌病不是一个静止性的疾病[9]。左室流出道梗阻和心力衰竭会是一种迅速的致命性的变化，在 Costello 综合征中，肺动脉瓣狭窄通常是轻度到中度的，很少需要手术或介入导管。为了提高这些患儿的生存质量，可能需要进行医疗干预或手术，以减少梗阻程度，减少心律失常等并发症[10]。

高达 1/3 的 Costello 综合征患者存在室上性心动过速，多表现为非折返性房性心动过速、异位性房性心动过速、多灶性或紊乱性房性心动过速[11-12]，但国内仅有 1 篇报道[5]，应引起临床工作者重视。组织学分析肥大肌细胞组织紊乱和肌细胞的纤维化，这代表了心律失常的解剖基础，在 Costello 综合征中也被证实。心动过速主要发生在婴儿期早期。室上性心动过速，尤其是房性心动过速，在卡洛斯综合征中非常的常见，通常是异位的房性心动过速折返或者是机制不明确的室上性心动过速。除了房性心动过速，也有一些心房颤动、心房扑动、室性心动过速、多灶性室性早搏[13]。进行性严重的肥厚型心肌病和/或严重的多灶性房性心动过速可导致在出生后 2 年内死亡。多灶性房性心动过速和其他房性心动过速可能非常令人担忧，但在积极治疗下通常是自限性的。非折返性房性心动过速通常是自限性的，但在大约 1/4 的患者中可能持续或恶化，可能发生猝死或心脏骤停。然而，目前尚无明确证据表明这些患者猝死是否与原发性心律失常有关。大部分文献报道并未明确记录心律失常治疗，这可能与部分心律失常患儿治疗效果比较理想，抗心律失常治疗并非治疗难点，而且 Costello 综合征患儿的房性心动过速与其他原因导致的房性心动过速治疗并无差异。而部分难治性的 Costello 综合征相关的房性心律失常患儿使用地高辛、普萘洛尔和利尿剂控制心房率，也有采用普萘洛尔、维拉帕米或二异丙吡胺和利尿剂治疗，尽管多种药物联合治疗，但治疗效

果仍不好[14]。针对室性心动过速,可给予利多卡因治疗,但遗憾的是仍有患儿治疗效果差。除了药物治疗,也可采用消融治疗技术。本例患儿治疗时间短,无法判断是否为自限性,但就从抗心律失常的治疗效果看,患儿治疗效果差,房性心动过速可能为进展型,且早期使用地高辛后出现心率下降,不排除病窦综合征或长期快速心律失常抑制正常传导系统导致的快慢综合征。在没有起搏器保护的情况下,中长效抗心律失常药物可能导致心动过缓或尖端扭转型室速可能,如果心功能可耐受,可考虑服用半衰期较短的普罗帕酮为主的 IC 类药物联合小剂量的索他洛尔,注意监测 QTc 时间。肥厚型心肌病是 Costello 综合征患儿预后的决定因素,肥厚型心肌病 50%病例累及左心室,并与流出道阻塞有关,在合并心律失常时应避免使用洋地黄类药物。肥厚型心肌病的进展可以非常迅速,也有一部分患者的肥厚型心肌病自发消退。因此,必须定期随访超声心动图和心电图,及时干预。

喂养困难也是该病较为突出的临床表现。文献[15]报道 Costello 综合征喂养困难在婴幼儿时期表现尤为明显,多数需要鼻饲喂养,主要原因是巨舌和口腔敏感,胃食管反流和吞咽困难可导致体质量不增和呼吸系统并发症,如呛奶和吸入性肺炎。喂养困难的治疗需要多学科团队共同介入,多数患儿在 2~4 岁缓解。Leoni C 等[16]通过间接热量测定发现,Costello 综合征患儿的静息能量消耗增加,提示尽管摄入正常热量,Costello 综合征患儿仍有体格发育落后的风险。

新生儿期发病的 Costello 综合征患儿呼吸窘迫表现非常明显,也是主要的死亡原因之一,且易合并气管软化、支气管肺发育不良,需要机械通气,且难以撤离呼吸机[17]。在神经系统方面,Costello 综合征患儿可存在癫痫或脑电图异常、小脑和脑发育不良、脊髓空洞征。该患儿侧脑室明显扩张,无癫痫发作,但存在严重脑电图异常表现。因病情限制,未完善头颅及脊髓 MRI,后患儿放弃治疗,无法追踪神经系统发育情况。

HRAS 基因属于致癌基因。*HRAS* 基因突变与多种肿瘤的发生密切相关,常见横纹肌肉瘤与神经母细胞瘤,是儿童和成人 Costello 综合征预后的主要影响因素。Costello 综合征新生儿起病的肿瘤尚未见报道。目前,靶向 HRAS 的抑制剂 Tipifarnib 已经进入Ⅱ期临床试验(NCT03496766,NCT02535650)。

综上所述,对于在宫内羊水增多、过度生长、头围增大的新生儿,如果存在面容皮肤异常,房性心律失常或肥厚型心肌病,喂养困难等,要考虑 Costello 综合征,需要注意心肺功能,监测心电图及心脏彩超,同时完善神经系统、内分泌系统的评估。由于 Costello 综合征临床表现多样,确诊需要基因检查。该疾病仅能对症治疗,预后较差。

参考文献:

[1] ABE Y, AOKI Y, KURIYAMA S, et al. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey [J]. Am J Med Gene, 2012, 158(5): 1083-1094.

[2] KERR B, DELRUE M A, SIGAUDY S. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: *HRAS* mutation analysis in 43 cases [J]. J Med Genet, 2006, 43: 401-405.

[3] 秦雯, 徐哲, 林志淼. Costello 综合征 *HRAS* 基因突变研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2020, 49(9): 521-524.

[4] 王爱萍, 杨洋, 张红红. Costello 综合征 1 例报道并文献复习[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(2): 227-229.

[5] 蔡岳鞠, 陶莉, 陈晓文, 等. 新生儿 Costello 综合征一例[J]. 中华新生儿科杂志, 2017, 32(4): 306-306.

[6] LAURA P S, JOHN P. PROUD V K. Polyhydramnios, fetal overgrowth, and macrocephaly: prenatal ultrasound findings of Costello syndrome [J]. Am J Med Genet A, 2009, 149(4): 779-784.

[7] CHIDINMA N, SARA S D, SHIFRA K. De novo *HRAS* gene mutation associated with Costello syndrome identified by non-invasive cell-free fetal DNA screening [J]. Prenatal Diagnosis, 2021, 41(1): 11-14.

[8] GELB B D, ROBERTS A E, TARTAGLIA M. Cardiomyopathies in Noonan syndrome and the other RASopathies [J]. Progress in pediatric cardiology, 2015, 39(1): 13-19.

[9] KAOUTHAR H, RAFIFIK B, IMEN H, et al. Cardiac events in Costello syndrome: one case and a review of the literature [J]. J Saudi Heart Assoc, 2014, 26(2): 105-109.

[10] SIWIK E S, ZAHKA K G, WIESNER G L, et al. Cardiac disease in Costello syndrome [J]. Pediatrics, 1998, 101(4): 706-709.

[11] LEVIN M D, SAITTA S C, GRIPP K W, et al. Nonreentrant atrial tachycardia occurs independently of hypertophic cardiomyopathy in RASopathy patients [J]. Am J Med Gene, 2018, 176(8): 1711-1722.

[12] LIN A E, ALEXANDER M E, COLAN S D, et al. Clinical, pathological, and molecular analyses of cardiovascular abnormalities in Costello syndrome: a Ras/MAPK pathway syndrome [J]. Am J Med Gene, 2011, 155A(3): 486-507.

[13] LAUX D, BAJOLLE F, MALTRET A, et al. Neonatal atrial tachycardia: suggestive clinical sign of Costello syndrome [J]. Arch Pediatr, 2011, 18(10): 1087-1089.

[14] FUKAO T, SAKAI S, SHIMOZAWA N, et al. Life-threatening cardiac involvement throughout life in a case of Costello syndrome [J]. Clinical genetics, 50(4): 244-247.

[15] LO I F M, BREWER C, SHANNON N, et al. Severe neonatal manifestations of Costello syndrome [J]. J Med Gene, 2008, 45(3): 167-171.

[16] LEONI C, ONESIMO R, GIORGIO V, et al. Understanding growth failure in Costello syndrome: increased resting energy expenditure [J]. J Pediatr, 2016, 170: 322-324. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.11.076.

[17] NATALIA G O, CHRISTIN K, AMITHA L A. Respiratory system involvement in Costello syndrome [J]. Am J Med Genet, 2016, 170(7): 1849-1857.

（编辑：杨丹）

（收稿日期：2021-08-12　修回日期：2021-12-01）