



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



REVISIÓN

Rasopatías: trastornos del desarrollo con predisposición al cáncer y manifestaciones cutáneas

A. Hernández-Martín* y A. Torrelo

Servicio de Dermatología, Hospital Infantil del Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 18 de enero de 2011; aceptado el 28 de febrero de 2011

Accesible en línea el 4 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Vía RAS/MAPK;
Rasopatías

KEYWORDS

RAS/Mitogen
activated protein
kinase pathway;
Rasopathies

Resumen Las proteínas de la vía RAS/MAPK (*mitogen activated protein kinase pathway*) desempeñan un papel esencial en la proliferación, diferenciación, supervivencia y muerte celular. Desde hace más de 30 años se sabe que el 30% de los cánceres humanos presentan una mutación somática en alguno de los genes que codifican estas proteínas. En contraste con el elevado potencial de malignidad de las mutaciones somáticas, las mutaciones en la línea germinal provocan anomalías en el desarrollo del individuo que, si bien dependen específicamente del gen afectado, a menudo se superponen clínicamente. Así, todos los pacientes comparten un grado variable de retraso mental o dificultades de aprendizaje, trastornos cardíacos, dismorfismo facial, anomalías cutáneas y, en algunas instancias, predisposición al cáncer. Entre estos síndromes, conocidos como rasopatías, se incluyen el síndrome de Noonan, el síndrome de Costello, la neurofibromatosis 1, el síndrome LEOPARD, el síndrome cardio-facio-cutáneo y el síndrome de Legius. Es interesante conocer las manifestaciones cutáneas de las rasopatías, ya que estas pueden ayudar a esclarecer el diagnóstico de la enfermedad.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Rasopathies: Developmental Disorders That Predispose to Cancer and Skin Manifestations

Abstract Proteins belonging to the RAS/mitogen activated protein kinase (MAPK) pathway play key roles in cell proliferation, differentiation, survival, and death. For more than 30 years now we have known that 30% of human cancers carry somatic mutations in genes encoding proteins from this pathway. Whereas somatic mutations have a high malignant potential, germline mutations are linked to developmental abnormalities that are often poorly clinically differentiated, although each is dependent upon the specific gene affected. Thus, all patients share varying degrees of mental retardation or learning difficulties, heart disease, facial dysmorphism, skin anomalies, and, in some cases, predisposition to cancer. These syndromes, known as rasopathies, include Noonan syndrome, Costello syndrome, neurofibromatosis-1, LEOPARD

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ahernandez_hnj@yahoo.es (A. Hernández-Martín).

syndrome, cardiofaciocutaneous syndrome, and Legius syndrome. Recognizing the skin manifestations of rasopathies can facilitate diagnosis of these syndromes.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

La vía metabólica RAS/MAPK

Los genes RAS desempeñan un papel esencial en la vía de señalización dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica (MAPK), una cascada metabólica encargada de regular la proliferación, diferenciación, supervivencia y muerte celular. Estos genes deben su nombre a que fueron inicialmente identificados en muestras de tejido de cáncer de vejiga y pulmón como secuencias homólogas de los oncogenes de los virus de las sarcomas de las ratas v-Harvey (HRAS) y Kirsten (KRAS)¹. Cada uno de las ratas codifican las proteínas de la vía RAS/MAPK se localiza en un cromosoma distinto y codifica una proteína diferente, por lo que su alteración provocará también una enfermedad diferente² (tabla 1).

La familia de proteínas RAS es una subfamilia perteneciente a la superfamilia de proteínas G pequeñas, y a su vez consta de distintos componentes como las proteínas clásicas HRAS, KRAS, NRAS y otras como las R-RAS, TC21, M-RAS, Rap 1A, Rap 1B, Rap 2A, Rap 2B, RalA, and RalB³. Las proteínas RAS actúan como mediadores esenciales en la transducción de estímulos extracelulares en señales intracelulares según su acoplamiento a GDP (forma inactiva) o GTP (forma activa)^{4,5}. La estimulación de los receptores celulares por medio de citocinas, canales de calcio, integrinas, receptores de proteína G heteromérica, factores de crecimiento y otros péptidos, provoca la disociación del GDP de la proteína RAS y el posterior acoplamiento de la misma con el GTP, que la activa y promueve la interacción con diversos efectores como las proteínas RAF y MEK^{6,7}. El cambio GDP/GTP es estimulado por factores de intercambio de nucleótido guanina (GEF) como el *son-of-sevenless* (SOS), el factor de liberación de guanilo (RASGRF) y la proteína RAS de liberación del guanilo (RASGRP); cuando el receptor celular es estimulado, este se une a un dominio SH2 de las proteínas SHC, SHP2 y GRB2, las cuales reclutan al SOS intracitoplásmico que a continuación promueve el intercambio GDP/GTP en las proteínas RAS. Para limitar la activación de las proteínas RAS existe tanto una actividad GTPasa intrínseca como una actividad GTPasa estimulada por las proteínas activadoras de GTPasa (GAPs), que determinan el intercambio de la forma activa unida a GTP a la forma inactiva unida a GDP (fig. 1). La activación de RAS se acompaña de la activación de RAF (ARAF, BRAF, CRAF), que es la primera proteína MAPK de la vía metabólica; a continuación, se activa ERK1/ERK2, que son los últimos efectores de la vía con función sobre una gran cantidad de moléculas tanto citosólicas como intranucleares, últimas responsables del mantenimiento del ciclo de vida celular⁸.

Mutaciones germinales de los genes RAS: rasopatías

La vía RAS/MAPK fue inicialmente estudiada en el contexto de la oncogénesis, ya que su disregulación está presente

en el 20-30% de los cánceres somáticos⁹. A diferencia de las mutaciones somáticas de la vía RAS, cuyo potencial de malignidad es muy elevado, las mutaciones en la línea germinal provocan anomalías en el desarrollo del individuo que, si bien dependen específicamente del gen afectado, a menudo se superponen clínicamente. Así, todos los pacientes afectados comparten un grado variable de retraso mental o dificultades de aprendizaje, trastornos cardiopáticos (fundamentalmente estenosis pulmonar y miocardiopatía hipertrófica), dimorfismo facial, macrocefalia, talla baja, anomalías cutáneas y, en algunas instancias, predisposición al cáncer (tabla 2). Probablemente, la superposición clínica se debe a que cada alteración repercute sobre el resto de los mediadores de la vía RAS/MAPK, ya que, a excepción del síndrome de LEOPARD, todas las mutaciones detectadas hasta el momento se caracterizan por un aumento de la actividad fisiológica de la proteína mutada y el consiguiente incremento de la señalización derivada de la misma¹⁰.

Aunque la relación geno-fenotípica es incierta, algunos autores proponen dividir estos síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos en tres grupos, según el lugar de afectación de la vía metabólica¹¹: a) síndromes causados por alteración de los genes en la parte superior de la vía (*upstream*), es decir, PTPN11, SOS1 y neurofibromina. En este grupo los pacientes suelen tener un fenotipo de tipo Noonan, retraso mental leve y más tendencia a sufrir lesiones pigmentadas que manifestaciones ectodérmicas. Además, en el caso de la neurofibromina y el PTPN11, parece haber un riesgo ligeramente aumentado de sufrir leucemia; b) síndromes causados por la afectación del gen KRAS y los genes de la parte inferior de la cascada (*downstream*). En este caso se afectan principalmente las funciones cognitivas, el desarrollo general y el tegumento cutáneo, que muestra pliegues redundantes, trastornos de la queratinización y anomalías del pelo. Aunque el riesgo de malignidad asociada es bajo, pudiera incluir leucemias; y c) síndromes causados exclusivamente por las mutaciones en el gen HRAS, cuyo máximo exponente es el síndrome de Costello. En estos pacientes destacan la propensión a la propensión a fibrilación auricular, la hiperpigmentación cutánea, los crecimientos cutáneos papilomatosos y la tendencia a los tumores de partes blandas.

Adicionalmente, existen otras enfermedades relacionadas con mutaciones germinales en la vía RAS/MAPK como el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS)¹², el síndrome de malformaciones capilares y malformaciones arteriovenosas (CM-AVM)¹³ o la hiperplasia fibrosa gingival tipo 1 (HFG1)¹⁴, que no conllevan defectos generalizados del desarrollo, pero que afectan a los mecanismos inmunológicos y la formación de los vasos sanguíneos, poniendo una vez más de manifiesto la importancia de la vía RAS/MAPK en la biología humana.

Manifestaciones cutáneas de las rasopatías

Las manifestaciones cutáneas no son específicas de cada síndrome. Los hallazgos dermatológicos más frecuentes en

Tabla 1 Caracterización biomolecular de las rasopatías

Síndrome	Gen	Cromosoma	Proteína	Función de la proteína
Noonan	PTPN11	12q24.1	SHP2	Fosfatasa
	SOS1	2p22.1	SOS1	RasGEF
	KRAS	12p12.1	KRAS	GTPasa
	RAF1	3p25.1	CRAF	Cinasa
	MAP2K1	15q22.31	MEK1	Cinasa
Cardio-facio-cutáneo	KRAS	12p12.1	KRAS	GTPasas
	BRAF	7q34	BRAF	Cinasa
	MAP2K1	15q22.31	MEK1	Cinasa
	MAP2K2	19p13.3	MEK2	Cinasa
Costello	HRAS	11p15.5	HRAS	GTPasa
	KRAS	12p12.1	KRAS	GTPasa
	BRAF	7q34	BRAF	Cinasa
	MAP2K1	12p12.1	MEK1	Cinasa
Neurofibromatosis 1	NF1	17q11.2	Neurofibromina	RasGAP
Legius	SPRED1	15q14	SPRED 1	Sprouty-related EVH1 domain-containing protein 1
Leopard	PTPN11	12q24.1	SHP2	Fosfatasa
	RAF1	3p25.1	CRAF	Cinasa
Malformación capilar -malformación arteriovenosa	RASA1	5q14.3	P120Gap	RasGAP
Linfoproliferativo autoinmune	NRAS	1p15.2	NRAS	GTPasa
Fibromatosis gingival 1	SOS1	2p22.1	SOS1	RasGEF

Modificada de Tydiman et al².

cada rasopatía se detallan en la [tabla 3](#). De modo genérico, pueden dividirse en lesiones pigmentadas (máculas café con leche, lentigos, lesiones melanocíticas), lesiones ectodérmicas (manifestaciones ictiosiformes, hiperqueratosis folicular, pelo corto, rizado y escaso) y lesiones hiperplásicas (piel redundante, crecimiento de piel redundante, crecimientos papilomatosos y uñas cortas)¹⁵.

Todavía no está esclarecido el papel de la vía RAS/MAPK en el desarrollo del tegumento cutáneo, así que se desconoce el mecanismo por el que aparecen las anomalías cutáneas. En un reciente estudio experimental se ha podido comprobar que la hiperactivación del KRAS bloquea la proliferación del pelo e induce la aparición de piel redundante, crecimientos papilomatosos y uñas cortas¹⁵.

Síndrome de Noonan

El síndrome de Noonan (SN, OMIM 163950) es un trastorno autosómico recesivo genéticamente heterogéneo. Hasta el momento se han descrito mutaciones en los genes PTPN11, SOS1, KRAS, RAF1 y BRAF^{16,17}, pero es muy posible que haya otros involucrados. Aproximadamente la mitad de los casos sufren una mutación del gen PTPN11, un gen de 16 exones

localizado en el cromosoma 12q24.1¹⁸. El PTPN11 codifica una proteína tirosina-fosfatasa denominada SHP2, cuya actividad catalítica es autoinhibida mediante la interacción de dos de sus propios dominios, el N-terminal src homólogo 2 y el catalítico tirosina fosfatasa (PTP). Esta interacción se localiza en el dominio SH2, por lo que la actividad catalítica no se limita y la señalización de la vía RAS/MAPK resulta sobreestimulada¹⁹. Por otro lado, un número significativo de enfermos con síndrome LEOPARD también presenta mutaciones en el gen PTPN11²⁰, lo cual justifica la similitud clínica entre ambos síndromes. La segunda causa más frecuente de aparición del SN (aproximadamente un 17-28% de los casos) es una mutación en el gen SOS1^{21,22}. El gen SOS1 codifica una proteína denominada SOS1 con actividad GEF, que estimula la conversión de la forma inactiva de Ras ligada a GDP a la forma activa ligada a GTP. Las mutaciones provocan un aumento de la función de la proteína SOS1, con la consiguiente hiperestimulación de la vía metabólica. Este mismo efecto aparece cuando las mutaciones, mucho más infrecuentes, se producen en los genes KRAS y RAF1²³ y BRAF¹⁷. Finalmente, recientemente se han descrito casos de SN con mutaciones en el gen NRAS²⁴, y otros con fenotipo parecido al SN y

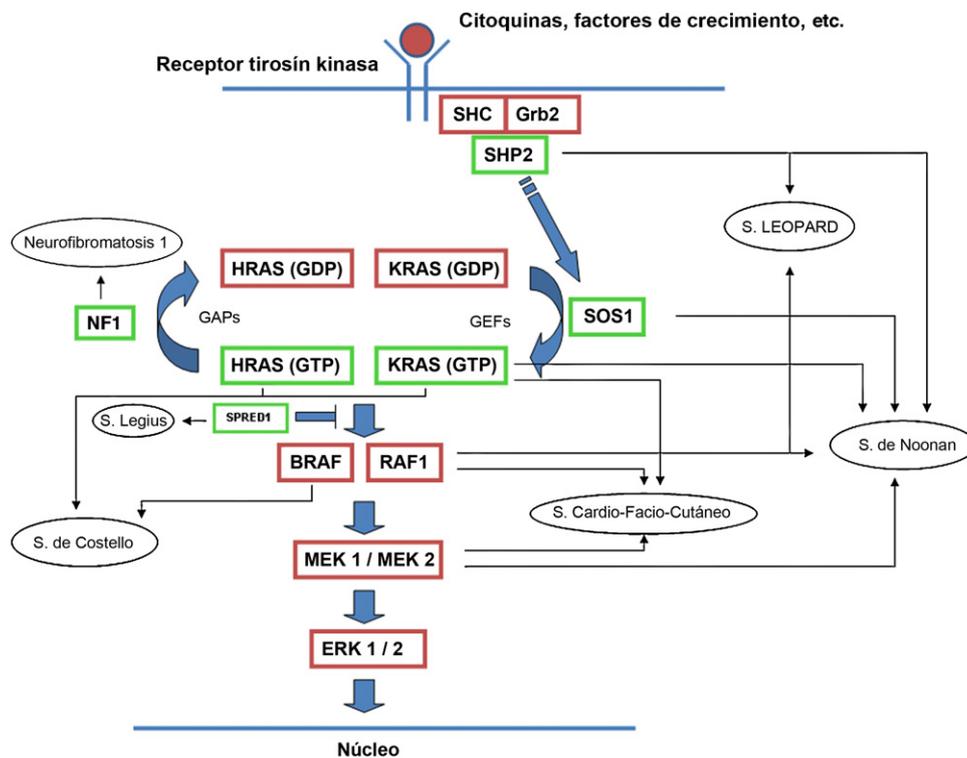


Figura 1 Vía metabólica RAS y principales síndromes genéticos asociados a su alteración. Tras la estimulación de los receptores celulares se activan proteínas intracelulares como la SHC, la GRB2 y la SHP2, que a su vez reclutan al SOS1 intracitoplásmico. El SOS1 promueve el intercambio GDP/GTP en las proteínas RAS, las cuales se activan por medio de la fosforilación. La proteína RAS acoplada al GTP promueve la interacción con otros efectores como las proteínas RAF y MEK. El cambio GDP/GTP es estimulado por factores de intercambio de nucleótido guanina (GEF) y limitado por proteínas GTPasa (GAPs) que determinan el paso a la forma inactiva unida a GDP. La activación de las proteínas RAS se acompaña de la activación de RAF (BRAF, RAF1), MEK1A1/MEK1A2 y, por último, ERK1/ERK2, que son los últimos efectores de la vía RAS/MAPK y responsables del mantenimiento del ciclo de vida celular.

alteración en el gen SHOC2, el cual codifica una proteína que participa en la unión de RAS con los efectores inferiores de la vía²⁵ y en el CBL²⁶, un gen supresor tumoral que se altera en las leucemias mieloides.

Los rasgos fenotípicos esenciales del SN incluyen anomalías faciales, talla baja, anomalías cardíacas congénitas, trastornos de coagulación y un grado variable de retraso cognitivo. En la cara se puede observar frente ancha, hipertelorismo, ptosis, pliegue epicanático, filtro labial alto y con los bordes labiales con la angulación acentuada hacia arriba (fig. 2), orejas de implantación baja y rotadas posteriormente, cejas arqueadas o con un ángulo de vértice superior, iris azul claro, cuello ancho, y línea posterior de implantación del pelo baja. En el tórax es frecuente el pectus excavatum inferior/carinatum superior y las areolas separadas; en el 50-80% de los casos hay anomalías congénitas cardíacas, fundamentalmente estenosis pulmonar (20-50%) y cardiomiopatía hipertrófica (20-30%), pero también defectos del septo auricular y ventricular y tetralogía de Fallot. Menos frecuentemente se pueden observar criptorquidia y diátesis hemorrágica. El retraso mental es inconstante (15-35% de los pacientes) y no suele ser severo^{27,28}. Aunque no hay una estricta correlación geno-fenotípica, las mutaciones en el gen PTPN11 se asocian significativamente con la presencia de estenosis valvular pulmonar, talla baja, diátesis hemorrágica y deformidades torácicas, mientras que los pacientes que no las presen-

tan suelen tener alteraciones cardíacas y una cara menos característica²⁹. Los pacientes con mutaciones en el gen SOS1 presentan estenosis pulmonar y llamativas anomalías ectodérmicas, pero los defectos septales atriales son menos frecuentes que en el caso de mutaciones en el PTPN11^{21,22}. El fenotipo asociado con las mutaciones en el gen KRAS es menos definido, y a menudo se superpone con el del síndrome de Costello y el síndrome cardio-facio-cutáneo. Finalmente, las mutaciones en el gen RAF1 se asocian significativamente con la presencia de miocardiopatía hipertrófica (76% de prevalencia en este grupo frente al 18% en el resto de los pacientes con SN) y de lesiones cutáneas pigmentadas²³, mientras que las mutaciones en BRAF parecen asociarse a un fenotipo más severo y a la presencia de lentigos oscuros y nevus melanocíticos múltiples¹⁷. En definitiva, en el SN hay tanta heterogeneidad clínica y genética que hace falta estudiar una serie de pacientes mucho más extensa para poder concretar la correlación geno-fenotípica.

Manifestaciones cutáneas

Los pacientes con SN presentan discretas anomalías cutáneas, que parecen depender de la mutación causal. Así, las alteraciones ectodérmicas (pelo corto y rizado, alopecia de cejas, eritema cutáneo) son mucho más frecuentes en los

Tabla 2 Manifestaciones cutáneas características de las rasopatías

Síndrome	Manifestaciones cutáneas
Noonan	Manchas café con leche Nevus melanocíticos Linfedema de extremidades inferiores
Cardio-facio-cutáneo	Pelo rizado, corto y escaso Descamación ictiosiforme Hiperqueratosis folicular Uleritema ofriógenes Nevus adquiridos múltiples Máculas café con leche
Costello	Piel laxa Hiperpigmentación Lesiones papilomatosas periorificiales Pliegues palmares profundos
Neurofibromatosis 1	Máculas café con leche Efélides axilares e inguinales Neurofibromas Xantogranulomas Tumores glómicos Nevus anémicos Hiperpigmentación difusa Prurito
Legius	Máculas café con leche Efélides Lipomas
Leopard	Efélides Máculas café con leche (oscuras)
Malformación capilar -malformación arteriovenosa	Malformaciones capilares y arteriovenosas Fístulas arteriovenosas
Fibromatosis gingival 1	Fibromatosis gingival hereditaria

casos con mutación en el gen *SOS1*^{21,22}, mientras que las mutaciones en el gen *SHOC2* se asocian característicamente con el cabello anágeno suelto²⁴. Las lesiones pigmentadas son más frecuentes en las mutaciones del gen *RAF1*²³ y del *BRAF*¹⁷ (fig. 3). Otras manifestaciones cutáneas del SN incluyen anomalías linfáticas³⁰, tumores de células granulares³¹ y malformaciones vasculares capilares³².

Síndrome de Noonan y riesgo de cáncer

Los pacientes con SN tienen un riesgo elevado de sufrir malignidades hematológicas y otros tumores como rabdomiosarcoma, neuroblastoma, tumores de células gigantes o tumores testiculares, si bien el riesgo absoluto de padecerlos es relativamente bajo³³. Los recién nacidos con mutaciones en el gen *PTPN11* sufren un síndrome mieloproliferativo muy parecido a la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) que regresa espontáneamente³³. Al contrario de lo que ocurre con el *PTPN11*, que actúa como un oncogén en distintos tumores, el gen *SOS1* no aparece mutado en

los cánceres humanos, por lo que para algunos autores los pacientes con una mutación en *SOS1* no tendrían riesgo aumentado de sufrir una malignidad³⁴. Algo similar ocurre con las mutaciones en *RAF1*, que parecen condicionar las anomalías cardíacas, pero que no han sido detectadas en cánceres somáticos.

Síndrome LEOPARD

El síndrome LEOPARD (SL, OMIM 151100) es un trastorno de herencia autosómica dominante cuyo nombre es un acrónimo que agrupa las principales manifestaciones clínicas: lentigos, anomalías electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías de audición, retraso del crecimiento y sordera neurosensorial (*Deafness* en inglés). Se debe a mutaciones en el gen *PTPN11* que, al contrario de lo que ocurre en el SN, determinan una pérdida de función en la actividad catalítica del SHP-2. Como ya hemos comentado anteriormente, el fenotipo de los pacientes con SL y SN puede ser muy similar, pero se desconoce

Tabla 3 Enfermedades malignas descritas en rasopatías

	Noonan	Leopard	Cardio-facio-cutáneo	Costello	Neurofibromatosis 1	Legius
LMMJ					+	
LMMJ-like	+	+				
LLA	+	+	+			
LMA	+	+				+
LMMC	+					
LLC	+					
Linfoma	+					
Hepatoblastoma	+		+			
Rabdomiosarcoma	+			+	+	
Neuroblastoma	+	+	+	+	+	
Tumor de Wilms	+					+
Tumor cerebral	+				+	
Tumor testicular	+					
Carcinoma vesical				+		+
Cáncer de mama	+				+	+
Feocromocitoma					+	
Gliomas					+	
Tumores neurales					+	+
Ca. gastrointestinal					+	+
Ca. pulmón					+	+
Tumor ovárico						+
Melanoma		+			+	

Modificada de Hasle³³. LLA: leucemia linfoblástica aguda; LLC: leucemia linfoide crónica; LMA: leucemia mieloide aguda; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; LMMJ: leucemia mielomonocítica juvenil; LMMJ-like: leucemia mielomonocítica juvenil-like.



Figura 2 Síndrome de Noonan. Aspecto característico del labio superior, con los ángulos superiores del borde rojo muy acentuados y un *filtrum* nasolabial ancho. El paciente presenta múltiples nevus melanocíticos adquiridos en la cara.

cómo es posible que mutaciones activadoras e inactivadoras de un mismo gen tengan una manifestación fenotípica similar. De hecho, también se han descrito pacientes con SL con mutaciones activadoras del RAF1²³, por lo que es probable que haya otros factores asociados que determinen la aparición del SN.

Los pacientes afectados presentan un fenotipo muy parecido al del SN, el cual se va acentuando con el paso de los años. Las lesiones lentiginosas pueden tardar en aparecer, dificultando el diagnóstico diferencial con el SN al principio. Las alteraciones del ECG están presentes en un 75% de los pacientes, incluyendo trastornos de la conducción, de la repolarización y del eje QRS³⁵. Casi todos los adultos tienen



Figura 3 Síndrome de Noonan. Paciente con múltiples lesiones névicas en todo el tronco y una extensa mácula café con leche en hemitórax anterior izquierdo. Obsérvese también el tórax discretamente excavado y la amplitud del cuello (*pterygium colli*).

hipertelorismo, además de puente nasal ancho, ptosis palpebral, orejas de implantación baja, pliegues nasolabiales acentuados y arrugas prematuras en la cara³⁶. La estenosis valvular pulmonar se creía presente en el 40% de los pacientes, pero actualmente se considera una frecuencia mucho menor, en torno al 10-20% de los casos³⁵; por el contrario, la miocardiopatía hipertrófica progresiva es el defecto cardíaco más prevalente y es causa de muerte en no pocos casos³⁶. La mitad de los pacientes tiene criptorquidia bilateral, y tampoco es raro encontrar hipospadias, hipoplasia genital y retraso de la pubertad³⁷. El 25% de los pacientes adultos presenta una talla más baja de lo normal. La sordera neurosensorial afecta al 15-25% de los pacientes, y aunque suele ser diagnóstica en la infancia, también puede aparecer tardíamente³⁶. El retraso mental, si existe, es leve.

Manifestaciones cutáneas

Las lesiones lentiginosas son el hallazgo cutáneo más característico, pero pueden no estar presentes en los primeros años de la vida^{38,36}, dificultando el diagnóstico diferencial con el SN. Las lesiones son de tono marrón oscuro y afectan a todo el cuerpo, pero son particularmente llamativas en la cara y la parte superior del cuerpo; aparecen a partir de los 4-5 años, y su número aumenta exponencialmente a lo largo de la infancia, respetando siempre las mucosas, independientemente de la exposición solar (fig. 4). En un 50% de los pacientes también se observan máculas café con leche (MCCL) típicas o de tono mucho más oscuro de lo habitual (en ese caso denominadas máculas *café noir* o café negro), pudiendo estar presentes incluso antes que las lesiones lentiginosas^{36,38}. La histología de las máculas más oscuras puede corresponder a lentigos simples o a nevus melanocíticos, por lo que algunos autores proponen incluir las lesiones melanocíticas en el espectro del síndrome LEOPARD³⁹. Más raramente puede haber lesiones hipopigmentadas, y se han comunicado casos de melanoma⁴⁰.

Riesgo de cáncer

Se han descrito malignidades hematológicas como leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda y trastornos mieloproliferativos, así como neuroblastoma³³, coristomas bilaterales y el ya mencionado melanoma⁴⁰.

Neurofibromatosis tipo 1

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1, OMIM 162200) es un trastorno neurocutáneo de herencia autosómica dominante en el que en el 50% de los casos aparece *de novo*. Se debe a una alteración del gen de la neurofibromina, un gen con 61 exones localizado en el cromosoma 17q11.2 que tiene el índice de neurofibromatosis espontánea más alto de todo el genoma⁴¹. La neurofibromina es una proteína de 327kDa que ejerce un efecto regulador negativo en la vía RAS/MAPK. Contiene un dominio central con una proteína con capacidad activadora de GTPasa (GAP), lo cual se traduce en el paso de la proteína RAS a la forma inactiva ligada a GDP. La disminución de su actividad supresora se traduce en una actividad incrementada de toda la vía RAS/MAPK. La mayoría de los pacientes con NF presentan una mutación intragénica en la neurofibromina, y sólo un 5% de los mismos tiene una microdelección de 1,4 megabases que contiene al menos 11 genes⁴². No existe correlación geno-fenotípica, salvo en dos tipos de anomalía genética: *a*) los pacientes con esta delección suelen ser más altos y presentar más dificultades de aprendizaje, un fenotipo facial más pronunciado y mayor propensión a los tumores malignos de la vaina nerviosa periférica que aquellos con una mutación intragénica⁴³⁻⁴⁵, y *b*) aquellos que tienen una delección de tres pares de bases en el exón 17, que presentan ausencia de neurofibromas y una menor incidencia de complicaciones graves⁴⁶.

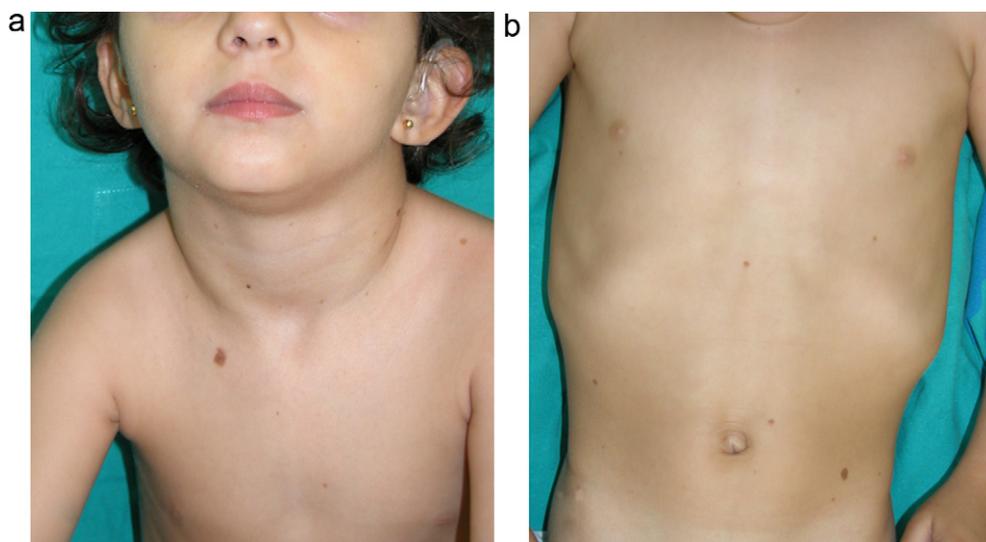


Figura 4 Síndrome de LEOPARD. a. Lentiginos en la parte superior del tronco de una niña con síndrome de LEOPARD. Esta paciente, en la que se demostró una mutación en el gen PTPN11, presentaba sordera e hipertelorismo. Obsérvese también las orejas de implantación baja y el cuello ancho, hallazgos fenotípicos frecuentes en el síndrome de Noonan. b. Lentiginos en cara anterior del tronco (Cortesía de la Dra. Ana Martín Santiago).

La expresividad de las manifestaciones clínicas en la NF1 es muy variable, incluso dentro de una misma familia, y son dependientes de la edad⁴⁷. En los años 80 se determinaron una serie de criterios diagnósticos que incluyen los siguientes hallazgos: a) 6 o más manchas café con leche (MCCL) de diámetro mayor de 5 mm de diámetro máximo en la etapa prepuberal y mayor de 15 mm en la etapa pospuberal; b) dos o más neurofibromas (NF) de cualquier tipo, o un neurofibroma plexiforme; c) pecas axilares o inguinales; d) dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris); e) glioma óptico; f) una lesión ósea característica como displasia del esfenoideas o adelgazamiento de la cortical ósea de los huesos largos con/sin pseudoartrosis; y g) un familiar en primer grado (hijo, hermano, padre o madre) con los criterios anteriores. Estos criterios son bastante sensibles y específicos en adultos, pero menos sensibles en niños por debajo de 8 años⁴⁸. Además, no tienen en cuenta otros síntomas como la dificultad de aprendizaje, los tumores malignos de la vaina nerviosa o la macrocefalia. Un estudio retrospectivo publicado en el año 2000 que recogió 1.900 casos de NF1 encontró que el 46% de los casos esporádicos no cumplían criterios diagnósticos antes del primer año de vida, mientras que a los 8 años los cumplían el 97% y el 100% de los pacientes a los 20 años⁴⁹.

Manifestaciones cutáneas

Los hallazgos dermatológicos más típicos forman parte de los criterios diagnósticos detallados más arriba (MCCL, pecas axilares e inguinales y NF). Las MCCL aparecen a lo largo del primer año de vida en el 99% de los pacientes, y suelen aumentar en número durante la infancia. Aunque pueden existir en pacientes sanos sin NF1 asociada, se calcula que en el 1% de los sanos tienen más de 2 MCCL⁵⁰. Las MCCL respetan palmas, plantas y cuero cabelludo y son de color y tamaño variable, incluso dentro de un mismo paciente⁵¹. En general, tienden a aclararse a lo largo de los años y no suelen producir problemas estéticos. Las pecas axilares e inguinales (clásicamente conocidas como *signo de Crowe*) se observan entre el tercer y el quinto año de la vida; se consideran el hallazgo cutáneo más específico, para algunos autores casi patognomónico⁴⁸. Casi el 90% de los adultos tienen pecas, y a menudo no sólo se limitan a los pliegues, sino que se extienden a lo largo del tronco, el cuello e incluso en torno a los labios⁵² (fig. 5). Los NF pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero lo hacen más tardíamente, generalmente después de la pubertad. Su tamaño es variable, y a menudo son la causa más importante de morbilidad debido a su volumen o visibilidad. Un subtipo especial es el NF plexiforme superficial, que suele ser congénito; los NF plexiformes superficiales presentan hiperpigmentación e hipertricosis, por lo que a menudo se confunden con un nevus melanocítico congénito (fig. 6). Entre las variantes inusuales de NF1 se cuentan las máculas rojoazuladas y pseudoatróficas (fig. 7), lesiones con un aspecto peculiar intrinsecamente relacionado con la presencia de tejido neurofibromatoso infiltrando los vasos dérmicos o rodeándolos respectivamente⁵³. Entre los hallazgos cutáneos no tan característicos, pero relativamente frecuentes de la NF1, se incluyen xantogranulomas juveniles, tumores glómicos, melanomas,



Figura 5 Neurofibromatosis tipo 1. El paciente presenta máculas café con leche y numerosas efélides en las axilas (*signo de Crowe*), el tronco e incluso en la cara.



Figura 6 Neurofibromatosis tipo 1. Neurofibroma plexiforme superficial congénito en el abdomen.

nevus anémicos, la hiperpigmentación generalizada y el picor⁴⁸.

Existe una forma de NF1 en mosaico denominada NF segmentaria que se caracteriza por la afectación de un segmento del cuerpo y la ausencia de antecedentes familiares de la enfermedad. Puede haber MCCL aisladas, neurofibromas aislados, MCCL y neurofibromas simultáneamente o neurofibromas plexiformes aislados⁵⁴. Se desconoce el riesgo de transmisión de la enfermedad, pero este existe si coexiste con mosaicismo gonadal⁵⁵. Además, se sabe que el riesgo no depende de la localización, por lo que la posibilidad de transmisión existe incluso cuando la forma segmentaria respeta la zona genital⁵⁴.



Figura 7 Neurofibromatosis tipo 1. Detalle de una mácula rojo-azulada, de aspecto pseudoatrófico.

Neurofibromatosis 1 y riesgo de cáncer

Todos los pacientes con NF1 sufren una mayor predisposición al desarrollo de neoplasias, ya sean benignas (como los NF o los tumores glómicos) o malignas. Del 8 al 12% de los pacientes con NF1 desarrollarán un tumor maligno de la vaina nerviosa periférica, generalmente en la zona de un NF plexiforme⁵⁶. El dolor persistente y el crecimiento acelerado deben considerarse signos de alarma, y el picor local podría indicar la presencia de un tumor del sistema nervioso central⁵⁷. Por otro lado, hay mayor incidencia de sarcomas⁵⁸, rhabdomyosarcomas, neuroblastomas, tumores gastrointestinales estromales, feocromocitomas y cáncer de mama⁵⁹. Finalmente, los niños con NF1 tienen un riesgo entre 200 y 500 veces mayor al de la población normal de sufrir una LMMJ, independientemente de la concurrencia o no de xantogranulomas juveniles⁶⁰; sin embargo, no parece adecuado hacer despistaje rutinario de LMMJ en estos niños, salvo que los hallazgos asociados lo aconsejen (hepatoesplenomegalia, adenopatías, palidez, petequias, etc.).

Síndrome de Legius

El síndrome de Legius (SLG, OMIM 611431) o NF1-like es un síndrome parecido a la NF1 que fue descrito en 2007⁶¹. Esta enfermedad, de herencia autosómica dominante, se debe a una mutación del gen SPRED1 (*sprouty related EVH1 domain-containing protein 1*), un gen de 7 exones localizado en el cromosoma 15q13.2, cuya alteración determina una pérdida de función que produce un aumento en los niveles de las proteínas RAF1, MEK y ERK, así como un incremento en el factor de transcripción ELK1. Se han detectado mutaciones en todos los exones del gen, algunas de ellas recurrentes, pero sin claros puntos mutacionales «calientes»⁶³. El SLG se caracteriza por la presencia de MCCL y/o lentigos, a lo que ocasionalmente se asocia macrocefalia, un fenotipo tipo Noonan y/o dificultades de aprendizaje. A menudo, estos pacientes cumplen criterios de NF1, pero en el SLG se excluye específicamente la presencia de nódulos del Lisch, neurofibromas, tumores del SNC y mutaciones en el gen de la NF1⁶¹.

Manifestaciones cutáneas

Los hallazgos cutáneos típicos del SLG incluyen manchas café con leche y lentigos. Algunos adultos presentan lipomas^{62,63}. A la vista de las series publicadas parece que la mayor probabilidad de encontrar pacientes con SLG se da en los casos familiares de MCCL con o sin lentigos⁶³.

Síndrome de Legius y riesgo de cáncer

No está claro si en el SLG existe una mayor predisposición al cáncer; se han descrito pacientes con leucemia monoclástica aguda⁶⁴, cáncer de pulmón, tumor de Wilms, adenocarcinoma de colon⁶¹, cáncer de mama, tumor dermoide de ovario⁶⁵ y un schwannoma vestibular⁶³, por lo que es necesario tener en cuenta esa posibilidad.

Síndrome de Costello

El síndrome de Costello (SC, OMIM 218040) es un trastorno esporádico de probable herencia autosómica dominante que se descubrió en el año 2005⁶⁶, constituyendo el primer trastorno genético identificado consecuencia de una mutación germinal en la vía RAS. Prácticamente la totalidad de los pacientes con SC presentan una mutación en el gen que codifica la proteína HRAS⁶⁷. Este gen se localiza en el cromosoma 11p15.5, se extiende a lo largo de 6,5 Kb y consta de 6 exones⁴. Codifica dos proteínas distintas, la p21-HRAS y la p19-HRAS; la p21-HRAS es mucho más abundante que la p19-HRAS, la cual parece ejercer un posible efecto regulador negativo sobre aquella^{68,69}. La mutación del HRAS produce una activación aberrante de la vía RAS. Casi todos los pacientes presentan una mutación heterocigota en el cromosoma paterno, pero existen casos aislados en los que el cromosoma alterado procedía de la madre^{70,71}, e incluso algunos casos excepcionales de mosaicismo^{72,73}. En una serie de 139 casos se demostró que la mutación pG12S estaba presente hasta en un 80% de los casos, y la pG12A en otro 7% más⁷⁴, por lo que los análisis genéticos deben iniciarse por el exón 2, que es donde se localiza la mutación en la gran mayoría de los casos. El resto de los pacientes presentaban otras mutaciones, nunca iguales en más de 4 de ellos. Las mutaciones más comunes originan un fenotipo típico, mientras que otras como la pT85I se asocian un fenotipo más leve⁷⁵ o la pG12V con un fenotipo más severo^{66,76}. El hecho de que todos los pacientes presenten una mutación heterocigota apunta a un patrón hereditario autosómico dominante; todos los casos publicados hasta el momento ocurrieron *de novo* en los padres, cuya media de edad oscilaba entre los 38 y los 43 años^{77,78}. También se han publicado pacientes con fenotipo de SC con una mutación en el gen KRAS^{79,80} y otro en el BRAF⁸¹, poniendo de manifiesto todavía más el amplio espectro fenotípico de los pacientes con mutaciones en los genes de la vía RAS.

La gestación de estos pacientes cursa con polihidramnios (90%), avanzada edad parental (62%), macrosomía (50%), parto prematuro (50%) y, con menos frecuencia, taquiarritmia fetal⁷⁴. En el periodo postnatal se observan dificultades importantes para la alimentación que suelen requerir la implantación de una sonda nasogástrica. Con el tiempo persiste un cierto retraso estatoponderal, y aunque el diámetro cefálico está dentro de los límites normales, el paciente tiene un aspecto macrocefálico. El retraso generalizado del desarrollo y la hipotonía se manifiestan en los primeros meses de la vida, y se reflejan en un déficit cognitivo moderado (IQ 56-69) cuando el niño es algo mayor, y un déficit particularmente evidente en la expresividad facial. Es muy llamativa la sociabilidad de los pacientes, que a menudo interaccionan con el médico haciendo preguntas o comentarios. Los rasgos faciales dismórficos se acentúan con el tiempo, e incluyen una boca grande de labios carnosos, mejillas rellenas, frente prominente, implantación baja del pelo, pliegue epicántico, nariz corta con puente nasal deprimido, y orejas de implantación baja, rotadas posteriormente, y con hélix y lóbulos engrosados (fig. 8)⁸². La desviación cubital de la muñeca y del quinto dedo de la mano son muy características, así como la retracción del talón de Aquiles (casi constante), la cifoescoliosis y la



Figura 8 Síndrome de Costello. Facies típica con línea baja de implantación del pelo, puente nasal deprimido, pliegue epicanthal, mejillas regordetas y boca grande de labios carnosos.



Figura 9 Síndrome de Costello. Crecimientos papilomatosos bajo la nariz y en la mejilla derecha.



Figura 10 Síndrome de Costello. Piel tosca y redundante en el dorso de las manos y pliegues palmares profundos.

osteopenia. La deficiencia de la hormona del crecimiento es preeral, así como la disregulación del desarrollo puberal. Al menos dos tercios de los pacientes desarrollan algún tipo de anomalía cardíaca, incluyendo hipertrofia cardíaca (41%), defectos cardíacos congénitos (21%) y taquicardia supraventricular (33%) entre los hallazgos más frecuentes⁸³.

Manifestaciones cutáneas

Los hallazgos cutáneos más significativos, aunque no patognomónicos, son el pelo rizado, escaso y corto, las lesiones papilomatosas periorificiales en la cara (fig. 9), la hiperpigmentación de los pliegues, la laxitud cutánea, la piel redundante en el dorso de las manos y los pies y la marcada acentuación de los pliegues palmoplantares (fig. 10). Las lesiones papilomatosas periorificiales pueden aparecer desde el primer año de vida o más tardíamente, durante la adolescencia⁸². El estudio histológico en estos pacientes revela un aumento de la fragmentación y anastomosis de las fibras elásticas en comparación con la piel normal⁸⁴. Al parecer, los fibroblastos de estos pacientes presentan una deficiencia funcional de la proteína ligadora de elastina, que repercute en una alteración de las fibras elásticas y en un depósito anormal de las mismas en la piel, la lengua, la faringe, la laringe, los alvéolos y la aorta^{85,86}.

Síndrome de Costello y riesgo de cáncer

Los pacientes con SC tienen una tendencia elevada al desarrollo de neoplasias, sean benignas o malignas. Un 13-15% de los pacientes presentará un cáncer a lo largo de la vida^{20,74}, siendo el rhabdomioma embrionario el tumor más común, seguido del neuroblastoma, el cáncer de células transicionales de vejiga y otros menos frecuentes, como el ganglioneuroblastoma, el adenocarcinoma de vejiga o el neuroblastoma del acústico⁸⁷. El rhabdomioma de vejiga o el neuroblastoma aparecen durante la infancia, en general antes del cuarto año de la vida, mientras que el cáncer de vejiga es más frecuente en adultos, aunque puede aparecer en cualquier momento después de los 10 años a partir de la primera década de la vida^{87,88}. Curiosamente, no se ha comunicado la aparición de leucemia en ningún paciente³³. La evidencia del riesgo aumentado de malignidad hace aconsejable un protocolo de seguimiento en estos pacientes⁸⁸. Parece que la probabilidad de cáncer es mayor en la mutación G12A que en la mutación G12S²⁰.

Síndrome cardio-facio-cutáneo

El síndrome cardio-facio-cutáneo (SCFC, OMIM 115150) es un trastorno genético raro de aparición esporádica y herencia autosómica dominante. Hasta el momento se han descrito mutaciones en los genes BRAF, MAP1K1, MAP2K2 y KRAS. El gen BRAF se localiza en el cromosoma 7q34, consta de 18 exones y se extiende a lo largo de 190Mpb. Entre el 40 y el 78% de los pacientes con SCFC presentan mutaciones germinales en este gen^{89,90}, que casi nunca está alterado en el resto de las rasopatías. La mutación más prevalente

es la Q257R, que se localiza en el exón 6, seguida de otras en los exones 11,12,14 y 15. Aproximadamente un 25% de los pacientes presenta una mutación en los genes MAP2K1 o MAP2K2¹⁹, los cuales se localizan en los cromosomas 15q22 y 19p13.3 respectivamente. Ambos contienen 11 exones y codifican las proteínas MEK1 y 2 respectivamente; estas proteínas son activadas por la proteína RAF y tienen capacidad para fosforilar las proteínas ERK1 y ERK2. El gen KRAS se localiza en el cromosoma 12p12.1, consta de 6 exones y genera dos isoformas de ARNm, una de las cuales (KRASA4a) se expresa en todos los tejidos del organismo, mientras que la otra (KRASA4b) no se expresa en el corazón⁹¹. Menos del 1% de los pacientes presentan una mutación en este gen, siendo la más frecuente la D153V; esta mutación concreta altera la generación de la isoforma KRASA4b, lo cual indica que esta isoforma participa en el desarrollo humano²⁰. Para algunos autores no existe una clara relación geno-fenotípica⁹², mientras que para otros sí la hay; así, los pacientes con mutaciones KRAS tendrían una incidencia menor de manifestaciones cutáneas⁹⁰, mientras que los afectados con una mutación MEK tendrían un desarrollo mental normal¹¹. Se han descrito mutaciones germinales de KRAS en el SCFC, el SN, el SC y en algunos pacientes con fenotipo intermedio SN/SCFC y SC/SN, poniendo de manifiesto una vez más el solapamiento clínico entre estos pacientes⁹³.

Los hallazgos fenotípicos a menudo se superponen con los de otras rasopatías, fundamentalmente con los del SN. Algunos enfermos tienen rasgos tan parecidos, que durante un tiempo el SCFC se consideraba una forma severa de SN; sin embargo, el importante retraso mental y las anomalías cutáneas ectodérmicas orientan clínicamente hacia el SCFC a estos pacientes. Adicionalmente, el análisis genético permite hacer el diagnóstico de certeza, ya que el SCFC nunca hay mutación en el gen PTPN11. En los casos afectados suele haber polihidramnios durante la gestación y retraso del crecimiento en la etapa posnatal debido a las dificultades para la alimentación. Los rasgos dismórficos faciales incluyen una frente ancha, con constricción temporal bilateral, hendiduras palpebrales incurvadas hacia abajo, puente nasal deprimido y orejas con hélix prominentes y rotadas hacia atrás. El retraso psicomotor es de moderado a severo, y una o más anomalías cardíacas están presentes en el 75% de los pacientes, fundamentalmente estenosis pulmonar (45%), miocardiopatía hipertrófica (40%) y defectos del septo auricular (22%)⁹³.

Manifestaciones cutáneas

En el SCFC las anomalías ectodérmicas son significativas, y a menudo permiten orientar el diagnóstico diferencial. Los pacientes tienen el pelo corto, escaso y rizado, descamación ictiosiforme e hiperqueratosis folicular generalizada (fig. 11). Un hallazgo distintivo es el uleritema ofriógenes, con hiperqueratosis folicular, eritema y alopecia cicatricial de las cejas (fig. 12). Cuando los individuos de la edad adulta puede aparecer hiperqueratosis palmoplantar y linfedema. En una serie de 61 pacientes, publicada en 2010, se observaron anomalías en el pelo en el 93% de los pacientes, uleritema ofriógenes en el 90% de los pacientes,



Figura 11 Síndrome cardio-facio-cutáneo. Facies típica de síndrome donde se aprecia el uleritema ofriógenes en cejas característico (cortesía de la Dra. Eulalia Baselga).

queratosis pilar en el 80%, hiperqueratosis palmoplantar en el 36%, más de 50 nevus melanocíticos adquiridos en el 23% y hemangiomas infantiles en el 26% de los casos⁹⁴. Además, se mencionan otros hallazgos cutáneos como la aceleración en la velocidad de crecimiento de las uñas, la escasez de vello en las extremidades, el olor axilar prepuberal, el escaso crecimiento del cabello, el pliegue de los lóbulos de las orejas, la acantosis nigricans o los pezones hiperplásicos. Aunque en esta serie no se observó ningún paciente con MCCL ni papilomas periorificiales, hallazgos comunes en otras rasopatías, otros autores sí han encontrado pacientes con MCCL y lentigos^{17,95}. Finalmente, algunos autores apuntan la posible afectación de los ductos ecrinos y el folículo piloso, ya que en el estudio histológico de un paciente se observaron metaplasia escamosa ecrina y granulomas perianexiales⁹⁶.



Figura 12 Síndrome cardio-facio-cutáneo. Hiperqueratosis folicular en el miembro superior (cortesía de la Dra. Eulalia Baselga).

Síndrome cardio-facio-cutáneo y riesgo de cáncer

Al contrario de lo que ocurre en otros síndromes de la vía RAS/MAPK, en el SCFC no parece haber riesgo aumentado de malignidad. No obstante, se han descrito dos pacientes con una mutación germinal en BRAF que desarrollaron una leucemia linfoblástica aguda^{90,97,98}, otro con hepatoblastoma metastásico⁹⁹, y uno más con un neuroblastoma⁹⁰, por lo que no se debe despreciar este riesgo.

Síndrome linfoproliferativo autoinmune

El síndrome linfoproliferativo autoinmune (OMIM 164790) se caracteriza por un defecto en la apoptosis de los linfocitos que determina el cúmulo de linfocitos normales en el organismo y un riesgo aumentado de desarrollar malignidades hematológicas¹⁰⁰. La mayoría de los casos se debe a un defecto de la apoptosis mediada por el receptor extrínseco Fas secundario a mutaciones en la ruta del CD95¹⁰¹, pero recientemente se han identificado mutaciones germinales en NRAS que producen esta misma enfermedad por un mecanismo independiente¹². La mutación en NRAS produce una estabilización en la forma activa ligada a GTP, que resulta en una activación de toda la vía RAS. Así, aumenta la fosforilación de la proteína ERK, que inhibe la expresión linfocítica del BIN y, secundariamente, la apoptosis mitocondrial intrínseca.

Síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa

El síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (OMIM 608354) se trata de un trastorno autosómico dominante en el que malformaciones capilares multifocales se asocian a malformaciones vasculares y fístulas arteriovenosas en la piel, músculos, huesos y órganos internos como el cerebro y el corazón^{13,102}. Se debe a mutaciones inactivadoras del gen RASA1 que, al igual que el gen NF1, codifica una proteína Ras-GAP; la insuficiencia de esta proteína conlleva una reducción en la hidrólisis de Ras-GTP y una sobreestimulación secundaria de la vía RAS/MAPK¹⁰². Se desconoce si los pacientes tienen un riesgo aumentado de sufrir tumores.

Fibromatosis gingival hereditaria

La fibromatosis gingival hereditaria (FGH, OMIM 135300) se caracteriza por el crecimiento fibroso benigno, lento y progresivo de las encías. Es un proceso genéticamente heterogéneo de herencia autosómica dominante o recesiva según cada caso. La FGH tipo 1 es una forma autosómica dominante rara que se debe a una mutación en el gen SOS1 que activa la vía RAS/MAPK¹⁴. Se desconoce por qué no se asocia con otros defectos del desarrollo, como ocurre con otro tipo de mutaciones SOS1 relacionadas con el SN.

RAS y cáncer

En torno a un 30% de los tumores en humanos tienen mutaciones activadoras de la vía RAS/MAPK⁶; la prevalencia varía

en función del tumor, siendo del 90% en el adenocarcinoma de páncreas, 50% en el colon y tiroides, 30% en el pulmón y 25% en el caso del melanoma. Las mutaciones se detectan con mayor frecuencia en KRAS (en torno a un 85% del total), NRAS (aproximadamente un 15%) y mucho más raramente en HRAS (menos del 1% del total). Estos tres miembros de la familia RAS comparten el 85% de la secuencia de aminoácidos y se expresan en muchos tejidos del organismo, especialmente en el caso de KRAS, detectable en prácticamente la totalidad de las líneas celulares¹⁰³. Los puntos «calientes» mutacionales de las proteínas RAS producen cambios en los aminoácidos G12, G13 y Q61 que impiden tanto la hidrólisis intrínseca de la forma activa de RAS unida a GTP, como la respuesta a los GAPs. Ello conduce a la activación intrínseca e ilimitada de la cascada metabólica MAPK, entre cuyos efectores se encuentra la proteína RAF, un conocido proto-oncogén. Existen tres isoformas de RAF, de las cuales el BRAF, la más efectiva de ellas dentro de la vía MAPK, está involucrado en el 7% de todos los cánceres humanos y con particular frecuencia en el melanoma, donde se detecta hasta en el 70% de los casos¹⁰⁴. La mayoría de las mutaciones se encuentran dentro del dominio cinasa, y la más frecuente de ellas produce una sustitución V600E que activa la vía RAS/MAPK¹⁰⁵. Finalmente, se han encontrado mutaciones somáticas en PTPN11 en pacientes con LMMJ, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda, por lo que el PTPN11 se considera un oncogén¹⁰⁶.

Perspectivas de futuro en Dermatología

La vía RAS/MAPK está perfectamente definida, por lo que sus alteraciones repercuten en el desarrollo del cáncer y/o en la aparición de síndromes genéticos como los que se han mencionado. Hace 30 años que se descubrió su implicación en la biología tumoral, y desde entonces se están buscando fármacos antitumorales que la inhiban. Lamentablemente, los esfuerzos encaminados a crear un fármaco inhibidor de la vía RAS/MAPK no han tenido demasiado éxito hasta el momento. En la esfera dermatológica el objetivo principal de los estudios es el melanoma, tumor en el que se detectan mutaciones BRAF y NRAS en el 50-70% y 15-30% de los casos respectivamente^{107,108}, y para el que apenas existen opciones terapéuticas. Parece que las dianas óptimas de la cascada serían las proteínas BRAF y MEK, pero es necesario bloquear también otras rutas metabólicas implicadas en el desarrollo, crecimiento y diseminación del melanoma, como es el caso de las rutas AKT3 y PI3K¹⁰⁹. Así, sorafenib, un fármaco inhibidor de RAF aprobado para el tratamiento del hepatocarcinoma avanzado, no se ha mostrado eficaz como agente único en el tratamiento de los melanomas que expresan la mutación BRAF V600E¹¹⁰, probablemente debido a cortocircuitos de retroalimentación que perpetúan la hiperactivación de la vía. Los fármacos inhibidores de MEK y ERK parecen más prometedores, pero de momento no poseen un perfil de biodisponibilidad y toxicidad que permita su empleo¹⁰⁹.

En cuanto al tratamiento de las rasopatías se están realizando ensayos clínicos para intentar detener el desarrollo de tumores y mejorar el desarrollo cognitivo de los pacientes con NF1. Hay estudios en curso con sirolimus (un inhibidor

de la vía mTOR, que está disregulada en la NF1, la NF2 y la esclerosis tuberosa), imatinib, cediranib (un inhibidor de VEGFR, c-Kit y otras serín proteasas), sorafenib, bevacizumab combinado con RAD001 y lovastatina¹¹¹. De momento no está claro si los fármacos podrán compensar los mecanismos de retroalimentación de las proteínas inhibidas, ni si los efectos secundarios a largo plazo compensarán el hipotético beneficio de su uso. Sin duda, la escasa prevalencia de las rasopatías dificulta la inclusión de pacientes y disminuye el interés económico de su investigación, de modo que a estos pacientes les queda un largo camino por recorrer antes de que puedan beneficiarse de un tratamiento farmacológico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Der CJ, Krontiris TG, Cooper GM. Transforming genes of human bladder and lung carcinoma cell lines are homologous to the ras genes of Harvey and Kirsten sarcoma viruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79:3637–40.
- Tidyman WE, Rauen KA. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev*. 2009;19:230–326.
- Takai Y, Sasaki T, Matozaki T. Small GTP-binding proteins. *Physiol Rev*. 2001;81:153–208.
- Barbacid M. Ras Genes. *Annu Rev Biochem*. 1987;56:779–827.
- Donovan S, Shannon KM, Bollag G. GTPase activating proteins: critical regulators of intracellular signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1602:23–45.
- Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:459–65.
- Giehl K. Oncogenic Ras in tumour progression and metastasis. *Biol Chem*. 2005;386:193–205.
- Yoon S, Seger R. The extracellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions. *Growth Factors*. 2006;24:21–44.
- Bos JL. Ras Oncogenes in Human Cancer: a Review. *Cancer Res*. 1989;49:4682–9.
- Schubert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:295–308.
- Nava C, Hanna N, Michot C, Pereira S, Pouvreau N, Niihori T, et al. Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signalling pathway: genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J Med Genet*. 2007;44:763–71.
- Oliveira JB, Bidere N, Niemela JE, Zheng L, Sakai K, Nix CP, et al. NRAS mutation causes a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:8953–8.
- Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev*. 2005;15:265–9.
- Hart TC, Zhang Y, Gorry MC, Hart PS, Cooper M, Marazita ML, et al. A mutation in the SOS1 gene causes hereditary gingival fibromatosis type 1. *Am J Hum Genet*. 2002;70:943–54.
- Mukhopadhyay A, Krishnaswami SR, Mou SK. Activated Kras alters epidermal homeostasis of mouse skin, resulting in redundant skin and defective hair cycling. *J Invest Dermatol*. 2010;131:311–9.
- Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol*. 2010;1:2–26.
- Sarkozy A, Carta C, Moretti S, Zampino G, Digilio MC, Pantaleoni F, et al. Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Hum Mutat*. 2009;30:695–702.
- Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2001;29:465–8.
- Tidyman WE, Rauen KA. Mutational and functional analysis in human Ras/MAP kinase genetic syndromes. *Methods Mol Biol*. 2010;661:433–47.
- Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, Kure S, Matsubara Y. The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat*. 2008;29:992–1006.
- Disorders AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, et al. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2007;39:70–4.
- Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarkozy A, et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2007;39:75–9.
- Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2007;39:1007–12.
- Cirstea IC, Kutsche K, Dvorsky R, Gremer L, Carta C, Horn D, et al. A retracted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2010;42:27–9.
- Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, Ma'ayan A, Sarkozy A, Fodale V, et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet*. 2009;41:1022–6.
- Martinelli S, De Luca A, Stellacci E, Rossi C, Checquolo S, Lepri F, et al. Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype. *Am J Hum Genet*. 2010;87:250–7.
- Allanson JE. Noonan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145C:274–9.
- Allanson JE, Bohring A, Dorr HG, Dufke A, Gillissen-Kaesbach G, Horn D, et al. The face of Noonan syndrome: Does phenotype predict genotype. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:1960–6.
- Zenker M, Buheitel G, Rauch R, Koenig R, Bosse K, Kress W, et al. Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. *J Pediatr*. 2004;144:368–74.
- Witt DR, Hoyne HE, Zonana J, Manchester DK, Fryns JP, Stevenson JG, et al. Lymphedema in Noonan syndrome: clues to pathogenesis and prenatal diagnosis and review of the literature. *Am J Med Genet*. 1987;27:841–56.
- Ramaswamy PV, Storm CA, Filiano JJ, Dinulos JG. Multiple granular cell tumors in a child with Noonan syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2010;27:209–11.
- Lee WJ, Lee DW, Yang JH, Chang SE, Lee MW, Choi JH, et al. Novel occurrence of microcystic lymphatic malformation and linear port-wine stain in patients with Noonan syndrome. *Int J Dermatol*. 2010;49:232–3.
- Hasle H. Malignant diseases in Noonan syndrome and related disorders. *Horm Res*. 2009;72 Suppl2:8–14.
- Swanson KD, Winter JM, Reis M, Bentires-Alj M, Greulich H, Grewal R, et al. SOS1 mutations are rare in human malignancies: implications for Noonan Syndrome patients. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008;47:253–9.
- Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, et al. Prevalence and clinical significance of

- cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol.* 2007;100:736–41.
36. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:13.
 37. Sarkozy A, Conti E, Digilio MC, Marino B, Morini E, Pacileo G, et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentiginos LEOPARD syndrome. *J Med Genet.* 2004;41:e68.
 38. Digilio MC, Sarkozy A, de Zorzi A, Pacileo G, Limongelli G, Mingarelli R, et al. LEOPARD syndrome: clinical diagnosis in the first year of life. *Am J Med Genet A.* 2006;140:740–6.
 39. Rodríguez-Bujaldón A, Vázquez-Bayo C, Jiménez-Puya R, Galán-Gutiérrez M, Moreno-Giménez J, Rodríguez-García A, et al. LEOPARD syndrome: what are café noir spots? *Pediatr Dermatol.* 2008;25:444–8.
 40. Seishima M, Mizutani Y, Shibuya Y, Arakawa C, Yoshida R, Ogata T. Malignant melanoma in a woman with LEOPARD syndrome: identification of a germline PTPN11 mutation and a somatic BRAF mutation. *Br J Dermatol.* 2007;157:1297–9.
 41. Theos A, Korf BR. American College of Physicians. Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. *Ann Intern Med.* 2006;144:842–9.
 42. Kluwe L, Siebert R, Gesk S, Friedrich RE, Tinschert S, Kehrer-Sawatzki H, et al. Screening 500 unselected neurofibromatosis 1 patients for deletions of the NF1 gene. *Hum Mutat.* 2004;23:111–6.
 43. Descheemaeker MJ, Roelandts K, De Raedt T, Brems H, Fryns JP, Legius E. Intelligence in individuals with a neurofibromatosis type 1 microdeletion. *Am J Med Genet A.* 2004;131:325–6.
 44. Mautner VF, Kluwe L, Friedrich RE, Roehl AC, Bammert S, Högel J, et al. Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions. *J Med Genet.* 2010;47:623–30.
 45. De Raedt T, Brems H, Wolkstein P, Vidaud D, Pilotti S, Perrone F, et al. Elevated risk for MPNST in NF1 microdeletion patients. *Am J Hum Genet.* 2003;72:1288–92.
 46. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, Thomas N, Chuzhanova N, Giovannini S, et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2007;80:140–51.
 47. Riccardi VM. Genotype, malleotype, phenotype, and randomness: lessons from neurofibromatosis-1 (NF-1). *Am J Hum Genet.* 1993;53:301–4.
 48. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:1–14, quiz 15–6.
 49. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000;105(3 Pt 1):608–14.
 50. Whitehouse D. Diagnostic value of the cafe-au-lait spot in children. *Arch Dis Child.* 1966;41:316–9.
 51. Boyd KP, Gao L, Feng R, Beasley M, Messiaen L, Korf BR, et al. Phenotypic variability among cafe-au-lait macules in neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:440–7.
 52. Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. *Brain.* 1988;111(Pt 6):1355–81.
 53. Zeller J, Wechsler J, Revuz J, Wolkstein P. Blue-red macules and pseudoatrophic macules in neurofibromatosis 1. *Ann Dermatol Venereol.* 2002;129:180–1.
 54. Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology.* 2001;56:1433–43.
 55. Consoli C, Nos C, Green S, Balderson D, Cooper DN, Upadhyaya M. Gonosomal mosaicism for a nonsense mutation (R1947X) in the NF1 gene in segmental neurofibromatosis type 1. *J Invest Dermatol.* 2005;125:463–6.
 56. Evans DG, Baser ME, McGaughan J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2002;39:311–4.
 57. Johnson RE, Kanigsberg ND, Jiménez CL. Localized pruritus: a presenting symptom of a spinal cord tumor in a child with features of neurofibromatosis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(5 Pt 2):958–61.
 58. Coffin CM, Cassity J, Viskochil D, Randall RL, Albritton K. Non-neurogenic sarcomas in four children and young adults with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A.* 2004;127A:40–3.
 59. Brems H, Beert E, de Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol.* 2009;10:508–15.
 60. Burgdorf WH, Zelger B. JXG, NF1, and JMML: alphabet soup or a clinical issue? *Pediatr Dermatol.* 2004;21:174–6.
 61. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, Denayer E, Taniguchi K, Kato R, et al. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet.* 2007;39:1120–6.
 62. Wakioka T, Sasaki A, Kato R, Shouda T, Matsumoto A, Miyoshi K, et al. Spred is a Sprouty-related suppressor of Ras signalling. *Nature.* 2001;412:647–51.
 63. Denayer E, Chmara M, Brems H, Kievit AM, van Bever Y, Van den Uweland AM, et al. Legius syndrome in fourteen families. *Hum Mutat.* 2011;32:E1985–1998.
 64. Pasmant E, Sabbagh A, Hanna N, Masliah-Planchon J, Jolly E, Goussard P, et al. SPRED1 germline mutations caused a neurofibromatosis type 1 overlapping phenotype. *J Med Genet.* 2009;46:425–30.
 65. Messiaen L, Yao S, Brems H, Callens T, Sathienkijkanchai A, Denayer E, et al. Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome. *JAMA.* 2009;302:2111–8.
 66. Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa H, Ohashi H, Tanaka Y, et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet.* 2005;37:1038–40.
 67. Gripp KW, Lin AE, Stabley DL, Nicholson L, Scott Jr CI, Doyle D, et al. HRAS mutation analysis in Costello syndrome: genotype and phenotype correlation. *Am J Med Genet A.* 2006;140:1–7.
 68. Huang MY, Cohen JB. The alternative H-ras protein p19 displays properties of a negative regulator of p21Ras. *Oncol Res.* 1997;9:611–21.
 69. Guil S, Gattoni R, Carrascal M, Abian J, Stevenin J, Bach-Elias M. Roles of hnRNP A1, SR proteins, and p68 helicase in c-H-ras alternative splicing regulation. *Mol Cell Biol.* 2003;23:2927–41.
 70. Sol-Church K, Stabley DL, Nicholson L, González IL, Gripp KW. Paternal bias in parental origin of HRAS mutations in Costello syndrome. *Hum Mutat.* 2006;27:736–41.
 71. Zampino G, Pantaleoni F, Carta C, Cobellis G, Vasta I, Neri C, et al. Diversity, parental germline origin, and phenotypic spectrum of de novo HRAS missense changes in Costello syndrome. *Hum Mutat.* 2007;28:265–72.
 72. 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;140:2163–9.
 73. Girisha KM, Lewis LE, Phadke SR, Kutsche K. Costello syndrome with severe cutis laxa and mosaic HRAS G12S mutation. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:2861–4.
 74. Rauen KA, Schoyer L, McCormick F, Lin AE, Allanson JE, Stevenson DA, et al. Proceedings from the 2009 genetic syndromes of the Ras/MAPK pathway: From bedside to bench and back. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:4–24.
 75. Gripp KW, Innes AM, Axelrad ME, Gillan AT, Parboosingh JS, Davies C, et al. Costello syndrome associated with novel germline HRAS mutations: an attenuated phenotype? *Am J Med Genet A.* 2008;146A:683–90.

76. Viosca J, Schuhmacher AJ, Guerra C, Barco A. Germline expression of H-Ras(G12V) causes neurological deficits associated to Costello syndrome. *Genes Brain Behav.* 2009;8:60–71.
77. Lurie IW. Genetics of the Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 1994;52:358–9.
78. Zenker M, Golabi M, Norton ME, Rosenblatt RM, Feldman GM, Yang SP, et al. Costello syndrome: phenotype, natural history, differential diagnosis, and possible cause. *J Pediatr.* 1998;133:441–8.
79. Zenker M, Lehmann K, Schulz AL, Barth H, Hansmann D, Koenig R, et al. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with KRAS germline mutations. *J Med Genet.* 2007;44:131–5.
80. Gremer L, Merbitz-Zahradnik T, Dvorsky R, Cirstea IC, Kratz CP, Zenker M, et al. Germline KRAS mutations cause aberrant biochemical and physical properties leading to developmental disorders. *Hum Mutat.* 2011;32:33–43.
81. Vila Torres J, Pineda Marfa M, González Ensenat MA, Lloreta Trull J. Pathology of the elastic tissue of the skin in Costello syndrome. An image analysis study using mathematical morphology. *Anal Quant Cytol Histol.* 1994;16:421–9.
82. Rauen KA. HRAS and the Costello syndrome. *Clin Genet.* 2007;71:101–8.
83. Lin AE, Grossfeld PD, Hamilton RM, Smoot L, Gripp KW, Proud V, et al. Further delineation of cardiac abnormalities in Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 2002;111:115–29.
84. Vila Torres J, Pineda Marfa M, González Ensenat MA, Lloreta Trull J. Pathology of the elastic tissue of the skin in Costello syndrome. An image analysis study using mathematical morphology. *Anal Quant Cytol Histol.* 1994;16:421–9.
85. Hinek A, Smith AC, Cutiong EM, Callahan JW, Gripp KW, Weksberg R. Decreased elastin deposition and high proliferation of fibroblasts from Costello syndrome are related to functional deficiency in the 65–72 kD elastin-binding protein. *Am J Med Genet A.* 2000;66:859–72.
86. Mori M, Yamagata T, Mori Y, Nokubi M, Saito K, Fukushima Y, et al. Elastic fiber degeneration in Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 1996;61:304–9.
87. Gripp KW. Tumor predisposition in Costello syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;137C:72–7.
88. Gripp KW, Scott Jr CI, Nicholson L, McDonald-McGinn DM, Ozeran JD, Jones MC, et al. Five additional Costello syndrome patients with rhabdomyosarcoma: proposal for a tumor screening protocol. *Am J Med Genet A.* 2002;108:80–7.
89. Rodríguez-Viciano P, Tetsu O, Tidyman WE, Estep AL, Conger BA, Cruz MS, et al. Germline mutations in genes within the MAPK pathway cause cardio-facio-cutaneous syndrome. *Science.* 2006;311:1287–90.
90. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cave H, Verloes A, et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet.* 2006;38:294–6.
91. Plowman SJ, Hancock JF. Ras signaling from plasma membrane and endomembrane microdomains. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1746:274–83.
92. Narumi Y, Aoki Y, Niihori T, Neri G, Cave H, Verloes A, et al. Molecular and clinical characterization of cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome: overlapping clinical manifestations with Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:799–807.
93. Roberts A, Jalanson J, Jadico U, Kavamura MI, Noonan J, Opitz JM, et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet.* 2006;43:833–42.
94. Siegel DH, McKenzie J, Frieden IJ, Rauen KA. Dermatologic Findings in 61 Mutation-Positive Individuals with Cardio-facio-cutaneous Syndrome. *Br J Dermatol.* 2011;164:521–9.
95. Terao M, Sakai N, Higashiyama S, Kotobuki Y, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, et al. Cutaneous symptoms in a patient with cardiofaciocutaneous syndrome and increased ERK phosphatase activity in skin fibroblasts. *Br J Dermatol.* 2010;163:881–4.
96. Jeffries ML, Aleck KA, Bernert RA, Hansen RC. Eccrine squamous metaplasia and periadnexal granulomas: new cutaneous histopathologic findings in cardiofaciocutaneous syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:274–8.
97. Van Den Berg H, Hennekam AC. Acute lymphoblastic leukaemia in a patient with cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet.* 1999;36:799–800.
98. Makita Y, Narumi Y, Yoshida M, Niihori T, Kure S, Fujieda K, et al. Leukemia in Cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome: a patient with a germline mutation in BRAF proto-oncogene. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:287–90.
99. Al-Rahawan MM, Chute DJ, Sol-Church K, Gripp KW, Stables DL, McDaniel NL, et al. Hepatoblastoma and heart transplantation in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:1481–8.
100. Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, Dale JK, Elkon KB, Rosen-Wolff A, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood.* 2001;98:194–200.
101. Sneller MC, Wang J, Dale JK, Strober W, Middleton LA, Choi Y, et al. Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood.* 1997;89:1341–8.
102. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, Domp Martin A, Watanabe S, et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Med Genet A.* 2003;73:1240–9.
103. Denayer E, de Ravel T, Legius E. Clinical and molecular aspects of RAS related disorders. *J Med Genet.* 2008;45:695–703.
104. Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell.* 2004;6:313–9.
105. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417:949–54.
106. Mohi MG, Neel BG. The role of Shp2 (PTPN11) in cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2007;17:23–30.
107. Dhomen N, Marais R. BRAF signaling and targeted therapies in melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23:529–45.
108. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1878–90.
109. Inamdar GS, Madhunapantula SV, Robertson GP. Targeting the MAPK pathway in melanoma: why some approaches succeed and other fail. *Biochem Pharmacol.* 2010;80:624–37.
110. Eisen T, Ahmad T, Flaherty KT, Gore M, Kaye S, Marais R, et al. Sorafenib in advanced melanoma: a Phase II randomised discontinuation trial analysis. *Br J Cancer.* 2006;95:581–6.
111. Rubin SM, Acosta MT, Belzberg AJ, Bernards A, Chernoff J, Cichowski K, et al. Back to the future: Proceedings from the 2010 NF Conference. *Am J Med Genet A.* 2010;155:307–21.