

# Renal ve Ürolojik Bulgular Costello Sendromu ile İlişkili midir?

## Is Renal and Urologic Findings Associated with Costello Syndrome?: Case Report

İpek ÖZUNAN AKIL,<sup>a</sup>  
Havva EVRENGÜL,<sup>a</sup>  
Mecnun ÇETİN,<sup>b</sup>  
Can TANELİ<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Pediyatrik Nefroloji BD,  
<sup>b</sup>Pediyatrik Kardiyoloji BD,  
<sup>c</sup>Pediyatrik Üroloji BD,  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Manisa

Geliş Tarihi/Received: 19.06.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 11.04.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Havva EVRENGÜL  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Pediyatrik Nefroloji BD, Manisa,  
TÜRKİYE/TURKEY  
havvaevrengul@hotmail.com

**ÖZET** Costello sendromu, otozomal dominant geçiş gösteren ve çoklu konjenital anomaliler ile seyreden nadir görülen bir sendromdur. RAS-“mitogen-activated protein kinase” yolundaki HRAS mutasyonundan kaynaklanmaktadır. HRAS mutasyonları ökaryotik hücrelerde, hücre proliferasyonu, motilite, apoptozis ve hücre yaşlanmasından sorumludur. Costello sendromunun fenotipik bulguları arasında atipik yüz, geniş ağız, kalın dudak, gevşek, yumuşak deri, el ve ayak tabanında derin çizgiler, kifoskolyoz, servikal kifoz, kalın kıvrıkcık saçlar, nazal fibrom, hiperkeratoz, hiperpigmentasyon, iskelet ve ortopedik problemler vardır. Bu yoldaki disregülasyondan kaynaklanan ve benzer bulguları olan Noonan sendromu ve Kardiyo-fasiya-kutanöz sendrom ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tanı olguların %80-90'ına genetik olarak konulurken, %10'luk bir gruba klinik bulgularla konmaktadır. Bu çalışmada, kaba yüz görünümü, burun kökü basıklığı, kubbe damağı, geniş dudakları, büyük ağız ve hipertrofik kardiyomyopati ile fenotipik olarak Costello sendromu özellikleri gösteren renal ve ürolojik anomalilerin eşlik ettiği bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Multikistik displastik böbrek; üreter tıkanıklığı; Costello sendromu; nefrolitiaz

**ABSTRACT** Costello syndrome is a rare congenital disorder affecting multiple organ systems which is inherited in a autosomal dominant manner. It is a Ras/mitogen activated protein kinase (MAPK) pathway syndrome resulting from HRAS mutations. HRAS mutations are responsible for cell proliferation, motility, apoptosis and cell aging in eukaryotes. The phenotypic characteristics of Costello syndrome are atypical signs of face, wide mouth, thick lips loose, soft skin, deep lines on the hands and soles of the feet, kyphoscoliosis, cervical kyphosis, thick curly hair, nasal fibroma, hyperkeratosis, hyperpigmentation, and also there are skeletal and orthopedic problems. Which is similar to the findings resulting from this path disregulation. Cardio-fascia-cutaneous syndrome and Noonan syndrome and the differential diagnosis should be made. Diagnosis is based on genetic testing in 80-90% of the cases whereas 10% are diagnosed clinically. In this report, a case presented who has got phenotypic characteristics of Costello syndrome with coarse facial appearance, eccentricity root of the nose, the palate dome, large lips, large mouth, and hypertrophic cardiomyopathy with the renal and urological anomaly presented.

**Key Words:** Multicystic dysplastic kidney; ureteral obstruction; Costello syndrome; nephrolithiasis

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2013;22(2):78-82

Costello sendromu, ilk kez 1971 yılında Costello tarafından tanımlanmış, konjenital anomaliler ile seyreden nadir görülen bir sendromdur.<sup>1</sup> Etkilenen bireylerde kadın/erkek oranı hemen hemen eşittir.<sup>2</sup> Sendrom ökaryotik hücrelerde hücre proliferasyonu, motilite, apoptozis ve hücre yaşlanmasından sorumlu RAS-“mitogen-activated protein ki-

nase (MAPK)" yolundaki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır.<sup>3</sup> Costello sendromundan sorumlu ve RAS ailesinin üyelerinden olan HRAS mutasyonları ayrıca, ileri yaşlarda mesane ve akciğer kanseri ile de ilişkilidir.<sup>4</sup> Costello sendromlu olguların bebeklik döneminde polihidroamniyos, fetal distress, iri doğum kilosuna, beslenme problemleri ve hipotoni öyküsü vardır. İlerleyen dönemde motor mental gelişim geriliği, kardiyolojik ve nörolojik bulgular belirginleşmektedir.<sup>5,6</sup>

Bu çalışmada, klinik olarak Costello sendromu tanısı konulan ve bu sendromla birlikteliği daha önce tanımlanmamış olan multistikistik displastik böbrek, üreteropelvik darlık ve nefrolitiazisin eşlik ettiği bir olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Kusma ve huzursuzluk yakınmasıyla getirilen beş yaşındaki erkek hasta, akut dehidratasyon tanısıyla yatırıldı. Fizik muayenede vücut ağırlığı 25 persentil ve boyu 3-10 persentilde, kan basıncı 90/50 mmHg idi. Cilt turgor ve tonusu azalmış, palmar ve plantar bölgelerde hiperkeratotik alanları vardı. Kaba yüz görünümü, burun kökü basıklığı ve kubbe damağı mevcuttu (Resim 1). Kardiyovasküler sistem bakısında mezokardiyak odakta 2/6 sistolik üfürüm tespit edildi. Karın muayenesinde karaciğer kot kavisi altında 3 cm palpabl bulundu. Motor-mental gelişim geriliği dikkat çekmekte idi. Laboratuvar



**RESİM 1:** Olgunun sendromik yüz görünümü.  
(Renkli hali için Bkz. <http://pediatri.turkiyeklinikleri.com/>)

tetkiklerinde, hemogramında hafif lökositoz dışında özellik yoktu (Hb 11,7 g/dL, Bk 14 800 mm<sup>3</sup>, MCV 70,9 fL, Plt 458 000 mm<sup>3</sup>). Hastada hiponatremik, hipokloremik, hipopotasemik dehidratasyon, metabolik alkaloz ve akut böbrek yetmezliği bulguları ve hiperkalsemi mevcuttu (Üre 103 mg/dL, kreatinin 1,4 mg/dL, Na 118 mmol/Lt, K 3,4 mmol/Lt, Cl 65 mmol/Lt, Ca 11,6 mg/dL, P 5,7 mg/dL, arter kan pH 7,58, pO<sub>2</sub> 69,9, pCO<sub>2</sub> 39,3, HCO<sub>3</sub> 36,4). Tam idrar bakısı normaldi. Eş zamanlı alınan idrar kültüründe üreme olmadı. Metabolik alkaloz ayırıcı tanısı açısından değerlendirilen idrar kloru 8 mmol/L olarak düşük saptandı. Hastaya bu bulgularla intravenöz sıvı ve elektrolit tedavisi başlandı. Tedavi sonrası alınan kontrol laboratuvar tetkiklerinde hiperkalsemisi (Ca 11,4 mg/dL) dışında laboratuvar bulguları normal olarak bulundu. Hastanın kardiyolojik incelemesinde, ekokardiyografisinde hipertrofik kardiyomyopati saptandı. Holter elektrokardiyografide ventriküler taşikardi atakları olması üzerine beta-bloker tedavisi başlandı. Dermatolojik değerlendirmesi iktiyozis ile uyumlu bulundu.

Kaba yüz görünümü, kubbe damak, büyük ve geniş dudaklar, hipertrofik kardiyomyopati ve iktiyozis bulguları ile olgu Costello sendromu olarak değerlendirildi.

Karın ultrasonografisi (USG)'nde sağ böbrekte grade 2-3 hidronefroz ve sol böbrekte en büyüğü 13x13 mm multipl sayıda kist saptandı. Sol böbrek sınırları netlikle ayırt edilemedi. Dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi (DMSA)'nde sağ böbrekte kompansatris hipertrofi saptanırken, sol böbrek izlenmedi ve multistikistik displastik böbrek olarak değerlendirildi. Miksiyonsistoüretrografisi normal olarak değerlendirilen olgunun, çekilen dietilenetriamin pentaasetik asit sintigrafisi (DTPA)'nde nonfonksiyone sol böbrek, perfüzyon ve konsantrasyonu normal sınırlarda, pelvikaliksiyel sistemde obstrüktif tip dilatasyon izlenen sağ böbrek olarak rapor edildi. Kontrol USG'de sağ böbrek hidronefroz derecesinde artma (grade 3 hidronefroz, anterior-posterior çap 28 mm) ile birlikte 6 mm boyutunda taş saptandı. Taş etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerinde hiperürükozüri (ürük asit/GFR:0,67) saptandı, ayrıca hastada hipokalsiüri (Ca/Cr<0,01) dikkat çekiyordu. Serum paratiroid

hormon düzeyi ile idrar magnezyum, oksalat, sitrat, sistin atılımı normal olarak değerlendirildi. Hipokalsiüri ve hiperkalsemi birlikteliği olası kalsiyum sensing reseptör inaktive edici mutasyonu olarak yorumlandı. Sol multikistik böbreği olan hastanın hidronefroz derecesinde artma olması üzerine sağ piyeloplasti, sağ piyelolitotomi uygulandı. "X-ray diffraction" yöntemi ile yapılan taş analizi ürik asit taşı olarak raporlandı. Kontrol USG incelemelerinde nefrolitiazis izlenmedi.

## TARTIŞMA

Costello sendromu, multipl konjenital anomaliler ile seyreden, otozomal dominant geçiş gösteren nadir görülen bir sendromdur. Ekstraselüler ortamdaki çeşitli uyarılar, büyüme faktörlerinin tirozin kinaz reseptörüne bağlanması ile RAS-MAPK yolu aktive olmaktadır.<sup>7</sup> Bu yoldaki mutasyonlar sonucu Costello sendromu, Noonan sendromu ve kardiyofasiya-kutanöz sendrom gelişmektedir. Tablo 1'de bu üç sendromun fenotipik bulguları görülmektedir. Costello sendromundan sorumlu gen, RAS ailesinden 11p15.5 kromozomundaki *HRAS* genidir.<sup>8</sup> Costello sendromlu olguların %80-90'ında bu mutasyon gösterilebilir, olguların %10'luk bir kısmında ise klinik bulgularla tanı konulmaktadır.<sup>9</sup> Bu olguya da klinik bulgular ile Costello sendromu tanısı konulmuştur. İlk başvurusu sırasındaki mevcut metabolik alkaloz ve renal yetmezlik bulgularının izlem sırasında tekrarlamaması, idrar klorunun düşük olması ve klora yanıtı metabolik alkaloz tablosu kusmaya sekonder metabolik alkaloz olduğunu, tübülopati olmadığını düşündürmüştür.

Costello sendromlu olguların bebeklik döneminde polihidroamniyos, fetal distress, iri doğum kilosu, beslenme problemleri ve hipotoni öyküsü vardır.<sup>10</sup> İlerleyen dönemde motor mental gelişim geriliği, kardiyolojik ve nörolojik bulgular belirginleşmektedir. Bu olguda da nöromotor gelişimi yaşına göre geri olarak değerlendirilmiş olup, eşlik eden hipertrofik kardiyomyopati saptanmıştı. Noonan ve kardiyofasiya-kutanöz sendromlarında da hipertrofik kardiyomyopati görülmekle birlikte, daha sık olarak saptanan defekt pulmoner stenozdur. Costello sendromunun fenotipik bulguları arasında atipik yüz, geniş ağız, kalın dudak, gevşek,

yumuşak deri, el ve ayak tabanında derin çizgiler, kifoskolyoz, servikal kifoz, kalın kıvrıkcık saçlar, nazal fibrom, hiperkeratoz, hiperpigmentasyon, iskelet ve ortopedik problemler vardır.<sup>11</sup> Geniş ağız, kalın dudaklar, özellikle el ve ayaklardaki gevşek deri bulguları Costello sendromunu Noonan ve kardiyofasiya-kutanöz sendromlarından ayırmada önemlidir.<sup>12</sup> Olgumuzda da geniş ağız, kalın dudaklar, el ve ayak tabanındaki derin çizgiler, kalın kıvrıkcık saçlar ve iktiyoz varlığı Costello sendromunun fenotipik bulgularından kardiyofasiya-kutanöz sendromlarında tanımlanan lenf ödem ve splenomegalinin bu vakada olmaması da Costello sendromu tanısını desteklemektedir.

Costello sendromuna eşlik eden ürolojik bulgular açısından literatüre bakıldığında, karın ağrısı şikâyetiyle yapılan batın USG'de mesane taşı saptanan, motor mental retardasyonu olan 14 yaşındaki kız hastanın fenotipik bulgularıyla Costello sendromu tanısı aldığı ve nefrolitiazise eşlik eden hiperkalsiüri olduğu görüldü.<sup>13</sup> Olgumuzun da nefrolitiazisi vardı ve etiyolojik neden olarak normoürisemik hiperürükozüri saptanmıştı. Hiperürükozüri sebebi olabilecek bir risk faktörü taşıymıyordu, literatüre bakıldığında, Costello sendromuna eşlik eden hiperürükozürinin tanımlanmadığı görüldü. Costello sendromu ile benzer fenotipik bulgulara sahip kardiyofasiya-kutanöz sendromunda da eşlik eden nefrokalsinoz ve renal kisti birlikteliği bildirilmiştir.<sup>14</sup> Hastanın ayrıca, hiperkalsemi ve hipokalsiüri nedeni ile inaktive edici kalsiyum sensing mutasyona sahip olduğu düşünüldü. Kalsiyum sensing reseptörler, başta böbrek ve paratiroid bez olmak üzere birçok dokudan salgılanır. Ekstraselüler kalsiyum düzeyine göre paratiroid hormon salgılanmasına ve böbrek kalsiyum reabsorbsiyonuna etki ederek, serum kalsiyum düzeyinin düzenlenmesinde rol oynarlar. Bu reseptörde gelişen inaktive edici mutasyon sonucunda, hiperkalsemiye rağmen serum paratiroid hormon düzeyi yüksek olup, hiperkalsemi ve hipokalsiüri oluşur.<sup>15</sup> Kalsiyum sensing reseptörlerde gelişen inaktive edici mutasyon sonucunda familial hipokalsiürik hiperkalsemi ve neoanatal primer hiperparatiroidi gelişir. Kalsiyum sensing reseptörlerde parsiyel kayıp ile oluşan heterozigot familial hipokalsiürik hiperkalsemili hastalarda ılımlı hiperkal-

**TABLO 1:** Noonan sendromu, Costello sendromu ve kardiyofasiyo-kutanöz sendromunun genel fenotipik özellikleri.

	<b>Olgu</b>	<b>Costello sendromu</b>	<b>Noonan sendromu</b>	<b>Kardiyofasiyo-kutanöz sendrom</b>
Prevalans		Nadir	1/2000	Nadir
Kraniyofasiyal	Geniş alın Basık burun kökü Geniş dudak Büyük ağız	Geniş alın Makrosefali Düşük göz kapağı Geniş dudak Büyük ağız Basık burun kökü	Yüksek alın Makrosefali Üçgen yüz Düşük göz kapağı Pitozis Mavi iris	Yüksek alın Makrosefali Düşük göz kapağı Pitozis
Kardiyak	Hipertrofik kardiyomiyopati	Pulmoner stenoz Septal defekt Hipertrofik kardiyomiyopati Aritmi Hipertansiyon	Pulmoner stenoz Septal defekt Hipertrofik kardiyomiyopati Aritmi	Pulmoner stenoz Septal defekt Hipertrofik kardiyomiyopati Aritmi
Gastrointestinal		Gastroözofageal reflü	Gastroözofageal reflü Hepatosplenomegali	Gastroözofageal reflü Hepatosplenomegali Konstipasyon
Nörolojik		Hipotoni, nöbet Chiari malformasyonu	Hipotoni, nöbet Malign hipertermi Chiari malformasyonu	Hipotoni, nöbet Chiari malformasyonu
Göz		Oküler hipertelorizm Strabismus Nistagmus Miyopi	Oküler hipertansiyon Strabismus Miyopi	Oküler hipertansiyon Strabismus Miyopi Optik sinir hipoplazisi Katarakt Kortikal körlük
İskelet-kas		Kısa boyun Pektus deformitesi Kifoskolyoz Dirsek ekleminde hareket kısıtlılığı Ulnar deviasyon Geniş distal falanksalar Osteopeni	Pterygium coli Pektus deformitesi	Kısa boyun Pterygium coli Osteopeni
Cilt	Gevşek deri El içi ve ayak tabanı çizgilerinde derinleşme Palmoplantar hiperkeratoz	Gevşek deri El içi ve ayak tabanı çizgilerinde derinleşme Papillomatozis Hiperpigmentasyon Palmoplantar hiperkeratoz	Kafeola lekeler Pigment nevus	Kserozis Ekzema Hemanjiyom Palmoplantar hiperkeratoz
Hematolojik		Seyrek	Kanama diyatezi Lenfödem Şilöz plevral efüzyon	Lenfödem Şilöz plevral efüzyon
Malignensi		Rabdomiyosarkom Transizyonel hücreli kanser Nöroblastom	KML, ALL, Nöroblastom	ALL
Zekâ	Ağır zekâ geriliği	Ağır zekâ geriliği	Orta derece zekâ geriliği	Ağır zekâ geriliği

KML: Kronik miyeloid lösemi; ALL: Akut lenfositik lösemi.

semi, hipokalsiüri ve normal paratiroid hormon düzeyleri vardır. Bu vakanın da serum paratiroid hormon düzeyinin normal olması, kalsiyum sensing reseptördeki olası heterozigot mutasyon ile açıklanabilir. Fenotipik olarak familial hipokalsiürik hiperkalsemi tanısı düşünülen, ancak aile bireylerinin normokalsemik olan vakalarda, de-nova kalsiyum sensing reseptör mutasyonu mevcuttur. Diğer aile bireylerinin serum kalsiyum düzeylerinin normal olması da, olası de-nova kalsiyum sensing reseptör mutasyonunu düşündürmüştür. Bu vakanın izleminde hiperkalsemi ve hipokalsiüri devam etti ve serum paratiroid hormon düzeyinde değişiklik saptanmadı. Piyeloplasti sonrası taş nüksü izlenmemesi nedeni ile, hiperürükozüri ile birlikte üreteropelvik darlığa bağlı oluşan stazın da taş oluşumundan sorumlu olduğu düşünüldü.

Literatürde, Costello sendromuna eşlik eden diğer sistem patolojileri ile ilgili yapılan çalışmalarda, Schuhmacher ve ark., HRAS mutasyonu pozitif farelerde, renin anjiyotensin sistemindeki bozukluktan kaynaklanan sistemik hipertansiyon, artmış vasküler remodeling ve kalp ve böbreklerde fibrozis saptamışlardır. Kaptopril tedavisi ile bu pa-

tolojik bulguların gelişiminin önlendiğini göstermişlerdir.<sup>16</sup>

Costello sendromu tanısı alan olgular genel popülasyona göre benign ve malign tümör görülme açısından artmış riske sahiptir. Rabdomiyosarkom, nöroblastom gibi erken çocukluk döneminde görülen malignansiler ile birlikte erişkin dönemde görülen mesane transizyonel hücreli kanser vakaları bildirilmiştir.<sup>17</sup>

Multikistik displastik böbrek yenidoğan ve çocuklarda sık görülen bir gelişim anomalisidir. Üreteropelvik darlık multikistik displastik böbreğe eşlik edebilir. Aytaç ve ark., bu oranı %15 olarak bildirmişlerdir.<sup>18</sup> Multikistik displastik böbrek ve üreteropelvik darlık, genelde unilateral olmakla birlikte nadiren bilateral olabilir.<sup>19</sup> Bu olguda saptanan multikistik displastik böbrek ve üreteropelvik darlığın Costello sendromu ile birlikteliği literatürde tanımlanmamış olup, sendromun bir parçası veya koincidental olabilir. Klinik bulgularıyla Costello sendromu olarak düşünülen bu olgu, nadir görülmesi ve eşlik eden ürolojik ve renal bulgularının olması nedeni ile sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

- Costello JM. A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata. *Austr Paediatr J* 1977;13(2):114-8.
- Hennekam RCM. Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genetics Part C: Semin Med Genet* 2003;117C(11):42-8.
- Hancock JF. Ras proteins: different signals from different locations. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4(5):373-84.
- Giehl K. Oncogenic Ras in tumour progression and metastasis. *Biol Chem* 2005;386(3): 193-205.
- Axelrad ME, Nicholson L, Stabley DL, Sol-Church K, Gripp KW. Longitudinal assessment of cognitive characteristics in Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143A(24): 3185-93.
- Axelrad ME, Schwartz DD, Katzenstein JM, Hopkins E, Gripp KW. Neurocognitive, adaptive, and behavioral functioning of individuals with Costello syndrome: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157(2):115-22.
- Corbett KD, Alber T. The many faces of Ras: recognition of small GTP-binding proteins. *Trends Biochem Sci* 2001;26(12):710-6.
- Midgley RS, Kerr DJ. Ras as a target in cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 44(2):109-20.
- Gripp KW, Lin AE. Costello syndrome: a Ras/ mitogen activated protein kinase pathway syndrome (rasopathy) resulting from HRAS germline mutations. *Genet Med* 2012;14(3): 285-92.
- Axelrad ME, Nicholson L, Stabley DL, Sol-Church K, Gripp KW. Longitudinal assessment of cognitive characteristics in Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143A(24): 3185-93.
- Yassir WK, Grottkau BE, Goldberg MJ. Costello syndrome: orthopaedic manifestations and functional health. *J Pediatr Orthop* 2003; 23(1):94-8.
- Weiss G, Confino Y, Shemer A, Trau H. Cutaneous manifestations in the cardiofaciocutaneous syndrome, a variant of the classical Noonan syndrome. Report of a case and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18(3):324-7.
- Assadi FK, Scott Cl Jr, McKay CP, Nicholson L, Cafone M, Hopp L, et al. Hypercalciuria and urolithiasis in a case of Costello syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999;13(1):57-9.
- Herman TE, McAlister WH. Gastrointestinal and renal abnormalities in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Pediatr Radiol* 2005;35(2): 202-5.
- Pidasheva S, D'Souza-Li L, Canaff L, Cole DE, Hendy GN. CASRdb: calcium-sensing receptor locus-specific database for mutations causing familial (benign) hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat* 2004;24(2):107-11.
- Schuhmacher AJ, Guerra C, Sauzeau V, Cañamero M, Bustelo XR, Barbacid M. A mouse model for Costello syndrome reveals an Ang II-mediated hypertensive condition. *J Clin Invest* 2008;118(6):2169-79.
- Gripp KW. Tumor predisposition in Costello syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;137C(1):72-7.
- Aytaç B, Sehitöglü I, Vuruskan H. Multicystic dysplastic kidney: four-year evaluation. *Türk Patoloji Derg* 2011;27(3):210-4.
- Kaya H, Aydın G, Çetin M, Mandal T, Babar Y, Tahan V, et al. [Multicystic renal dysplasia and bilateral ureteral obstruction]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1998;18(3):203-7.