

Síndrome de Noonan y síndromes relacionados (síndromes neuro-facio-cardio-cutáneos)



J. Pozo Román

Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid.
Profesor Asociado del Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid

Resumen El síndrome de Noonan (SN) es un trastorno genético, no cromosómico, relativamente frecuente (1:1.000-2.500 recién nacidos vivos), clínicamente variable y genéticamente heterogéneo. Se hereda con carácter autosómico dominante, aunque la mayor parte de los casos son, o aparentan ser, esporádicos. Clínicamente, se caracteriza por: hipocrecimiento de inicio postnatal precoz, fenotipo facial característico, defectos cardíacos (especialmente, estenosis pulmonar) y un variable déficit cognitivo, entre otros aspectos. Es causado por mutaciones germinales que, por diferentes mecanismos, hiperactivan la vía intracelular de transducción de señales Ras-MAPK. Hasta ahora, se conoce la existencia de 7 genes implicados (PTPN11, SOS1, KRAS, SHOC2, RAF1, BRAF y MEK1), responsables de aproximadamente el 70% de los casos de síndrome de Noonan o de cuadros clínicos estrechamente relacionados con él. El diagnóstico es clínico y se puede confirmar molecularmente en la mayoría de los casos. El diagnóstico diferencial se plantea, especialmente, con un grupo de síndromes con fenotipos muy similares y con base patogénica común, denominados genéricamente "síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos" y entre los que se incluyen los síndromes de: LEOPARD, cardio-facio-cutáneo, Costello, neurofibromatosis-Noonan y Legius. El tratamiento de este síndrome es sintomático.

Palabras clave Noonan; Síndrome; Cardiofaciocutáneo; Neurocardiofaciocutáneo; LEOPARD; Costello; Legius, Turner; neurofibromatosis.

Abstract NOONAN SYNDROME AND RELATED SYNDROMES (NEURO-CARDIO-FACIAL-CUTANEOUS-SYNDROMES) Noonan Syndrome (NS) is a relatively frequent genetic, non-chromosomal disorder (1>1,000/2,500 live newborns), that is clinically variable and genetically heterogeneous. It is inherited with autosomal dominant character, although most of the cases are or seem to be sporadic. Clinically, it is characterized by early onset postnatal slow failure to thrive, characteristic facial phenotype, cardiac defects (especially pulmonary stenosis) and a variable cognitive deficit, among other aspects. It is caused by germ line mutations which, through different mechanisms, hyperactivate the RAS-mitogen activated protein kinase (MAPK) signal transduction intracellular pathway. Until now, there is knowledge about 7 genes involved (PTPN11, SOS1, KRAS, SHOC2, RAF1, BRAF and MEK1) that are responsible for about 70% of the cases of Noonan syndrome or closely related clinical pictures. The diagnosis is clinical and can be confirmed molecularly in most of the cases. The differential diagnosis is especially proposed with a group of syndromes that have very similar phenotypes and a common pathogenic base, generically called "Neuro-cardio-facial-cutaneous-syndromes". Among these, the following syndromes are included: LEOPARD, cardio-facial-cutaneous, Costello, neurofibromatosis-Noonan and Legius. The treatment of this syndrome is symptomatic.

Key words Noonan; Syndrome; Cardiofaciocutaneous; Neurocardiofaciocutaneous; LEOPARD; Costello; Legius; Turner; Neurofibromatosis.

Pediatr Integral 2010; XIV(8):636-647

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Noonan es uno de los síndromes no cromosómicos más frecuentes (1:1.000-2.500 recién nacidos vivos), de herencia autosómica dominante, aunque suele presentarse de forma esporádica, y cuyas principales características clínicas son: la talla baja, el fenotipo peculiar y los defectos cardíacos congénitos, especialmente la estenosis pulmonar valvular.

El síndrome de Noonan (SN; OMIM 163950) es un trastorno de herencia autosómica dominante, pero de presentación frecuentemente esporádica. Su expresividad clínica es variable y puede cambiar con la edad. Sus principales características clínicas son: la talla baja (de inicio postnatal), el aspecto facial característico y los defectos cardíacos congénitos. El fenotipo de estos pacientes, como se puso de mani-

fiesto en sus primeras descripciones clínicas, recuerda en muchos aspectos al síndrome de Turner y, de hecho, fue denominado erróneamente como: síndrome de Turner masculino, fenotipo Turner con cariotipo normal o síndrome de Turner-like femenino, entre otras denominaciones.

Su importancia para el pediatra de Atención Primaria y lo que justifica su inclusión en este número de *Pediatría Integral*, dedi-

cado a la Genética y Dismorfología, reside en que: 1) es uno de los síndromes no cromosómicos más frecuentes, con una incidencia estimada (1:1.000 a 1:2.500 recién nacidos vivos) similar o superior a otros síndromes más conocidos, como sería el caso del propio síndrome de Turner (ST); 2) después del síndrome de Down, es el síndrome más frecuente responsable de enfermedad cardíaca congénita; 3) si se conoce, su reconocimiento clínico es factible, al menos en la edad pediátrica, y se dispone de sistemas de puntuación clínica que pueden facilitar su diagnóstico (Tabla I); 4) la confirmación diagnóstica mediante estudios genéticos no sólo es posible, sino que está disponible, al menos, para la mayoría de los pacientes; y, por último, 4) se han producido considerables avances etiopatogénicos, diagnósticos y terapéuticos, referentes a este síndrome, en los últimos años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La historia prenatal en los pacientes con SN suele ser anodina, salvo en los raros casos en los que se recoge el antecedente gestacional de polihidramnios, edema o higroma quístico. Las manifestaciones clínicas a lo largo de la infancia y adolescencia pueden ser múltiples (Tabla II) y variar considerablemente, incluso entre los miembros afectados de una misma familia. Las más frecuentes y características son las incluidas en los sistemas diagnósticos de puntuación (Tabla I):

Fenotipo peculiar

Las características fenotípicas, que frecuentemente llevan al diagnóstico, se modifican con la edad; de forma que, son poco manifiestas en el período neonatal y en el primero-segundo años de vida, son más expresivas durante la infancia y adolescencia y tienden, nuevamente, a atenuarse en la edad adulta.

La mayoría de los recién nacidos con SN, salvo que el hallazgo de linfedemas en dorso de manos y pies o la presencia de una estenosis pulmonar permitan orientar un diagnóstico precoz, no son reconocidos en este período. La facies típica de estos pacientes (Fig. 1) se va poniendo de manifiesto con la edad e incluye, entre otros rasgos que pueden estar presentes: frente

Criterios diagnósticos	Mayores	Menores
1. Facies	• Típica	• Sugerente
2. Cardíacos	• Estenosis valvular pulmonar, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y/o EKG típico	• Otros defectos cardíacos
3. Talla	• < Percentil 3	• < Percentil 10
4. Pared del tórax	• Pectus carinatum/excavatum	• Tórax ancho
5. Historia familiar	• Pariente de 1 ^{er} grado con diagnóstico establecido de SN	• Pariente de 1 ^{er} grado con diagnóstico sugerente de SN
6. Otros	• Presencia de las 3 anomalías	• Presencia de alguna de las 3 anomalías
	• Retraso mental	
	• Criptorquidia	
	• Displasia linfática	
<i>Interpretación: se establece el diagnóstico de síndrome de Noonan cuando:</i>		
	• Facies típica + 1 criterio mayor	
	• Facies típica + 2 criterios menores	
	• Facies sugerente + 2 criterios mayores	
	• Facies sugerente + 3 criterios menores	
<i>*Tomado de: Van der Burgt. Noonan syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2: 4-9.</i>		

ancha, hipertelorismo, *epicantus*, inclinación antimongoloide de las hendiduras palpebrales (Fig. 2), ptosis palpebral, puente nasal deprimido, *filtrum* ancho, micrognatia, paladar ojival, orejas pequeñas, de implantación baja y con rotación posterior (Fig. 3), línea de implantación posterior del cabello baja y/o en W y cuello corto o palmeado (*Pterigium collii*). Con la edad, la forma de la cara tiende a hacerse más triangular, los ojos más prominentes, la ptosis palpebral más marcada, los labios más gruesos y los surcos nasolabiales más marcados. Los adultos, de forma característica, tienden a tener los pliegues nasolabiales prominentes, la línea de implantación anterior del cabello alta y la piel arrugada; si bien, estos rasgos, si están presentes, pueden ser muy sutiles y pasar fácilmente desapercibidos.

Patrón de crecimiento y desarrollo puberal

Los pacientes con SN presentan un hipocrecimiento primario de inicio postnatal, que se acompaña de retraso en la maduración ósea y en el inicio de la pubertad. Este patrón de crecimiento es similar, en muchos aspectos, al de los niños normales con pubertad tardía; sin embargo, al contrario que en éstos, la alteración en el crecimiento se inicia más precozmente, con pérdida media de talla en el primer año de vida de 1-1,5 DE y de alrededor de 2 DE respecto a la población de referencia en la talla final.

El peso y la longitud al nacimiento en el SN, contrariamente a lo que ocurre en el síndrome de Turner, suelen ser normales, aunque es frecuente una pérdida sustancial de peso en la 1^a semana de vida, probablemente en relación con retención de fluidos. Las dificultades para la alimentación y el fallo para medrar son frecuentes en estos pacientes, aunque tienden a mejorar en el 2^o año de vida. Su patrón de crecimiento es bastante característico y se dispone de curvas de crecimiento específicas. Durante el 1^{er} año de vida e independientemente de la existencia o no de problemas nutricionales, la velocidad de crecimiento disminuye, de forma que, alrededor del 2^o-3^{er} año de vida, la talla se sitúa próxima o por debajo del percentil 3 (pérdida en el 1^{er} año de 1-1,5 DE de talla). Simultáneamente, la maduración ósea se enlentece y la edad ósea se va retrasando, hasta alcanzar una media de 2 años respecto a la edad cronológica. A partir de los 2-4 años, la talla tiende a mantenerse próxima al percentil 3 (entre -2 y -3 DE) hasta, aproximadamente, la edad de 12 años en los varones y de 10 años en las mujeres; a partir de entonces, la talla tienden a empeorar como consecuencia del inicio tardío de la pubertad, comportándose los pacientes como maduradores lentos, con un pico de velocidad de crecimiento tardío y atenuado. La talla final en estos pacientes se alcanza tardíamente y la media oscila, según las series, entre 161-

TABLA I.
Criterios diagnósticos de síndrome de Noonan (SN)*

TABLA II.
Anomalías
fenotípicas
asociadas al
síndrome de
Noonan

Características	Semiología	%
Crecimiento y pubertad	<ul style="list-style-type: none"> • Peso y longitud (media: 47 cm) al nacimiento normales • Dificultades en la alimentación y fallo para medrar en la infancia • Talla baja (inicio postnatal): • Retraso puberal y de la edad ósea de ~ 2 años: <ul style="list-style-type: none"> – Edad media de menarquia: 14,6 años • Estirón puberal reducido/ausente 	40-60 50-80
Cabeza/cuello	<ul style="list-style-type: none"> • Cara triangular con frente amplia • Orejas (implantación baja y rotación hacia atrás, hélix grueso) • Anomalías oculares (ptosis palpebral, hendiduras palpebrales antimongoloides, epicantus, estrabismo, proptosis, miopía y nistagmus) • Filtrum profundo con picos anchos del borde vermilion del labio superior • Anomalías en el cuello (corto o palmeado –<i>Pterigium colli</i>) • Paladar ojival • Maloclusión dentaria • Implantación baja de la línea posterior del cabello • Micrognatia 	44-90 95 95 95 34-45 35 32 22
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Defecto cardíaco congénito: <ul style="list-style-type: none"> – Estenosis pulmonar valvular (50%) – Defectos septales auriculares (10%) – Defectos septales ventriculares (5%) – Ductus arterioso persistente (3%) – Otros (estenosis aórtica, anomalías mitrales...) • Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva • EKG característico 	50-75 10-20 60
Tórax	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalías en el esternón (pectus carinatum superior y excavatum inferior) • Tórax ancho con aumento de la distancia intermamilar 	70-95
Genitourinario	<ul style="list-style-type: none"> • Criptorquidia • Fertilidad disminuida en varones y normal en mujeres • Malformaciones del tracto urinario (estenosis pielo-ureteral y/o hidronefrosis) 	60-80 10
Esqueleto	<ul style="list-style-type: none"> • Cubitus valgo • Clinobraquidactilia • Sinostosis radio-ulnar • Hiperextensibilidad articular • Talipes equinovarus • Anomalías vertebrales y/o escoliosis torácica 	50 30 2 50 12 25
Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso leve en el desarrollo motor • Retraso del lenguaje • Trastornos del aprendizaje • Retraso mental, habitualmente leve (cociente intelectual medio de 85, pero con un rango muy amplio) • Problemas sociales, de atención y de conducta 	26 20 15 25-35
Hematológico	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de hematomas y sangrado <ul style="list-style-type: none"> – Aumento del tiempo de sangrado – Deficiencia del factor VIII (von Willebrand), XI y XII – Trombocitopenia – Defectos en la función plaquetaria • Trastornos mieloproliferativos (leucemia juvenil mielomonocítica) 	55
Dermatológico	<ul style="list-style-type: none"> • Nevus pigmentados • Manchas "café con leche" • Lentígines • Queratosis pilaris en miembros y queratosis pilaris atrophicans de la cara, que puede conducir a la desaparición de las cejas • Anomalías en el pelo: escaso y fino (10%) o espeso y rizado (30%) 	25 10 3 14 40
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia de vasos linfáticos (hipoplasia, aplasia) <ul style="list-style-type: none"> – Linfedema del dorso de las manos y pies (desaparece en la infancia) – Linfedema generalizado – Linfangiectasia intestinal o pulmonar – Quilotórax espontáneo • Pérdida de audición: <ul style="list-style-type: none"> – Por otitis media de repetición – Por sordera neurosensorial – Por anomalías estructurales del oído interno • Hepatoesplenomegalia en la infancia (etiopatogenia incierta y sin disfunción) 	20 15-40 25-50

170 ± 5 cm en los varones y entre 150-153 cm ± 5 cm en las mujeres (pérdida en la talla final de unas 2 DE respecto a la población de referencia).

En cualquier caso, y aun siendo la talla baja uno de los criterios diagnósticos mayores (Tabla I), alrededor del 50% de los niños con SN presentan una talla por encima de -2 DE respecto a la media de su población de referencia; de forma que, dependiendo de la definición de talla baja que utilizemos, muchos de ellos serán considerados niños normales bajos.

Cardiopatía

La estenosis pulmonar valvular, la cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y un patrón electrocardiográfico característico son las alteraciones cardíacas más frecuentes.

La afectación cardíaca es una de las manifestaciones clínicas más características del SN y está presente en alrededor del 50-90% de los pacientes. El tipo y la severidad de la cardiopatía pueden ser muy variables, oscilando entre formas muy leves y formas muy graves, capaces de poner en peligro la vida del paciente. La estenosis pulmonar valvular congénita y la cardiomiopatía hipertrófica obstructiva (CHO) son las más frecuentes, con incidencias variables según las series y el tipo de mutación encontrado, pero se han descrito otras muchas anomalías, entre ellas: defectos septales atrio-ventriculares, valvulopatía mitral, coartación de aorta y tetralogía de Fallot. También, son frecuentes y características las alteraciones electrocardiográficas, en forma de: desviación del eje cardíaco a la izquierda (característico del adulto, pero muy infrecuente en niños), relación R/S anormal en precordiales izquierdas (predominio de S) y ondas Q anómalas (más anchas y profundas de lo normal). Estas modificaciones en el EKG están presentes en el 50-60% de los pacientes y su causa es desconocida, pero no se relacionan con la presencia de una determinada anomalía cardíaca y pueden ser de ayuda diagnóstica.

La presencia de un corazón normal en el período neonatal o en la primera infancia no descarta la posibilidad de que estos pacientes desarrollen una CHO en la infancia más tardía; por ello, las evaluaciones car-



FIGURA 1. Imágenes faciales características de pacientes con síndrome de Noonan a diferentes edades

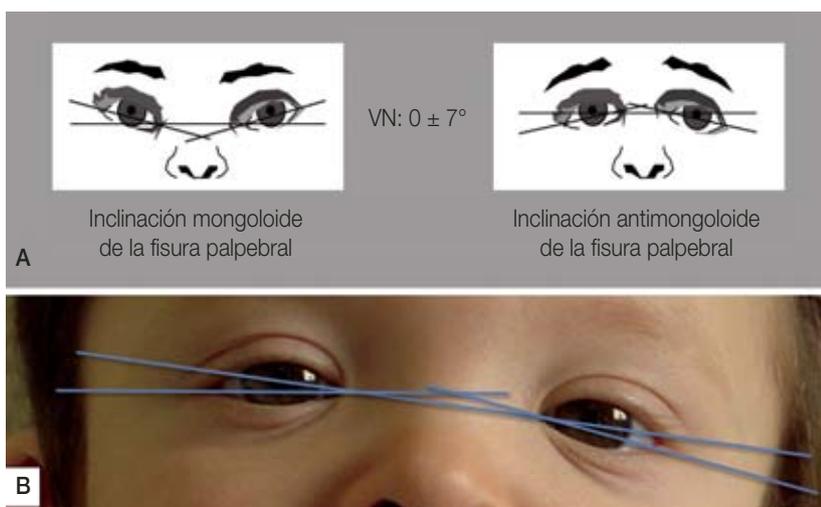


FIGURA 2. A. Grado de oblicuidad de la fisura palpebral. El ángulo de inclinación de la hendidura palpebral respecto a la horizontal se sitúa, en condiciones normales (VN: valores normales), entre 0° y ± 7°. B. Uno de los rasgos fenotípicos más característicos del síndrome de Noonan es la inclinación antimongoloide de las hendiduras o fisuras palpebrales



FIGURA 3. Paciente con síndrome de Noonan confirmado molecularmente (mutación en *PTPN11*) en el que pueden observarse diferentes rasgos característicos del síndrome: frente amplia, filtrum largo, micrognatia, orejas de implantación baja y rotación posterior, línea de implantación posterior del cabello baja y en W y múltiples lentíngines en la espalda

diológicas, incluyendo ecocardiografía y EKG, deben realizarse periódicamente a lo largo de la infancia y adolescencia.

Deformidad torácica

Las deformidades torácicas son muy frecuentes en el SN (70-95%), especialmente la presencia de *pectus carinatum* en la parte superior del esternón y *pectus excavatum* en la parte inferior; en cualquier caso, pese a su frecuencia, rara vez precisan corrección quirúrgica. También es frecuente, al igual que en el síndrome de Turner, el hallazgo de un tórax ensanchado con aumento de la distancia intermamilar.

Alteraciones neurológicas

Los pacientes con SN presentan con frecuencia un coeficiente intelectual (CI) en el rango bajo de la normalidad, así como: retraso motor y del lenguaje, dificultades de aprendizaje y trastornos de conducta.

El retraso en el desarrollo motor y del lenguaje y los problemas de aprendizaje, con frecuencia asociados a trastorno por déficit de atención e hiperactividad, son bastante comunes en los pacientes con SN, lo que determina, en muchos casos, necesidades educativas especiales. La hipotonía, frecuente en los primeros años de vida, puede contribuir al retraso motor y las dificultades de audición y visión (Tabla II) al retraso de aprendizaje. Pese a ello y, aunque el rango en el CI es muy amplio y se han descrito situaciones de retraso mental severo, la mayoría de los pacientes con SN poseen un CI dentro del rango bajo de la normalidad.

Los trastornos de conducta de estos pacientes han sido escasamente estudiados; no obstante, se han descrito, entre otras alteraciones: trastornos del humor, impulsividad, dificultades en la adaptación social, en la planificación y organización de conductas y en la identificación y expresión de los estados emocionales (alexitimia).

Otras alteraciones

Los pacientes con SN presentan, frecuentemente: criptorquidia, diátesis hemorrágica, determinadas formas de leucemia y alteraciones linfáticas.

La presencia de **criptorquidia**, uni o bilateral, es un hallazgo frecuente en los pacientes con SN (60-80%); no obstante, se desconoce en qué medida contribuye a los frecuentes problemas de fertilidad que se observan en los varones y que se supone son responsables, al menos en parte, de la mayor frecuencia, en las formas familiares, de transmisión materna (3:1).

Los **trastornos hematológicos** son también una manifestación clínica característica, en forma de diátesis hemorrágica (hematomas y sangrado) y aumento de la incidencia de trastornos mieloproliferativos. En cuanto a la diátesis hemorrágica, la presentan alrededor del 50-60% de los pacientes y las anomalías más frecuentes incluyen: deficiencia de factores VIII (enfermedad de von Willebrand), XI y XII, y trombocitopenia. La gravedad de la **diátesis hemorrágica** es muy variable; de forma que, la mayoría tienen formas leves-moderadas y, menos de un 5%, formas severas. Dado que estos pacientes sufren con frecuencia intervenciones quirúrgicas (orquidopexia, cardiopatía...), su valoración previa a cualquier intervención quirúrgica es imprescindible. Los trastornos mieloproliferativos, en concreto dos tipos de leucemias: **leucemia mielomonocítica juvenil** (LMMJ) y **leucemia linfoblástica aguda** (LLA), aunque infrecuentes, tienen una mayor incidencia en estos pacientes que en la población normal y deben ser evaluados periódicamente. La LMMJ es una forma rara de leucemia, que se asocia especialmente a determinadas mutaciones en el gen *PTPN11* y en las que se ha visto una alta incidencia de regresión espontánea sin tratamiento; no obstante, también se han descrito formas con un curso evolutivo más agresivo o que evolucionan a leucemia mieloide aguda.

Los **trastornos en el desarrollo del sistema linfático** pueden determinar hallazgos intrauterinos (polihidramnios, aumento de la translucencia nucal, derrame pleural...) o neonatales (edema en dorso de manos y pies, linfedema generalizado) que pueden contribuir a un diagnóstico precoz. Al igual que ocurre en el síndrome de Turner, las alteraciones linfáticas estarían relacionadas con la patogenia de las alteraciones fenotípicas de estos pacientes, así como con alguna de las alteraciones cardíacas.

ETIOPATOGENIA

*El SN es un síndrome no cromosómico que se presenta de forma esporádica o familiar y que se hereda con un patrón autosómico dominante. Es causado por mutaciones germinales en heterocigosis que hiperactivan la vía de transducción Ras-MAPK. El más importante de los genes implicados es el *PTPN11*, que codifica la proteína SHP2 y es responsable de alrededor del 50% de los casos.*

El SN es un síndrome no cromosómico que se presenta con un patrón mendeliano de herencia autosómica dominante y con predominio de transmisión materna (relación 3:1); no obstante, la mayoría de los casos parecen ser esporádicos (~ 70%). Cuando el caso es esporádico, en todos los casos estudiados, la mutación se ha producido en el alelo de origen paterno. La edad paterna parece incrementar el riesgo y, por causas desconocidas, el riesgo de presentar una mutación *de novo* es mayor en los hijos varones. Se han descrito, también, casos excepcionales de SN en situaciones de consanguinidad pero, la posibilidad de una herencia autosómica recesiva, no está claramente demostrada en los casos esporádicos.

Desde el punto de vista genético, el SN es heterogéneo y sus bases moleculares desconocidas hasta muy recientemente. En 1994, Jamieson CR y cols. establecieron en dos familias con características de SN la relación con un locus en el brazo largo del cromosoma 12 (12q); posteriormente, en 2001, Tartaglia M y cols. identificaron este locus y demostraron que mutaciones germinales activadoras de tipo *missense* (mutaciones sustitutivas) en el gen *PTPN11* (12q24.1) eran responsables de, aproximadamente, el 50% de los casos de SN. El *PTPN11* codifica una proteína citoplasmática (SHP2) que se expresa en múltiples células, con actividad tirosín-fosfatasa y que forma parte de la vía de señalización intracelular *Ras-mitogen activated protein kinase* (MAPK; proteínas-quinasas activadas por mitógenos).

Vía Ras-MAPK

La vía Ras-MAPK (Fig. 4) es una de las vías de transducción, al interior de la célula, de las señales producidas por la unión a receptores extracelulares del tipo tirosín-

kinasa de citoquinas, hormonas y factores del crecimiento. Esta vía supone una cascada de activación intracelular de proteínas y es uno de los principales mediadores implicados en los procesos de desarrollo, incluyendo: proliferación y diferenciación celular, organogénesis, plasticidad sináptica, crecimiento, apoptosis y envejecimiento celular.

El primer paso en la transducción de la señal a través de la vía Ras-MAPK es la activación de las proteínas Ras. Estas proteínas forman parte de las proteínas G monoméricas, un grupo de proteínas que actúan como interruptores en la transducción de señales desde el exterior al interior de la célula, merced a su interacción con guanosina di o trifosfato (su nombre deriva de guanosina). Las proteínas Ras son, pues, GTPasas que ciclan entre la forma activa, ligada a GTP (guanosina trifosfato), y la forma inactiva, ligada a GDP (guanosina-difosfato). Los genes que codifican las proteínas Ras son una familia que incluye los protooncogenes: *HRAS*, *NRAS* y *KRAS*. Esta vía de activación ha sido ampliamente estudiada debido a su potencial oncogénico; de hecho, la aparición de mutaciones somáticas activadoras en estos genes es muy frecuente y está implicada en más del 20% de los cánceres en humanos.

La activación de las proteínas Ras, en condiciones normales, se produce cuando una molécula, habitualmente un factor de crecimiento, se une a un receptor tirosín-quinasa, lo que induce su dimerización, autofosforilación y unión a la proteína adaptadora GRB2 (*growth factor receptor-bound protein 2*) modulada, a su vez, por la proteína SHP2. La GRB2 interacciona con factores intercambiadores de nucleótidos de guanina (GEFs: *guanine nucleotide exchange factors*), tales como: *SOS1* y *SOS2* (*son of sevenless 1 y 2*). Tras la formación del complejo GRB2-SOS, éste se transloca a la membrana plasmática, estimulando el intercambio de nucleótidos en Ras y transformando Ras-GDP (forma inactiva) en Ras-GTP (forma activa). Esta forma activa es constantemente inactivada por proteínas Ras-GAP (proteínas que activan la GTP-asa de Ras) como, por ejemplo: proteína NF1 (neurofibromina) y p120-GAP.

La principal cascada de señalización que continúa a la activación de las proteínas Ras es la vía MAPK; no obstante, no es

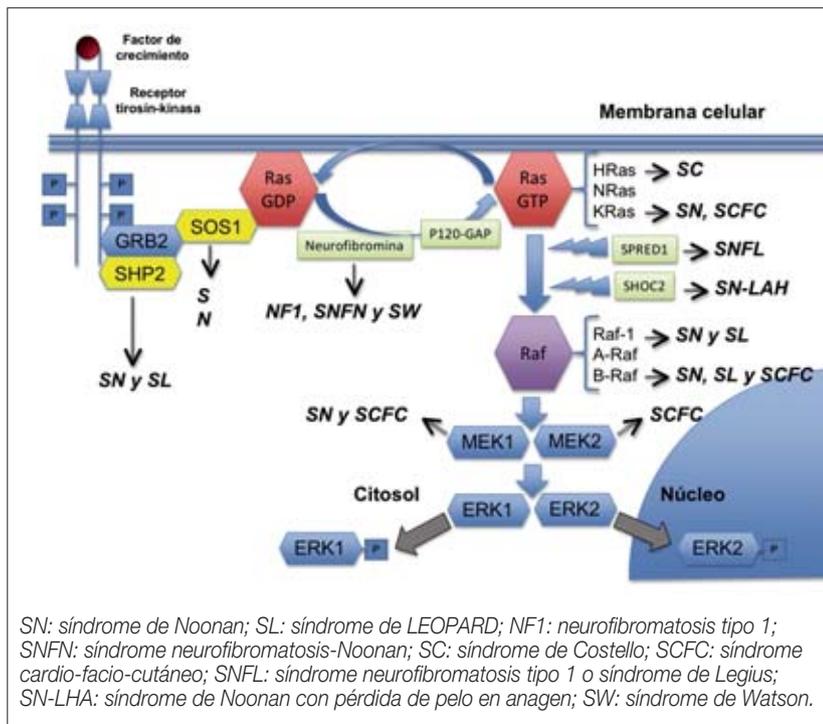


FIGURA 4. Esquema que representa la vía Ras-MAPK y los genes o proteínas implicados en los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos (ver texto)

la única y otras vías intracelulares de transducción de la señal pueden ser activadas por las proteínas Ras, como es el caso, entre otras, de PI-3-kinasa (fosfatidil-inositol-3-kinasa), y PLC ϵ (fosfolipasa Ce). El primer paso en la puesta en marcha de la vía MAPK es la activación, por parte de Ras activado, de las proteínas Raf. Éstas son un grupo de tres proteínas (Raf-1, A-Raf y B-Raf), con actividad serina-treonina quinasa, denominadas genéricamente como MAPKKKs (*mitogen-activated protein kinase kinase kinases*). Otras proteínas, como SPRED1 y SHOC2, son capaces de modular la activación de las proteínas Raf por la acción de la proteína Ras activada.

Las proteínas Raf activadas, a su vez, fosforilan a las tirosina/treonina quinasas MEK1 y/o MEK2 (*MAP/ERK kinases 1 y 2*), también denominadas MAPKKs (*mitogen-activated protein kinase kinases*). La MEK1 y/o la 2, finalmente, fosforilan a las serina/treonina quinasas ERK1 y/o ERK2 (*extracellular-regulated kinases 1 y 2*, también denominadas MAPKs). Éstas últimas son los efectores finales de la cascada y, una vez activadas, pueden fosforilar a diferentes proteínas diana localizadas en la membrana plasmática y en el citoplasma, dando lugar a la activación de otras vías de señalización, o traslocarse al núcleo y fosforilar diversos factores de transcripción, como

son, entre otros: c-Myc, c-Jun, c-Fos, Elk-1 y p62TCF, produciendo así la activación o la represión transcripcional de determinados genes.

Genes implicados en el SN

Hasta ahora, se conoce la existencia de, al menos, 7 genes (*PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, *SHOC2*, *RAF1*, *BRAF* y *MEK1*) que son responsables de, aproximadamente, el 70% de los casos de los SN o de condiciones estrechamente relacionadas con él, como es el caso del síndrome de LEOPARD o el síndrome Noonan-like con pérdida del pelo en anagen (SN-LAH; *Noonan-like syndrome with loose anagen hair*). Todas las mutaciones conocidas se presentan en heterocigosis (herencia autosómica-dominante) y, por diferentes mecanismos (Fig. 4), hiperactivan la vía de transducción de señales Ras-MAPK. Por consiguiente, se desconocen todavía las bases moleculares de alrededor del 30% de los SN.

Mutaciones en el gen *PTPN11* (12q24.1), que codifica la proteína SHP2, son responsables de, aproximadamente, el 50% de los casos de SN. Casi siempre son mutaciones germinales *missense*. Los estudios de correlación genotipo-fenotipo han puesto de manifiesto su asociación positiva con: estenosis pulmonar, talla baja, menor respuesta a la hormona de crecimiento, aparición fácil de

hematomas, deformidades torácicas y ausencia de déficit cognitivos severos; mientras que, los SN no debidos a mutaciones en *PTPN11* (SN *PTPN11*-negativos) presentan con mayor frecuencia: cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y un fenotipo facial menos característico. Determinadas mutaciones en *PTPN11*, especialmente Thr73Ile, muestran una clara asociación con el desarrollo de LMMJ. Un tipo distinto de mutaciones germinales en *PTPN11* han sido identificadas en pacientes con síndrome de LEOPARD, así como, en casos de enfermedad cardíaca congénita aislada, lo que demuestra un amplio espectro fenotípico asociado a las mutaciones en este gen.

Las mutaciones en el gen **SOS1** (2p22.1) son la segunda causa más frecuente de SN (13% del total). Los pacientes con SN y mutaciones en *SOS1* exhiben un fenotipo ligeramente diferente, caracterizado por: anomalías ectodérmicas (*queratosis pilaris* en miembros y *queratosis pilaris atrophicans* de la cara), ausencia de déficit cognitivos y una talla que se sitúa con menos frecuencia por debajo del percentil 3.

Las mutaciones en el gen **KRAS** (12p12.1) son responsables de menos del 5 % de los SN. Menos frecuentes aún, son las mutaciones en: **RAF1** (3p25.1), **BRAF** (7q34), **MEK1** (15q21) y **SHOC2** (10q25). Las mutaciones en *SHOC2* producen un fenotipo de SN asociado con una pérdida del pelo craneal en fase de anagén (SN-LAH: *Noonan-like syndrome with loose anagen hair*). Además, presentan otros rasgos clínicos característicos, como son: talla baja asociada a una probada deficiencia de GH, trastornos cognitivos con conducta hiperactiva, cardiopatía (displasia mitral y defectos septales), piel oscura, pigmentada, con eccema y, en ocasiones, ictiosis.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico del SN es un diagnóstico clínico que, en la mayoría de los casos, puede ser confirmado mediante estudios moleculares. Su diagnóstico diferencial se plantea con el síndrome de Turner y con cualquier otro síndrome dismórfico que asocie: talla baja, alteraciones cardíacas o rasgos dismórficos semejantes, especialmente con un grupo de síndromes fenotípica y etiopatogénicamente

muy similares, denominados genéricamente: "síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos".

El SN es un síndrome heterogéneo, con múltiples anomalías congénitas pero, clínicamente, reconocible. A ello puede contribuir la utilización de alguno de los sistemas diagnósticos de puntuación disponibles (el más utilizado, el de Van der Burgt, tabla I). La mayoría de los casos de SN parecen ser esporádicos (70-80%); no obstante, es posible que un significativo número de ellos sean familiares, debido a la atenuación con la edad de los rasgos fenotípicos en el progenitor afectado. Por ello, se recomienda que, ante la sospecha o el diagnóstico de un SN, se evalúe el fenotipo de ambos progenitores a partir de fotografías realizadas a la misma edad del paciente, para poder detectar la posibilidad de casos familiares y realizar el preceptivo consejo genético. El diagnóstico de SN puede confirmarse, en la mayoría de los casos (~50-70%), mediante los estudios moleculares correspondientes.

El diagnóstico diferencial del SN se plantea con el síndrome de Turner y con otros muchos síndromes dismórficos que asocian: talla baja, alteraciones cardíacas y rasgos dismórficos semejantes, y, especialmente, con un grupo de síndromes denominados genéricamente: "síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos".

Síndrome de Turner (ST)

Debido a las similitudes clínicas entre el SN y el ST, las niñas con SN pueden ser diagnosticadas inicialmente, de forma errónea, de ST. La presencia en este último caso de un cariotipo anormal permite establecer con facilidad el diagnóstico.

Síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos

El principal problema de diagnóstico diferencial del SN se plantea con un grupo de síndromes que presentan alteraciones y rasgos dismórficos comunes o muy semejantes al SN, con cariotipo normal y con una base etiopatogénica e incluso molecular común. Este grupo de síndromes han sido recientemente agrupados bajo la denominación de: "síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos" (SNCFs) y, entre ellos, se incluirían los síndromes: LEOPARD, car-

dio-facio-cutáneo, Costello, neurofibromatosis-Noonan y Legius. Todos ellos son debidos a mutaciones germinales, de herencia autosómica dominante, en un subgrupo de los genes conocidos responsables de SN, así como en otros genes que participan en la misma vía de transducción de señales Ras-MAPK (Fig. 4).

Síndrome de LEOPARD (SL; OMIM 151100)

El nombre de LEOPARD es un acrónimo que recoge las principales características del síndrome: **L**entiginosis, anomalías de conducción en el **EKG**, hipertelorismo **O**cular, estenosis **P**ulmonar, genitales **A**normales, **R**etraso de crecimiento y sordera neurosensorial (*sensorineural Deafness*). La mayoría de los pacientes son varones y las anomalías que presentan se solapan en gran medida con las del SN, incluyendo su dimorfismo facial, aunque suele ser más leve. Las lentíngines están presentes en la gran mayoría de los pacientes y son el rasgo físico más característico del síndrome. Se trata de máculas planas, de color marrón-negruzco, semejantes a "pecas", que aparecen alrededor de los 4-5 años localizándose, sobre todo, en cara, cuello y parte superior del tronco y que se incrementan en número (cientos o miles) hasta la pubertad. También son frecuentes (70-80%) las manchas "café con leche", de aparición, habitualmente, previa a las lentíngines. Aproximadamente, el 85% de los pacientes tienen defectos cardíacos que son similares a los de los pacientes con SN pero, con frecuencia, diferente (CHO en el 75% y aparece a lo largo de la infancia; estenosis pulmonar valvular en el 25%). Otros hallazgos incluyen: sordera neurosensorial de grado variable (20%), talla baja (50%), retraso mental leve (30%) y criptorquidia (30%). Gorlin y cols. (1969) propusieron, como criterios clínicos diagnósticos del síndrome, la presencia de: a) lentíngines múltiples más otras dos alteraciones cardinales (las alteraciones cardinales serían las que dan lugar al acrónimo); o b) en ausencia de lentíngines, tres de las otras alteraciones cardinales del síndrome.

El SL, al igual que el SN, es un rasgo de herencia autosómica dominante, debido a mutaciones en, al menos, 3 genes de la vía Ras-MAPK, todos ellos implicados también en la patogenia del SN: *PTPN11* (90%; el

SL se asocia a un espectro restringido de mutaciones en este gen), *RAF-1* y *BRAF*.

Síndrome cardio-facio-cutáneo (SCFC; OMIM 151100)

Es un síndrome raro, de presentación esporádica que, como su nombre indica, se caracteriza por: anomalías cardíacas, apariencia facial característica y anomalías cutáneas. El solapamiento clínico con el SN es muy marcado y, de hecho, se discute si no podría ser una variante más severa de SN.

Los rasgos fenotípicos cráneo-faciales son muy similares a los del SN pero, con algún rasgo distintivo: macrocefalia absoluta o relativa (perímetro cefálico normal para la edad cronológica pero aumentado para la edad talla), frente amplia y prominente, con estrechamiento bitemporal, hipertelorismo, *epicantus*, fisuras palpebrales anti-mongoloides, raíz nasal deprimida con las narinas ligeramente antevertidas y la punta de la nariz, bulbosa. Se podría decir que es una facies semejante a la del Noonan pero más tosca, sin llegar a serlo tanto como la del síndrome de Costello. El cuello, como en el SN, suele ser corto, a veces con *pterygium colli*, y la línea de implantación posterior del cabello, baja. Son frecuentes las anomalías esternas (*pectus carinatum* y/o *excavatum*).

La afectación cutánea incluye: xerosis, hiperqueratosis en brazos, piernas, cara y zonas palmo-plantares, ictiosis, queratosis pilaris, "manchas café con leche", eccema, nevi pigmentados, lentiginos y hemangiomas, entre otros posibles hallazgos. El pelo suele ser ralo o lanoso, fino o grueso pero, habitualmente, rizado. Los párpados y las pestañas pueden ser normales pero, frecuentemente, son escasos o están prácticamente ausentes. Las uñas pueden ser distróficas. Las alteraciones cardíacas más frecuentes son: estenosis pulmonar, CHO, defectos septales y trastornos del ritmo cardíaco.

El crecimiento suele, aunque no siempre, estar alterado, de una forma similar al SN. Como en éste, es habitual el fallo de medro asociado a problemas gastrointestinales y de alimentación (reflujo gastroesofágico, vómitos, aversión por la comida...) durante los primeros dos años de vida.

Las alteraciones neurológicas son, prácticamente, constantes: hipotonía, retraso

del desarrollo y retraso mental, habitualmente más grave que en el síndrome de Noonan (moderado-severo). Otros hallazgos neurológicos que pueden estar presentes son: epilepsia (50%), alteraciones en el EEG y anomalías cerebrales estructurales (hidrocefalia, ventriculomegalia, hipoplasia del lóbulo frontal, del cuerpo calloso o del vermis cerebeloso, malformación de Chiari o paquigiria, entre otras posibilidades).

El SCFC es, también, un síndrome genéticamente heterogéneo (Fig. 4). En el 60-90% de los casos se encuentran mutaciones en los genes: *KRAS*, *BRAF*, *MEK1* y *MEK2*. El más frecuentemente implicado es el gen *BRAF* (37-88%), seguido de las mutaciones en *MEK1* y *2* (10-15%) y, por último, las asociadas a *KRAS* (< 5%).

Síndrome de Costello (SC; OMIM 218040)

Este síndrome, extremadamente raro, se caracteriza por un peso al nacimiento por encima de la media (acúmulo de líquido), seguido de graves dificultades en la alimentación (95%) que conducen a fallo de medro en los primeros años de vida y a la frecuente necesidad de alimentación por sonda. En el 97% de los pacientes, la talla adulta es baja. El dismorfismo facial (98%) es semejante al del SN y al del SCFC, con algunas peculiaridades, como son: boca ancha (78%), labios gruesos (95%) y, en general, un aspecto facial muy tosco. La piel es muy laxa (94%), blanda, elástica y con tendencia a hacer arrugas profundas, éstas son especialmente llamativas en las palmas de las manos y de los pies (99%). El pelo puede ser fino o grueso pero, habitualmente, rizado. También es frecuente la hipotonía, la hiperlaxitud articular, especialmente de las pequeñas articulaciones, una característica desviación cubital de las manos y los problemas ortopédicos y óseos. El retraso de desarrollo y mental son constantes (100%) si bien, a lo largo de la infancia, muestran una personalidad: agradable, sociable, graciosa y tranquila. Las alteraciones cardíacas más frecuentes son: CHO, estenosis pulmonar valvular, defectos septales y arritmias. Una peculiaridad de este síndrome es la tendencia a desarrollar tumores sólidos, tanto benignos (44%), en forma de papilomas/fibromas en la región perinatal y perianal, como malignos (15%), espe-

cialmente rhabdomiomas y, menos frecuentemente, neuroblastomas y carcinomas de vejiga.

El fenotipo de estos pacientes es difícil de distinguir del SN y, más aún, del SCFC, especialmente en los primeros años de vida; posteriormente, la diferencia se hace más clara. Los rasgos más distintivos del SC son: la desviación ulnar de las manos, la marcada laxitud de las pequeñas articulaciones, las arrugas palmares profundas y, más tardíamente, los papilomas perinasales, faciales o en otras localizaciones corporales, cuya presencia puede ayudar a confirmar el diagnóstico.

Una mutación en el protooncogén *HRAS* (Fig. 4) se ha encontrado en el 83-100% de los casos de síndrome de Costello. No se han descrito mutaciones en otros genes; por ello, la ausencia de anomalías en este gen debe hacer cuestionar el diagnóstico.

Síndrome neurofibromatosis-Noonan (SNFN; OMIM 601321)

Este síndrome se caracteriza por la conjunción de síntomas de neurofibromatosis tipo 1 y de SN, incluyendo: talla baja, ptosis palpebral, hipoplasia medifacial, *Pterygium colli*, estenosis pulmonar y trastornos de aprendizaje, entre otros síntomas y signos.

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1; OMIM 162200) es una enfermedad muy conocida, de herencia autosómica dominante, con una incidencia relativamente alta (1:2.500-3.000 sujetos) caracterizada por: manchas "café con leche", nódulos de Lisch en el iris, tumores fibromatosos de la piel y un incremento de la susceptibilidad al desarrollo de tumores. Está causada por mutaciones en el gen de la neurofibromina (*NF1*; 17q11.2), una proteína que está implicada en la vía Ras-MAPK (Fig. 4) donde actúa como una Ras-GAP (proteínas que activan la GTP-asa de Ras) modulando la activación de las proteínas Ras.

Es discutible si el SNFN representa una variante de NF1, de SN o una entidad clínica diferente. Se han descrito dos pacientes con doble mutación, en *NF1* y en *PTPN11*, pero, la gran mayoría de los SNFN, muestran mutaciones aisladas en heterocigosis en *NF1*. Dado que las mutaciones en *NF1* asociadas a este fenotipo son limitadas y

cosegregan con la condición en las familias afectadas, parece probable que el SNFN represente una variante fenotípica de la NF1, caracterizada, además de por rasgos dismórficos semejantes al SN, por una menor incidencia de: neurofibromas plexiformes, nódulos de Lish, anomalías esqueléticas y tumores internos.

Otro síndrome que asocia síntomas de NF1 y, en menor medida, algún rasgo de SN, es el **síndrome de Watson** (OMIM 193520), también denominado “estenosis pulmonar con manchas café con leche”. Este síndrome es un trastorno autosómico dominante, caracterizado por: estenosis pulmonar, manchas “café con leche”, nódulos de Lish, pecas axilares, neurofibromas, disminución de la capacidad intelectual y talla baja. Se debe a mutaciones en el gen *NF1* y se considera, también, una variante de NF1.

Síndrome de Legius (OMIM 611431)

Este síndrome, previamente conocido como neurofibromatosis tipo 1-like, es otro síndrome, autosómico dominante, en el que se combinan rasgos de NF1 y de SN. En este caso, se caracteriza por: manchas “café con leche”, pecas axilares múltiples y, en algunos individuos, un fenotipo facial similar al SN. Las dificultades de aprendizaje y la hiperactividad son frecuentes. A diferencia de la NF1, estos pacientes no tienen nódulos de Lish, ni neurofibromas, ni tumores del sistema nervioso; mientras que, los lipomas son un hallazgo frecuente. Se debe a mutaciones, con pérdida de función en el gen *SPRED1* (15q13.2), que codifica una proteína que actúa como modulador inhibidor de la vía Ras-MAPK; por lo que, estas mutaciones favorecen la hiperactividad de la vía.

Otros cuadros sindrómicos

Múltiples cuadros sindrómicos que asocian: talla baja, defectos cardíacos y alteraciones faciales dismórficas, pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con el SN. Este sería el caso, entre otros muchos, de los síndromes de: **Beuren-Williams** (OMIM 194050; microdelección 7q11.23), **Aarskog-Scott** (OMIM 305400; locus Xp11.21), **Kabuki** (mutaciones en *MLL2*; 19q13.1) o **velo-cardiofacial** (OMIM 192430; microdelección 22q11.2).

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes con SN, debido a las múltiples patologías asociadas, requiere del concurso de múltiples especialistas que deberían ser coordinados por el pediatra general del niño. Una adecuada información y consejo genético a los padres es imprescindible. El tratamiento es sintomático. La hormona de crecimiento (GH) se ha empleado para mejorar la talla, pero su utilización en esta indicación no ha sido aceptada, todavía, en Europa. La posibilidad de un tratamiento causal, mediante el empleo de fármacos capaces de inhibir parcialmente la vía de la Ras-MAPK, se encuentra actualmente en fase de investigación.

Una vez establecido el diagnóstico de SN, es necesario realizar o programar una serie de actuaciones y exploraciones complementarias que permitan evaluar la extensión de la enfermedad en un individuo concreto y transmitir una adecuada información a los progenitores sobre la enfermedad y su posible evolución posterior.

Actuación con los progenitores

Ambos progenitores recibirán información sobre las características del síndrome, los riesgos a corto y largo plazo, la evolución esperable y la necesidad de realizar evaluaciones periódicas. Deberán, además, ser evaluados ellos mismos, ante la posibilidad de un SN de origen familiar (fenotipo, análisis de fotografías de la infancia, ecocardiograma, EKG, pruebas de coagulación...). Si el defecto molecular es conocido, se realizará estudio molecular a los progenitores. Si los padres son jóvenes y consideran la posibilidad de tener más hijos, serán remitidos a un genetista para un adecuado consejo genético. El riesgo para los futuros hijos depende del *estatus* genético de los padres:

- Si uno de los progenitores está afectado o tiene la mutación causante de la enfermedad, el riesgo para la descendencia es de un 50%.
- Si los progenitores no están afectados y no tienen la mutación, el riesgo para su descendencia es bajo (< 1%), aunque cabría la posibilidad de un mosaicismo germinal que conllevara un mayor riesgo.
- En los casos familiares, cuando el riesgo es del 50%, es posible la realización

de un diagnóstico prenatal de sospecha mediante ecografía de alta resolución. Son datos sugerentes de afectación del feto: polihidramnios, imágenes de alteración linfática (pliegue nucal, ascitis, higroma quístico...) y/o defectos cardíacos. En los casos en que la mutación es conocida, el diagnóstico puede establecerse con alta seguridad mediante el análisis del ADN fetal obtenido por amniocentesis (15-18 semana de gestación) o biopsia de vellosidades coriales (12 semanas de gestación).

Actuación con el paciente

Estos pacientes requieren un enfoque multidisciplinar y deben ser evaluados periódicamente por diferentes especialistas pediátricos. Por ello, es muy importante que su pediatra general, además de atender sus necesidades médicas generales, como las de cualquier otro niño (vacunas, infecciones, prevención de salud...), realice una labor de coordinación de los distintos especialistas. También, es importante que ponga en contacto a las familias con asociaciones de pacientes y que derive a los padres a los trabajadores sociales para que, tras una evaluación social y económica de la familia, orienten a los progenitores sobre las posibles ayudas o posibilidades educativas disponibles en el sistema. La evaluación general de estos pacientes conlleva la realización de:

- Examen físico y neurológico completo con valoración del desarrollo motor y nivel intelectual.
- Exploración de genitales en los varones ante la posibilidad de criptorquidia uni o bilateral.
- Valoración del crecimiento (antropometría y maduración ósea, con utilización preferente de gráficas de crecimiento específicas). Seguimiento para valorar la velocidad de crecimiento y la posibilidad de una deficiencia asociada de hormona de crecimiento.
- Estudio cardiológico completo, incluyendo EKG y ecocardiograma. Los pacientes con SN, aunque la evaluación inicial sea normal, deben seguir controles periódicos ante la posibilidad de desarrollar una miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
- Los frecuentes problemas oculares (estrabismo, errores de refracción) y

auditivos (sordera de transmisión o neurosensorial), sugieren la conveniencia de realizar evaluaciones periódicas por los especialistas correspondientes.

- Realizar estudios de coagulación para valorar la posibilidad de diátesis hemorrágica.
- Una ecografía abdomino-pélvica ayudará a descartar la presencia de hepatoesplenomegalia o de malformaciones urinarias acompañantes.
- Valoración clínica y radiológica de las posibles malformaciones torácicas y espinales.
- Si presenta síntomas neurológicos, valorar la realización de pruebas de imagen (RM) de cerebro y médula espinal, así como EEG en el caso de crisis comiciales.
- Las alteraciones orofaciales (micrognatia, paladar ojival...) favorecen las oclusiones dentarias y el apiñamiento dental; por lo que, estos pacientes requerirán la valoración periódica de un dentista pediátrico.

Tratamiento sintomático

El tratamiento en el SN es puramente sintomático y no difiere, habitualmente, del realizado en la población general con sintomatología semejante: tratamiento médico-quirúrgico de la patología cardiovascular, inclusión del paciente en programas de intervención precoz y utilización de estrategias educativas especiales e individualizadas para mejorar el desarrollo y los problemas de aprendizaje o tratamiento de la diátesis hemorrágica si ésta existe (evitar aspirina, administración de factores deficitarios, prevenir y estar preparado ante el riesgo de sangrado en las intervenciones quirúrgicas programadas –criptorquidia, vegetaciones, cardiopatía...–). Un aspecto relativamente novedoso en el tratamiento de estos pacientes ha sido la utilización de hormona de crecimiento (GH) en el tratamiento de la talla baja.

La causa de la talla baja en el SN es incierta. Excepcionalmente, algunos pacientes presentan deficiencia de GH, pero se ha descrito, también, la posibilidad de que estén presentes alteraciones menores en su secreción (secreción insuficiente o disfunción neurosecretora) y, más reciente-

mente, situaciones de resistencia post-receptor a su acción (especialmente, los pacientes con mutaciones en *PTPN11*); no obstante, la existencia real de estas alteraciones no está demostrada. En cualquier caso, el hecho cierto es que muchos de los pacientes con SN presentan niveles séricos de IGF-I en el rango bajo de la normalidad. Este hecho, unido a los resultados positivos obtenidos con GH en el tratamiento de la talla baja asociada a otros cuadros sindrómicos fenotípicamente similares, como es el caso del síndrome de Turner, impulsó la utilización de la GH en este síndrome. Los estudios iniciales empleando dosis de 0,05 mg/kg/día sugerían una respuesta positiva pero, hasta hace poco, se desconocían los efectos del tratamiento sobre la talla final. Los datos de los que disponemos actualmente, aunque todavía escasos, carentes de grupo control y con resultados variables, sugieren un beneficio, al menos discreto, en la talla final, del orden de 0,6 a 2 DE (4-13 cm). El beneficio parece ser mayor cuanto más precoz es el inicio del tratamiento y mayor su duración. En cuanto a la seguridad del tratamiento, existía una preocupación inicial ante la posibilidad de que este tratamiento pudiera influir negativamente sobre la aparición o evolución de alguna de las patologías asociadas al SN, como es el caso de la cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, la escoliosis o, lo que es más grave, del riesgo de leucemia u otros trastornos mieloproliferativos. La realidad es que no se han observado efectos secundarios reseñables en relación con el tratamiento; si bien, es necesario poner de manifiesto que, en la mayoría de los casos, los pacientes con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva han sido excluidos de los ensayos de tratamiento. En la actualidad, sólo en EE.UU. la FDA ha aprobado la utilización de la GH en el síndrome de Noonan. En España y en el resto de Europa, su utilización en esta indicación no ha sido todavía aprobada y sigue considerándose experimental.

Perspectivas futuras

Una de las expectativas futuras es lo referente al tratamiento del SN y, en general, de las patologías derivadas de la hiperactivación de la vía Ras-MAPK, es la posibilidad de mejorar, al menos, algunas de las

manifestaciones clínicas, mediante el empleo de drogas capaces de inhibir o modular dicha vía. Debido al interés derivado del potencial oncogénico de este tipo de mutaciones, se han desarrollado una serie de sustancias (sorafenib, lorafarnib...) capaces de inhibir alguno de los pasos de esta vía. Algunas de ellas han sido utilizadas clínicamente, pero sus efectos secundarios las hacen inaceptables para un tratamiento a largo plazo. Otro tipo de sustancias con efecto inhibidor de la activación de Ras son las estatinas, unas drogas con las que se dispone de amplia experiencia, merced a su utilización habitual en el tratamiento de las hipercolesterolemias (inhibición de la HMG-CoA reductasa). Algunos estudios en modelos animales de NF1 han demostrado efectos beneficiosos de una de estas estatinas, en concreto de la lovastatina, sobre la capacidad de aprendizaje. Aunque prometedora, la posible utilización de estos fármacos en el tratamiento de estas enfermedades continúa siendo una expectativa lejana.

BIBLIOGRAFÍA

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.* Noonan JA, Ehmke DA. Associated no cardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr*. 1963; 468-9.
- 2.* Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. *Am J Dis Child*. 1968; **116**: 373-80.
Las publicaciones 1 y 2 son los trabajos históricos donde se describieron por primera vez las características clínicas del SN y se puso de manifiesto su similitud con el síndrome de Turner.
- 3.* Allanson JE, Hall JG, Huges M. Noonan syndrome: The changing phenotype. *Am J Med Genet*. 1985; **21**: 507-14.
Estudio que puso de manifiesto la variabilidad en la expresión clínica del SN en una misma familia, la modificación del fenotipo con la edad y su atenuación en la edad adulta, que puede llevar a considerar esporádicos casos que son familiares.
- 4.* Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE. Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clin Genet*. 1986; **30**: 150-3.
- 5.* Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr*. 1988; **148**: 220-7.
- 6.* Noonan JA, Raaijmakers R, Hall BD. Adult height in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2003; **123A** (1): 68-71.

- 7.* Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child*. 2007; **92**: 128-32.
- Las referencias 4 a 7 recogen los principales estudios sobre la evolución natural de la talla en pacientes con SN. Son los datos de estas series los que han permitido que podamos disponer de gráficas de crecimiento específicas para este síndrome.
- 8.*** Expert Workshop on Noonan-Syndrome. *Horm Res*. 2009; **72** (Suppl 2): 1-64.
- Este suplemento de la revista *Hormone Research* (órgano de expresión de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica –ESPE–) recoge en sus 64 páginas las ponencias del *Expert Workshop* dedicado al síndrome de Noonan celebrado en Copenhague en noviembre de 2008. Estas ponencias actualizan todos los aspectos clínicos, moleculares y terapéuticos de este síndrome. De lectura muy recomendable para una puesta al día.
- 9.** Raaijmakers R, Noordam C, Noonan JA, Croonen EA, van der Burgt CJ, Draaisma JM. Are ECG abnormalities in Noonan syndrome characteristic for the syndrome? *Eur J Pediatr*. 2008; **167**: 1363-7.
- Artículo donde se analizan las características electrocardiográficas de 118 pacientes con SN, no sometidos a cirugía cardíaca, donde se concluye que estos pacientes presentan un EKG característico, no relacionado con un defecto cardíaco específico y que puede ser de utilidad diagnóstica.
- 10.** Van der Burgt. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; **2**: 4-9.
- Breve y sencilla revisión sobre el síndrome de Noonan, accesible libremente en la red (<http://www.ORJD.com/content/2/1/4>).
- 11.*** Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol*. 2010; **1**: 2-26.
- Excelente y muy actualizada revisión que analiza especialmente las bases genéticas y los mecanismos patogénicos implicados en el SN y en los síndromes relacionados (síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos).
- 12.** Roberts A, Allanson J, Jadico SK, Kavamura MI, Noonan J, Opitz JM, et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet*. 2006; **43**: 833-42.
- Excelente artículo de revisión sobre el síndrome cardiofaciocutáneo.
- 13.* Denayer E, Legius E. What's new in the neuro-cardio-facial-cutaneous syndromes? *Eur J Pediatr*. 2007; **166**: 1091-8.
- Artículo de puesta al día de este grupo de síndromes que resultan de la hiperactivación de la vía Ras-MAPK.
- 14.** Guía de diagnóstico clínico del síndrome de Costello.
- Guía diagnóstica de este raro síndrome, distribuida con el apoyo de Virginia Proud y la Red de Familias de Síndrome de Costello (CSFN). Resume los signos y síntomas más importantes y aporta un buen número de fotografías de calidad de numerosos pacientes. Muy recomendable. Se puede descargar libremente de la red como documento pdf, en la siguiente dirección: http://costellokids.com/cs_description/VP%20CS%20trifold%20122205b%20Spanish.pdf
- 15.* Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; **3**: 13-20.
- Breve revisión actualizada sobre el síndrome de LEOPARD.

Caso clínico

Varón de 11 años de edad derivado desde la consulta de Neuropediatría para valoración de rasgos dismorfológicos sugerentes de síndrome de Noonan.

Antecedentes personales. Embarazo controlado. Fue un recién nacido a término (37 semanas), con un peso al nacimiento de 3.100 g (+0,4 DE) y longitud desconocida. Parto eutócico. Buen estado al nacer. Período neonatal sin incidencias. Lactancia artificial. Ingresó el 2º mes de vida en su Hospital de referencia por fallo de medro secundario a dificultades en la alimentación. Está siendo controlado en Neuropediatría por retraso psicomotor y epilepsia en tratamiento con valproico y oxcarbazepina. Asiste a un colegio especial. Fue intervenido de criptorquidia izquierda a los 3 años de vida. Ha presentado otitis serosas de repetición.

Antecedentes familiares. Madre: sana, 49 años, menarquia a los 11 años, talla: 149,1 cm. Gestaciones/abortos/vivos: 3/0/3. Padre: sano, 50 años, pubertad normal. Talla: 160 cm. Talla diana: 161 ± 5 cm. Dos hermanos varones, uno de 25 años, con psicosis depresiva, y otro de 20 años con secuelas neurológicas tras traumatismo craneoencefálico grave.

Exploración. Edad: 11 años y 5 meses. Talla: 128,7 cm (-2,48 DE). Peso: 30,5 kg. Perímetro cefálico: 56,5 cm (+2 DE para la edad cronológica y + 2,9 DE para la edad talla). Impresión de retraso psicomotor leve-moderado con fenotipo peculiar (Fig. 5): facies tosca, frente amplia con estrechamiento bitemporal, escasez de pelo en las cejas, hipertelorismo, raíz nasal deprimida, narinas ligeramente antvertidas y punta nasal bulbosa, boca grande, micrognatia, orejas de implantación baja y rotación posterior, cuello corto con cabello espeso y rizado con la línea de implantación posterior baja, *pectus excavatum*. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen normal, sin visceromegalias. Genitales externos masculinos normales en estadio puberal I de Tanner I (G1, P1, Aa) con teste derecho en bolsa de 2 mL y consistencia normal. No se palpa teste izquierdo.

Principales pruebas complementarias. Cariotipo: 46 XY. Estudio de coagulación: normal. Valoración cardiológica: normal. Eco abdominal: normal. Eco testicular: teste izquierdo en canal inguinal (precisó nueva orquidopexia). Niveles séricos de IGF1, TSH y T4L: en rangos normales. Edad ósea: 11 años para 11 años y 5 meses de edad cronológica. Estudio molecular del gen *PTPN11*: sin alteraciones.



FIGURA 5.

Juicio diagnóstico. Las manifestaciones clínicas del paciente orientan hacia el grupo de síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos. La variabilidad y el solapamiento físico entre estos síndromes es muy marcada y, aunque no puede descartarse que se trate de un síndrome de Noonan (las mutaciones en el *PTPN11* son responsables sólo del 50% de los casos), algunos rasgos del paciente, como: la marcada tosquedad facial, el retraso psicomotor importante y el pelo rizado con clara disminución de las cejas, son más sugerentes de un síndrome cardio-facio-cutáneo e, incluso, de un síndrome de Costello no demasiado severo. Desgraciadamente, todavía no ha sido posible estudiar las mutaciones implicadas en estos síndromes.