

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v70i4.11334>

## Síndrome de Costello, entidad genética poco frecuente con lesiones dermatológicas

### *Costello syndrome, a rare genetic syndrome with dermatological lesions.*

Pablo Alfredo Ojeda Pérez,<sup>1</sup> Guadalupe Maldonado Colín,<sup>2</sup> María del Carmen Chima Galán,<sup>3</sup> Elizabeth Citlalli Ramos López,<sup>4</sup> Juan Carlos Rivas Rodríguez<sup>4</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El síndrome de Costello se caracteriza por lesiones dermatológicas distintivas: pelo rizado, escaso en las sienes, queratosis pilar, papilomas y queratoderma palmoplantar; otros rasgos distintivos descritos son: rasgos faciales toscos, baja estatura, retraso en el neurodesarrollo, afectación multiorgánica y mayor riesgo de neoplasias, predominantemente, rhabdomyosarcoma embrionario en la infancia, cáncer de vejiga en la adolescencia y principios de la vida adulta y neuroblastoma.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 28 años que tenía facies tosca, piel laxa e hiperpigmentada, pliegues palmares y plantares profundos, papiloma en la cara y pelo escaso y rizado. Se procedió al rasurado y biopsia de las lesiones; sin embargo, seis meses después, las lesiones reaparecieron en la misma zona rasurada.

**CONCLUSIONES:** Debe darse atención personalizada y multidisciplinaria, que es fundamental para el pronóstico en la supervivencia y la funcionalidad; se hace hincapié en la detección temprana y el tratamiento de las principales complicaciones descritas en este síndrome.

**PALABRAS CLAVE:** Proteínas activadoras de GTPasa; síndrome de Costello; papiloma.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Costello syndrome is characterized by distinctive dermatological lesions such as curly hair, hair sparse at temples, keratosis pilaris, papillomas and palmoplantar keratoderma; another distinctive feature described are coarse facial features, short stature, delayed neurodevelopment, multi-organ involvement, and an increased risk of neoplasms, predominantly embryonal rhabdomyosarcoma in early childhood, bladder cancer in adolescence and early adult life, and neuroblastoma.

**CLINICAL CASE:** A 28-year-old female patient, who exhibited coarse facies, loose and hyperpigmented skin, deep palmar and plantar creases, papilloma on the face, and sparse, curly hair. Shaving and biopsy of the lesions were performed; however, six months later, the lesions reappeared in the same shaved area.

**CONCLUSIONS:** A personalized and multidisciplinary approach is essential for prognosis, survival, and functionality in this syndrome, emphasizing early detection and management of the major complications associated with it.

**KEYWORDS:** GTPase activating proteins; Costello syndrome; Papilloma.

<sup>1</sup> Residente de tercer grado de Pediatría.

<sup>2</sup> Médico especialista en Dermatología pediátrica, servicio de Dermatología.

<sup>3</sup> Médico especialista en Genética médica, servicio de Genética médica.

<sup>4</sup> Residente de primer grado de Dermatología, servicio de Dermatología.

<sup>4</sup> Residente de segundo grado de Pediatría, servicio de Dermatología.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

#### ORCID

<https://orcid.org/0000-0003-1229-255X>

**Recibido:** octubre 2023

**Aceptado:** febrero 2025

#### Correspondencia

Pablo Alfredo Ojeda Pérez  
alfred.jpr@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Ojeda-Pérez PA, Maldonado-Colín G, Chima-Galán MC, Ramos-López EC, Rivas-Rodríguez JC. Síndrome de Costello, entidad genética poco frecuente con lesiones dermatológicas. Dermatol Rev Mex 2026; 70 (4): 585-590.

## ANTECEDENTES

El síndrome de Costello, reportado con poca frecuencia en la bibliografía, se distingue por lesiones dermatológicas particulares: fascies tosca, talla baja, retraso en el neurodesarrollo, afecciones multiorgánicas,<sup>1</sup> así como mayor riesgo de neoplasias, de manera predominante rhabdomyosarcoma embrionario en la infancia, cáncer vesical en la adolescencia y neuroblastoma en adultos jóvenes.<sup>2</sup>

La primera descripción la hizo Costello en 1977: dos niños con un síndrome que se caracterizaba por estatura baja, piel redundante en el cuello, palmas y plantas, cabello rizado, papilomas alrededor de la boca y las narinas y retraso mental. Der Kaloustian y su grupo (1991) informaron el caso de un niño con aspecto facial envejecido, pliegues epicánticos, puente nasal grande y deprimido y lóbulos de las orejas grandes. Tenía lesiones verrugosas alrededor del ano, la boca y las narinas.<sup>1</sup> Los tres casos negaron antecedentes de consanguinidad.

El síndrome de Costello (OMIM# 218040) forma parte de las RASopatías, que son un grupo de síndromes genéticos con características fenotípicas superpuestas y causadas por mutaciones germinales en genes que codifican los componentes de la vía de señalización Ras-Raf-MEK-ERK.<sup>3</sup>

El síndrome de Costello afecta múltiples órganos (**Cuadro 1**);<sup>2</sup> es causado por variantes patogénicas del homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata Harvey (*Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog*, HRAS) [11p15.5], un proto-oncogén que codifica una GTPasa, que participa como reguladora en la transducción de señales y tiene efectos críticos en la proliferación, crecimiento y supervivencia celular.<sup>4</sup> La mutación ocurre en la línea germinal en más del 90% de los pacientes con síndrome de Costello. La sustitución p.Gly12Ser se ha identificado en aproximadamente el 80% de los pacientes con

la manifestación clásica y los pacientes con la mutación p.Gly12Ala tienen mayor riesgo de malignidad.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 28 años, originaria y residente de Guerrero, México, quien acudió a valoración dermatológica por la aparición de verrugas faciales de un año de evolución que habían ido aumentando en tamaño y cantidad de manera progresiva.

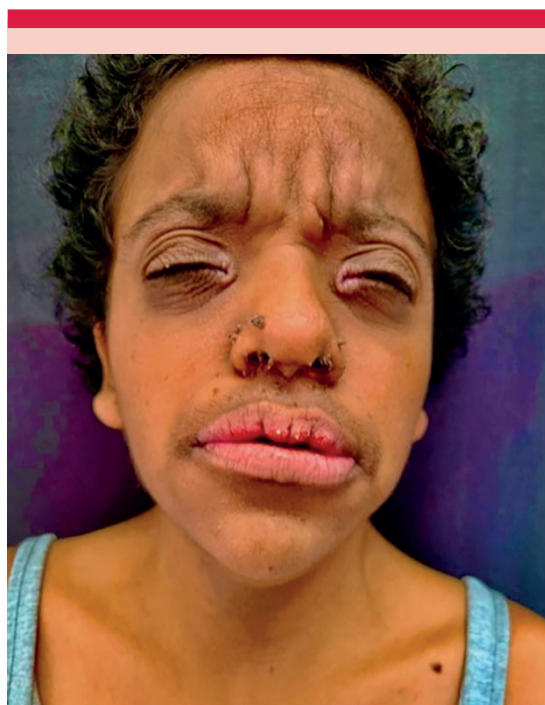
Como antecedentes de importancia la madre refirió que tenía 32 años al momento de su embarazo, que cursó con preeclampsia sin criterios de severidad; la paciente nació a las 36 semanas de gestación, negó asfixia perinatal. El padre tenía 34 años al momento de la concepción, se refirió sano; hermanos aparentemente sanos. Durante la infancia se le hicieron múltiples valoraciones por síndrome ictiosiforme, síndrome dismórfico, retraso en el neurodesarrollo, escasa ganancia ponderal y talla baja.

A la exploración física se obtuvieron los siguientes datos: peso 39 kg, talla 138 cm (**Figuras 1, 2 y 3**). Tenía el cráneo normocefalico, cabello escaso y rizado, pabellones auriculares con implantación adecuada, fascies tosca, asimetría facial, frente amplia, cejas escasas, hipertelorismo, fisuras palpebrales cortas, hiperqueratosis en bordes palpebrales inferiores, nariz recta con punta ancha, con lesiones verrugosas sobre la punta y alas nasales, labios gruesos, mentón triangular; se observó hiperpigmentación periorbitaria y perioral.

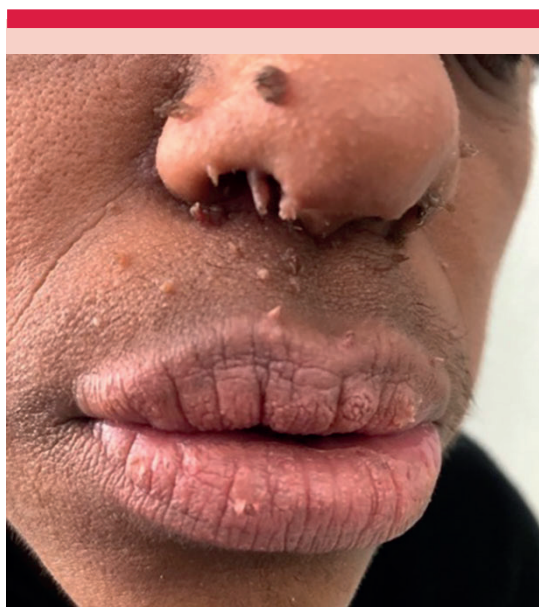
Se rasuraron las lesiones y el estudio histopatológico reportó una papilomatosis con acantosis e hiperqueratosis, con columnas de paraqueratosis que asentaban sobre los extremos puntiagudos de la papilomatosis, hallazgos compatibles con el diagnóstico de verrugas filiformes. Se estableció el diagnóstico de probable síndrome

**Cuadro 1.** Manifestaciones clínicas por aparatos y sistemas<sup>8</sup>

| Sistema afectado    | Hallazgos clínicos                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cardíaco            | Cardiomiopatía hipertrófica, estenosis pulmonar, taquicardia supraventricular                                                                                                                                                                          |
| Neurológico         | Malformación chiari tipo I, hidrocefalia,iringomielia<br><i>Oculares:</i> distrofia retiniana, queratocono<br><i>Neurocognitivo:</i> discapacidad intelectual variable, retraso variable en el neurodesarrollo (100%), dificultad para la alimentación |
| Metabólico          | Hipoglucemia, deficiencia de la hormona de crecimiento, hiperinsulinismo, hipotiroidismo                                                                                                                                                               |
| Músculo-esquelético | Hipotonía difusa, hiperlaxitud, sarcopenia, desviación ulnar de las muñecas y los dedos, <i>pectus carinatum</i>                                                                                                                                       |
| Oncológico          | Mayor riesgo de carcinoma de células transicionales de vejiga, rabdomiosarcoma y neuroblastoma                                                                                                                                                         |



**Figura 1.** Dermatitis localizada a la cabeza, caracterizada por placas liquenificadas que afectan los párpados. El dorso y las alas nasales con múltiples verrugosidades filiformes del color de la piel, además de dismorfias faciales y pelo escaso y lanoso.



**Figura 2.** Dermatitis localizada a la cara, que afecta las alas nasales, los párpados y los labios, caracterizada por múltiples verrugosidades filiformes que van de 5 a 8 mm, de superficie anfractuosa, bordes bien definidos.



**Figura 3.** Dermatitis localizada en el dorso de ambas manos, caracterizada por pliegues redundantes y engrosados de manera más evidente en los nudillos.

de Costello. Al seguimiento a los seis meses, la madre refirió que las lesiones reaparecieron en el sitio del rasurado.

Se solicitó valoración por los servicios de genética médica y cardiología.

## DISCUSIÓN

Se describe un caso de síndrome de Costello, enfermedad genética poco frecuente, con una prevalencia estimada de 1:380,000<sup>2</sup> a 1:1,230,000.<sup>5</sup> Actualmente hay alrededor de 300 casos descritos (Orphanet, mayo de 2011).<sup>6</sup>

Al momento de la valoración por el dermatólogo se observaron las manifestaciones clásicas descritas en el síndrome de Costello. En un estudio efectuado con una muestra de 46 participantes con síndrome de Costello se encontraron las siguientes alteraciones cutáneas: cabello rizado (95.7%), cabello escaso en las sienes (30.4%), queratosis pilaris (32.6%), queratodermia palmoplantar (76%) y papilomas (71.7%); de éstos, el 41% fueron de localización perinasal, en promedio medían 3 a 4 mm y de morfología filiforme, verrucosa y pedunculada.<sup>7</sup>

El diagnóstico se establece mediante los hallazgos clínicos y se confirma con el análisis genético molecular del gen HRAS, que también es útil para establecer el diagnóstico de otras rasopatías, por ello se solicita la valoración por genética médica. Se han descrito algunas correlaciones genotipo-fenotipo que implican en una expresión clínica variable y con mayor riesgo de adquirir neoplasias.<sup>2</sup> De ser posible, debe obtenerse un estudio genético para hacer el diagnóstico diferencial entre las RASopatías, porque suelen tener características clínicas que se solapan y particularidades que repercuten en el pronóstico. **Cuadro 2.**<sup>8</sup>

Las mutaciones en mosaico en HRAS expresan una variabilidad de fenotipos, que van desde rasgos dermatológicos leves, como el nevo queratinocito epidérmico, el sebáceo y el de pelo lanoso, hasta manifestaciones graves del síndrome de Costello.<sup>3</sup>

La esperanza de vida en los pacientes con este síndrome ha aumentado en la última década debido al mayor conocimiento de la enfermedad y de sus comorbilidades, aunque todavía no se han efectuado estudios para determinar la esperanza de vida en estos pacientes.<sup>2</sup>

Se solicita valoración inicial por el cardiólogo porque la principal causa de muerte en pacientes con este síndrome son las cardiomiopatías, pre-

**Cuadro 2.** Diagnóstico diferencial del síndrome de Costello<sup>2</sup>

| Síndrome                                                                   | Diferencias con el síndrome de Costello                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Síndrome de Noonan                                                         | Rasgos faciales menos toscos, problemas para alimentación de menor severidad, menor incidencia de retraso en el neurodesarrollo |
| Síndrome cardio-facio-cutáneo                                              | Rasgos faciales menos toscos, mayor incidencia de retraso cognitivo, crisis convulsivas, coexistencia de ulceritema ofriógenes  |
| Síndrome de Noonan con múltiples lentigos (antes llamado síndrome LEOPARD) | Múltiples lentigos, sordera neurosensorial, alteraciones en la conducción cardíaca                                              |

sentes en el 20% de los pacientes.<sup>9</sup> El endocardio muestra múltiples focos de tejido fibrótico rico en colágeno con una marcada reducción de la cantidad de fibras elásticas. El estroma miocárdico, el pericardio y las válvulas cardíacas muestran fibras elásticas escasas y defectuosas.<sup>10</sup>

En autopsias de pacientes con este síndrome se ha observado una alteración en la producción de fibras elásticas, fibroblastos que muestran una acumulación excesiva de proteoglicanos acarreadores de condroitín sulfato.<sup>11</sup>

Es importante la asesoría genética, que debe informar las mutaciones que lo causan; por lo general, son eventos *de novo*, con herencia autosómica dominante y penetrancia completa.<sup>6</sup> La mayor parte de las mutaciones HRAS son de origen paterno y se asocian con edad paterna avanzada;<sup>2</sup> también deben excluirse mutaciones en mosaico en sus progenitores.<sup>3</sup>

En la actualidad puede sospecharse de manera prenatal por medio del ultrasonido estructural que muestre polihidramnios, aumento de la translucencia nuchal y húmero y fémur cortos. Los hallazgos posnatales incluyen: dificultad para la alimentación, talla baja, macrocefalia y facies toscas.<sup>1</sup>

No hay un tratamiento específico, únicamente se basa en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones sistémicas del síndrome. Se ha estudiado el uso potencial de algunos fármacos específicos,

como el tipifarnib, que es un inhibidor de la farnesil transferasa y puede ser un fármaco prometedor para los pacientes con síndrome de Costello.<sup>8</sup> Otras investigaciones han dilucidado el potencial desarrollo de nuevas terapias anticancerígenas mediante la interrupción del potenciador del palme exónico en el exón 2 de HRAS.<sup>4</sup>

## CONCLUSIONES

Debido a la rareza del síndrome de Costello, éste debe sospecharse en un paciente que acude a consulta con piel laxa e hiperpigmentada, crestas palmares y plantares profundas, papilomas en el rostro y cabello escaso y rizado. Debe darse una atención personalizada y multidisciplinaria, que es decisiva para el pronóstico en la supervivencia y la funcionalidad. Es decisiva la detección temprana y el tratamiento de las principales complicaciones descritas en este síndrome. Las guías para el tratamiento de estos pacientes actualmente se basan de la opinión de expertos debido a la falta de datos de esta enfermedad poco frecuente. De ahí la importancia de difundir el conocimiento de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Der Kaloustian VM, Moroz B, McIntosh N, et al. Costello syndrome. *Am J Med Genet* 1991; 41 (1): 69-73. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320410118>
2. Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, et al. Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *Am J Med Genet A* 2019; 179 (9): 1725-44. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61270>

3. Liang J, Guo Y, Lu Z, et al. Woolly hair nevus caused by somatic mutation and Costello syndrome caused by germline mutation in *HRAS*: Consider parental mosaicism in prenatal counseling. *J Dermatol* 2022; 49 (1): 161-4. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16177>
4. Hartung AM, Swensen J, Uriz IE, et al. The splicing efficiency of activating *HRAS* mutations can determine Costello syndrome phenotype and frequency in cancer. *PLOS Genet* 2016; 12 (5): e1006039. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006039>
5. 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. *Am J Med Genet A* 2012; 158 (5): 1083-94. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35292>
6. Leoni C, Viscogliosi G, Tartaglia M, et al. Multidisciplinary management of Costello syndrome: Current perspectives. *J Multidiscip Health* 2022; 15: 1277-96. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S291757>
7. Siegel DH, Mann JA, Krol AL, Rauen KA. Dermatological phenotype in Costello syndrome: consequences of Ras dysregulation in development. *Br J Dermatol* 2012; 166 (3): 601-607. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10744.x>
8. Hebron KE, Hernandez ER, Yohe ME. The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics. *Dis Model Mech* 2022; 15 (2): dmm049107. <https://doi.org/10.1242/dmm.049107>
9. Gripp KW, Rauen KA. Costello syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
10. Hinek A, Teitell MA, Schoyer L, et al. Myocardial storage of chondroitin sulfate-containing moieties in Costello syndrome patients with severe hypertrophic cardiomyopathy: Cardiomyopathy in Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 133A (1): 1-12. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30495>
11. Hinek A, Smith AC, Cutiongco EM, et al. Decreased elastin deposition and high proliferation of fibroblasts from Costello syndrome are related to functional deficiency in the 67-kD elastin-binding protein. *Am J Hum Genet* 2000; 66 (3): 859-72. <https://doi.org/10.1086/302829>

Las adscripciones de los autores de los artículos son, de manera muy significativa, el respaldo de la seriedad, basada en la experiencia de quienes escriben. El hecho de desempeñarse en una institución de enseñanza, de atención hospitalaria, gubernamental o de investigación no describe la experiencia de nadie. Lo que más se acerca a ello es la declaración de la especialidad acreditada junto con el cargo ocupado en un servicio o una dirección. Cuando sólo se menciona el nombre de la institución hospitalaria ello puede prestarse a interpretaciones muy diversas: efectivamente, labora en un gran centro hospitalario, pero se desempeña en funciones estrictamente administrativas, ajenas al tema de la investigación, estrictamente clínico.