



REPORTE DE CASO

Síndrome de Costello neonatal severo causado por una variante de novo HRAS p.Gly12Cys: el papel de la secuenciación de exomas completos en el diagnóstico diferencial

Andrés Gonzalez¹ , Letty Muzzio² , Ruth Rugel³ 

1. Departamento de Pediatría, Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert, Guayaquil, Ecuador; 2. Departamento de Genética, Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert, Guayaquil, Ecuador; 3. Departamento de Cardiología Pediátrica, Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert, Guayaquil, Ecuador;

Recibido: 2 de marzo de 2026 / Aceptado: 12 de marzo de 2026 / Publicado: 30 de abril de 2026

© Autor(es) 2026. Artículo publicado con Acceso Abierto.



Resumen

Introducción: El síndrome de Costello es una RASopatía ultra-rara causada por mutaciones ganadoras de función en el proto-oncogén HRAS, que conduce a la activación constitutiva de la vía de señalización RAS/MAPK y se caracteriza por rasgos craneofaciales distintivos, afectación multisistémica y un mayor riesgo de cáncer. **Presentación del caso:** Presentamos a un neonato masculino de 37 semanas de gestación con un diagnóstico prenatal de polihidramnios severo que al nacimiento presentó facies toscas, macrocefalia, piel redundante y afectación severa de múltiples órganos el análisis inicial de microarreglo cromosómico fue normal (arr(X,Y)x1,(1-22)x2), pero la secuenciación del exoma completo identificó una variante de sentido erróneo heterocigota patogénica en el gen HRAS (c.34G >T p.Gly12Cys). **Resultados:** El curso clínico fue severo y progresivo, con cardiomiopatía hipertrófica biventricular, arritmias complejas y dependencia prolongada de ventilación mecánica, culminando en la muerte a los cinco meses de edad. **Conclusiones:** Este caso destaca los desafíos diagnósticos asociados con trastornos genéticos raros y subraya la importancia de la secuenciación genómica como herramienta diagnóstica fundamental, al tiempo que enfatiza las correlaciones genotipo-fenotipo y la necesidad de un estricto seguimiento oncológico debido al aumento del riesgo de malignidades como el rhabdomyosarcoma.

Autor corresponsal

Andrés González Cabrera.

Email

andres_gonzalez@hotmail.com

Palabras clave: Síndrome de Costello, gen HRAS, RASopatías, cardiomiopatía hipertrófica, secuenciación de exoma completo.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran que se solicitó el consentimiento informado a los participantes. Los autores declaran que se cumplieron las normas institucionales de ética.

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para este trabajo.

Licencia y distribución: Publicado por Infomedic International bajo Licencia Creative Commons 4.0 (CC-BY-NC-ND).

DOI: 0.37980/im.journal.ggcl.es.20262782

INTRODUCCIÓN

Las RASopatías comprenden un grupo heterogéneo de síndromes genéticos causados por variantes en la línea germinal que afectan la vía de señalización de la quinasas activadas por mitógenos (Ras/MAPK) [1]. Esta cascada enzimática funciona como el centro de control para procesos biológicos tales como la proliferación celular, la diferenciación, la migración y la supervivencia [1,2]. Debido a que las mutaciones afectan puntos clave comunes de la misma vía, los síndromes resultantes—que incluyen Noonan, Cardio-Facio-Cutáneo (CFC) y Costello—comparten una notable superposición fenotípica que incluye características faciales dismórficas, anomalías cardiovasculares, defectos ectodérmicos y retraso en el desarrollo [1,3].

El síndrome de Costello (SC) representa uno de los fenotipos más severos y distintivos de este espectro. Fue descrito inicialmente en 1971 por el pediatra Jack Costello, quien ob-

servó un patrón único de retraso en el crecimiento, características faciales "toscas" y una laxitud cutánea inusual. Durante décadas, el diagnóstico dependió exclusivamente del reconocimiento clínico, lo que generó una confusión frecuente con el síndrome de Noonan. No fue hasta 2005 cuando Aoki y su equipo identificaron que las variantes de ganancia de función en el proto-oncogén HRAS eran responsables de esta entidad, permitiendo finalmente su distinción molecular definitiva.

A diferencia de las mutaciones somáticas altamente activadoras que se encuentran en varios tumores malignos, las variantes germinales presentes en las RASopatías son menos potentes, lo que permite la supervivencia del embrión durante la gestación, aunque a expensas de causar malformaciones multisistémicas [1,6]. En el CS, el gen HRAS actúa como un interruptor molecular que permanece "atrapado" en su forma activa debido a la incapacidad de hidrolizar GTP a GDP, saturando de forma permanente los efectores Raf, MEK y ERK [7]. Esta hiperactivación ininterrumpida es mucho más directa en el CS que en otras RASopatías donde el defecto es indirecto, lo que explica la mayor gravedad clínica y el 15% de riesgo de desarrollar cáncer que define esta patología [7,8]. El propósito de este informe es analizar las claves diagnósticas que permiten dirigir el

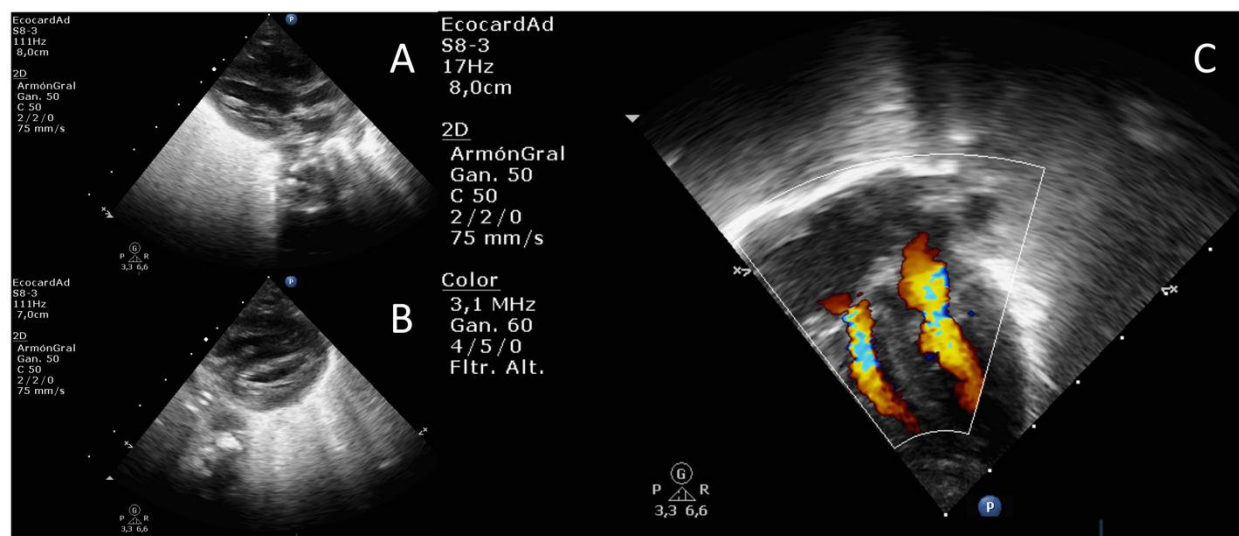
estudio molecular hacia la variante HRAS como el eje del diagnóstico diferencial pediátrico.

PRESENTACIÓN DE CASO

Presentamos el caso de un recién nacido masculino, nacido de una madre primigrávida de 35 años con antecedentes de hipertensión arterial crónica. Durante la vigilancia prenatal, el estudio ecográfico reveló polidramnios severo que requirió una amniocentesis reductora a las 34 semanas. El parto ocurrió a las 37 semanas por cesárea debido a sospecha de pérdida de bienestar fetal. El neonato presentó en estado crítico al nacer debido a asfisia perinatal severa. Se requirieron intubación endotraqueal inmediata y transferencia a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

En el examen físico inicial, el paciente presentó un fenotipo dismórfico llamativo: macrocefalia relativa con una frente prominente, hipertelorismo, orejas de implantación baja con hélices gruesas, fosas nasales antevertidas, y labios notablemente gruesos con una boca amplia. Un signo determinante fue la presencia de piel laxa y redundante, especialmente notable en la región nucal y extremidades, junto con pliegues profundos en las palmas y plantas, y hipoplasia ungueal generalizada. La evaluación abdominal identificó hepatomegalia palpable 5 cm por debajo del margen costal y criptorquidia bilateral.

Figura 1. Ecocardiograma transtorácico bidimensional y Doppler color.



(A) Vista paraesternal en eje largo: se evidencia marcada hipertrofia del septo interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo. (B) Vista paraesternal en eje corto a nivel de la válvula mitral: hipertrofia biventricular concéntrica severa. (C) Vista apical de cuatro cámaras: aumento generalizado del grosor de las paredes laterales ventriculares.

La evolución cardiovascular representó el mayor desafío terapéutico. Inicialmente, el ecocardiograma mostró leve hipertrofia septal; sin embargo, en evaluaciones seriadas, el paciente desarrolló miocardiopatía hipertrófica biventricular grave, concéntrica y progresiva (HCM) (**Figura 1**). Concomitantemente, el paciente presentó episodios de inestabilidad eléctrica caracterizados por taquiarritmias complejas, incluyendo flutter auricular y taquicardia supraventricular refractaria, lo que exigió el uso de terapia combinada con amiodarona y betabloqueantes.

Dada la fuerte sospecha de una RASopatía, se inició un enfoque genético escalonado. El microarreglo cromosómico inicial (CMA) no identificó variantes en el número de copias (CNV), reportando un resultado normal: arr(X,Y)x1, (1-22)x2. Dado que este resultado no descartaba mutaciones puntuales, se realizó secuenciación de todo el exoma (WES) utilizando la técnica CentoXome® Solo. El análisis genómico fragmentó enzimáticamente el ADN y lo enriqueció con sondas para 41 Mb del exoma codificante. Se logró una profundidad de lectura de al menos 20x en el 99.23% de las bases.

El estudio identificó una variante de un solo nucleótido en estado heterocigoto en el exon 2 del gen HRAS (NM_001130442.2:c.34G>T), que genera un cambio de aminoácido de Glicina a Cisteína en el codón 12 (p.Gly12Cys). Los predictores biotecnológicos (SIFT, PolyPhen, Mutation Taster) clasificaron unánimemente la

variante como patogénica. Siguiendo las pautas del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) y la Asociación de Patología Molecular (AMP), la variante fue clasificada como Clase 1 (Patogénica). El estudio parental confirmó que la variante era de novo, ratificando el diagnóstico definitivo del síndrome de Costello (OMIM 218040) (**Tabla 1**). La evolución intrahospitalaria fue extremadamente lenta. La insuficiencia respiratoria progresó a una dependencia absoluta del ventilador; los intentos de extubación fracasaron debido a una grave traqueomalacia que causaba un colapso dinámico de la vía aérea. Esto requirió una traqueostomía para asegurar la vía aérea y una gastrostomía para apoyo nutricional. El curso clínico se complicó con un neumotórax a tensión derecho y sepsis nosocomial por gérmenes multirresistentes. A pesar del apoyo multidisciplinario, el paciente murió por shock séptico y falla multiorgánica a los 5 meses de edad.

DISCUSIÓN

El diagnóstico diferencial de las RASopatías constituye uno de los mayores desafíos en la genética clínica pediátrica, dado el solapamiento de características y la variabilidad en la expresión neonatal. En la práctica clínica, la principal dificultad radica en diferenciar el síndrome de Costello (CS) del síndrome de Noonan y el síndrome Cardio-Facio-Cutáneo (CFC) (**Tabla 2**). Mientras que el síndrome de Noonan generalmente presenta un leve deterioro intelectual y una facies más triangular con ptosis

Tabla 1. Análisis molecular detallado de la variante identificada en HRAS.

Gen	Variante (HGVS)	Identificador (rsID)	Cigocidad	Parámetros in silico	Clasificación (ACMG)
HRAS	c.34G>T; p.(Gly12Cys)	rs104894229	Heterocigoto	SIFT: Deleteria; PolyPhen: Posiblemente dañina; Mut. Taster: Patogénica	Patogénica (Clase 1)

Nota: La nomenclatura de variantes sigue las recomendaciones de la Human Genome Variation Society (HGVS). El análisis genómico se realizó mediante secuenciación de exoma completo con una profundidad de lectura $\geq 20x$ en el 99.23% de las bases interrogadas. Los parámetros in silico representan predicciones computacionales de la alteración funcional de la proteína. No se reportaron frecuencias alélicas para esta variante en las bases de datos poblacionales gnomAD, ESP o 1000 Genomes. La clasificación como patogénica (Clase 1) se basa en los criterios ACMG/AMP.

Tabla 2. Claves para el diagnóstico diferencial de las principales RASopatías.

Hallazgo clínico	Síndrome de Costello	Síndrome de Noonan	Síndrome CFC
Prenatal	Polihidramnios severo	Edema nucal / Hidropesía	Polihidramnios leve
Cardiopatía	Miocardopatía hipertrófica progresiva y arritmias	Estenosis pulmonar (típica)	Estenosis pulmonar / MCH
Piel y anexos	Pliegues profundos, piel laxa	Lentiginosis, manchas café con leche	Ictiosis, queratosis pilaris
Rasgos faciales	Muy toscos, boca amplia	“Triangular”, ptosis palpebral	Toscas, similares a Costello
Riesgo maligno	Alto (15% tumores sólidos)	Bajo (JMML)	Bajo
Confirmación	Mutación en HRAS (p.G12C)	PTPN11, SOS1, RAF1	BRAF, MAP2K1/2

Abreviaturas: **CFC:** Cardio-facio-cutáneo; **MCH:** Miocardopatía hipertrófica; **JMML:** Leucemia mielomonocítica juvenil.

palpebral, el CS se distingue por rasgos faciales notablemente gruesos y una discapacidad intelectual que generalmente varía de moderada a severa.

La sospecha clínica en nuestro caso se basó en el período gestacional. Según Lo et al., las manifestaciones neonatales extremas, como el polihidramnios severo y la hidropesía fetal, son indicativas de variantes HRAS de alto riesgo, diferenciándose del curso más benigno observado en otras patologías del espectro [9]. El polihidramnios en el CS refleja dificultades en la deglución fetal y un estado hipermetabólico que precede al fracaso en el crecimiento postnatal [3,4]. Al nacer, la extrema laxitud cutánea y los pliegues palmo-plantar profundos son marcadores externos de un desequilibrio proliferativo interno [3,7].

Una de las claves diagnósticas fundamentales observadas en este caso es la naturaleza del compromiso cardiovascular. Coincidiendo con Lin et al., aunque la estenosis de la válvula pulmonar es la lesión más frecuente en el síndrome de Noonan, en el CS, la miocardopatía hipertrófica (MCH) está presente en el 61% de

los pacientes y puede ser rápidamente progresiva en los dos primeros años de vida [10]. Además, la presencia de taquicardia atrial multifocal o flutter auricular se identifica como un marcador de alta especificidad para el CS, facilitando el diagnóstico diferencial temprano de otras causas de hipertrofia cardíaca [10,11].

La agresividad clínica del paciente es consistente con la literatura que asocia la variante p.Gly12Cys con presentaciones severas. A diferencia de la variante más común (p.G12S, responsable del 80-90% de los casos y con un riesgo oncológico del 7%), la variante p.Gly12Cys está vinculada a un remodelado miocárdico acelerado desde el nacimiento y a una dificultad respiratoria persistente [9,12]. Bertola et al. han informado que incluso variantes en el codón 13 (como p.G13D) pueden dar lugar a fenotipos más atenuados, destacando la importancia de la correlación genotipo-fenotipo para establecer el pronóstico [13].

Un aspecto crítico del diagnóstico es el riesgo neoplásico

CS tiene un riesgo acumulativo de por vida del 15% de desarrollar tumores malignos, princi-

palmente rhabdomioma embrional, neuroblastoma y carcinoma de vejiga [3,4]. Estep et al. demostraron que la progresión hacia la malignidad generalmente sigue un modelo de "segundo golpe", donde el alelo silvestre se pierde (LOH) en el tejido tumoral, lo que aumenta el crecimiento celular descontrolado [6]. Por lo tanto, la confirmación de la mutación HRAS requiere un protocolo de vigilancia estricto: ecografía abdominal y pélvica cada 3-6 meses hasta los 8-10 años de edad, y análisis de catecolaminas o citología urinaria dependiendo de la edad del paciente [8].

Desde una perspectiva técnica, el microarreglo negativo en este paciente es un hallazgo esperado, ya que las RASopatías son causadas por mutaciones puntuales y no por desequilibrios cromosómicos estructurales. Esto ratifica la secuenciación de exoma completo (WES) como el estándar de oro actual [5,12]. Aunque el enfoque en nuestro caso fue paliativo debido a complicaciones sistémicas, la precisión diagnóstica abre la puerta a futuras intervenciones. Hebron et al. describen el uso emergente de inhibidores de MEK (como el trametinib) para reducir la masa ventricular en pacientes con HCM severa, ofreciendo una alternativa terapéutica no quirúrgica en investigación [14].

Hasta donde sabemos, este constituye el primer caso documentado de síndrome de Costello con confirmación diagnóstica mediante secuenciación de exomas completos reportado en Ecuador, subrayando la relevancia de la genómica clínica en el abordaje de enfermedades raras en nuestro país.

CONCLUSIÓN

La confirmación diagnóstica del síndrome de Costello mediante WES representa un punto de inflexión fundamental en el enfoque de las RASopatías neonatales. El síndrome de Costello no solo es un síndrome dismórfico, sino una condición premaligna y cardiovascularmente agresiva que requiere una gestión multidisciplinaria coordinada entre genética, cardiología y oncología.

El diagnóstico genético temprano es indispensable para establecer protocolos de vigilancia anticipatoria y para proporcionar asesoramiento genético preciso a la familia. En este caso, encontrar una variante de novo ayudó a mitigar la incertidumbre sobre la recurrencia en futuros

embarazos. La integración de la genómica en la práctica pediátrica es esencial para transformar la sospecha clínica en medicina de precisión, permitiendo incluso considerar nuevas estrategias farmacológicas que prometen cambiar la historia natural de estas enfermedades ultra-raras.

Contribuciones de los autores

AGC: Conceptualización, Investigación, Curaduría de datos y Redacción - borrador original. **LMP:** Supervisión, Validación y Redacción - revisión y edición. **RERP:** Investigación (evaluación ecocardiográfica y procesamiento de imágenes), Validación y Visualización. Todos los autores contribuyeron significativamente a la concepción, diseño, recolección de datos clínicos, análisis genético y revisión crítica del contenido intelectual de este manuscrito.

Abreviaturas

ACMG: Colegio Americano de Genética Médica y Genómica; **AMP:** Asociación para la Patología Molecular; **CFC:** Cardio-Facio-Cutáneo; **CMA:** Microarreglo cromosómico; **CNV:** Variantes en el número de copias; **CS:** Síndrome de Costello; **GDP/GTP:** Difosfato de guanosina / Trifosfato de guanosina; **HCM:** Miocardiopatía hipertrófica; **HGVS:** Sociedad de Variación del Genoma Humano; **JMML:** Leucemia Mieloide Juvenil; **MAPK:** Quinasas activadas por mitógenos; **NICU:** Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; y **WES:** Secuenciación de exomas completos.

Perspectiva Familiar

A pesar del desenlace fatal, los padres del paciente expresaron su disposición a compartir este caso con la comunidad médica. Su principal motivación es contribuir al conocimiento científico del Síndrome de Costello, esperando que la difusión de estos hallazgos facilite el diagnóstico temprano y mejore el manejo de futuros pacientes.

REFERENCIAS

- [1] Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013;14:355-369. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153523.
- [2] Zenker M. Clinical manifestations of mutations in RAS and related intracellular signal transduction factors. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(4):443-451. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834881dd.

- [3] Delrue MA, Arveiler B, Lacombe D. Syndrome de Costello: aspects cliniques et risque tumoral. *Arch Pediatr.* 2002;9(10):1059-1063. doi: 10.1016/s0929-693x(02)00087-3.
- [4] Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, et al. Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *Am J Med Genet A.* 2019;179(9):1725-1744. doi: 10.1002/ajmg.a.61270.
- [5] Aoki Y, Niihori T, Kawame H, et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet.* 2005;37(10):1038-1040. doi: 10.1038/ng1641.
- [6] Estep AL, Tidyman WE, Teitell MA, et al. HRAS mutations in Costello syndrome: detection of constitutional activating mutations. *Am J Med Genet A.* 2006;140(1):8-16. doi: 10.1002/ajmg.a.31034.
- [7] Tidyman WE, Rauven KA. Pathogenetics of the RASopathies. *Hum Mol Genet.* 2016;25(R2):R123-R132. doi: 10.1093/hmg/ddw191.
- [8] Leoni C, Viscogliosi G, Tartaglia M, et al. Multidisciplinary Management of Costello Syndrome: Current Perspectives. *J Multidiscip Healthc.* 2022;15:1277-1296. doi: 10.2147/JMDH.S287042.
- [9] Lo IF, Brewer C, Shannon N, et al. Severe neonatal manifestations of Costello syndrome. *J Med Genet.* 2008;45(3):167-171. doi: 10.1136/jmg.2007.054452.
- [10] Lin AE, Alexander ME, Colan SD, et al. Clinical, pathological, and molecular analyses of cardiovascular abnormalities in Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(3):486-507. doi: 10.1002/ajmg.a.33857.
- [11] Monda E, Rubino M, Lioncino M, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children: Non-sarcomeric Causes. *Front Pediatr.* 2021;9:632293. doi: 10.3389/fped.2021.632293.
- [12] Kerr B, Delrue MA, Sigaudy S, et al. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: HRAS mutation analysis in 43 cases. *J Med Genet.* 2006;43(5):401-405. doi: 10.1136/jmg.2005.040352.
- [13] Bertola D, Buscarilli M, Stabley DL, et al. Phenotypic spectrum of Costello syndrome individuals harboring the rare HRAS mutation p.Gly13Asp. *Am J Med Genet A.* 2017;173(5):1309-1318. doi: 10.1002/ajmg.a.38161.
- [14] Hebron KE, Hernandez ER, Yohe ME. The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics. *Dis Model Mech.* 2022;15(2):dmm049107. doi: 10.1242/dmm.049107.