

RIT1: un nuevo gen causal del síndrome de Noonan

Ignacio Arroyo-Carrera, María Solo de Zaldívar-Tristancho, Rebeca Martín-Fernández, Mónica Vera-Torres, Jesús F. González de Buitrago-Amigo, Javier Botet-Rodríguez

Servicio de Pediatría; Hospital San Pedro de Alcántara; Cáceres (I. Arroyo-Carrera, M. Solo de Zaldívar-Tristancho, R. Martín-Fernández, M. Vera-Torres, J.F. González de Buitrago-Amigo). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, CIBERER (I. Arroyo-Carrera). Laboratorio NIMGenetics; Campus de Cantoblanco; Madrid, España (J. Botet-Rodríguez).

Correspondencia:

Dr. Ignacio Arroyo Carrera. Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Avda. Pablo Naranjo, s/n. E-10003 Cáceres.

Fax:

+34 927 256 202.

E-mail:

iarroy@telefonica.net

Aceptado tras revisión externa: 11.07.16.

Cómo citar este artículo:

Arroyo-Carrera I, Solo de Zaldívar-Tristancho M, Martín-Fernández R, Vera-Torres M, González de Buitrago-Amigo JF, Botet-Rodríguez J. *RIT1*: un nuevo gen causal del síndrome de Noonan. *Rev Neurol* 2016; 63: 358-62.

© 2016 Revista de Neurología

Introducción. El síndrome de Noonan es el más frecuente del grupo de los síndromes malformativos congénitos originados por mutaciones germinales en genes de la vía RAS/MAPK, denominados genéricamente RAS-opatías, uno de los grupos más comunes de alteraciones genéticas congénitas en la práctica clínica. Recientemente se han descrito mutaciones en el gen *RIT1* en pacientes con síndrome de Noonan.

Caso clínico. Niña de 7 años con diagnóstico clínico de síndrome de Noonan, que entre sus manifestaciones clínicas incluye miocardiopatía hipertrófica, en la que se ha identificado una mutación *de novo* en heterocigosis, en *RIT1*, c.295T>C (p.Phe99Leu), no descrita previamente, probablemente causal.

Conclusiones. *RIT1* comparte homología con otras proteínas RAS y la expresión de alelos mutantes origina un efecto de ganancia de función que apoya su papel causal en el síndrome de Noonan. Podemos estimar actualmente que es responsable de un 3-5% de los casos del síndrome. Estos casos con síndrome de Noonan, respecto a los que presentan mutaciones en otros genes, se caracterizan por una mayor frecuencia de alteraciones prenatales, alta frecuencia de miocardiopatía hipertrófica y menor frecuencia de talla baja y deformidad torácica. Destaca la importancia de incorporar los nuevos genes identificados en los paneles diagnósticos.

Palabras clave. Cardiomiopatía hipertrófica. Discapacidad intelectual. RAS-opatías. *RIT1*. Síndrome de Noonan. Vía RAS/MAPK.

Introducción

Las nuevas tecnologías genéticas desarrolladas en los últimos años han permitido identificar el origen molecular de un grupo de síndromes malformativos congénitos, tipificados clínicamente desde hace décadas, y que presentan solapamiento entre ellos. Mutaciones germinales en genes que codifican componentes o moduladores de la vía de señalización RAS/proteincinasa activada por mitógeno (MAPK) son la causa de este grupo de síndromes, de transmisión autosómica dominante, denominados genéricamente síndromes neurofaciocardiocutáneos, síndromes de la vía RAS/MAPK o RAS-opatías [1-6].

Estos síndromes incluyen el relativamente frecuente síndrome de Noonan, el síndrome de Noonan con lentigos múltiples (antiguamente conocido por LEOPARD), el síndrome cardifaciocutáneo, el síndrome de Costello, el síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa, la fibromatosis gingival hereditaria, la neurofibromatosis de tipo 1 y el síndrome de Legius [7]. Recientemente se ha descrito mosaicismo para mutaciones en *HRAS* y *KRAS* en el nevo sebáceo y en el síndrome de Schimmelpenning [8], expandiendo el espectro de enfermedades con desregulación de la vía RAS/MAPK. Aunque cada RAS-opatía tiene un fenotipo propio,

estos síndromes presentan muchas manifestaciones clínicas que se solapan, e incluyen dismorfia facial característica, anomalías cardiovasculares, musculoesqueléticas, cutáneas, discapacidad intelectual de grado variable y predisposición a tumores [1-7]. Con una frecuencia global aproximada de 1 por cada 1.000 nacidos vivos, constituyen uno de los grupos más comunes de alteraciones genéticas congénitas en la práctica clínica.

La vía RAS/MAPK es una vía esencial de señalización que controla la proliferación celular, la diferenciación y la supervivencia. Las proteínas RAS GTP-asas transmiten una señal extracelular a su diana de proteínas efectoras celulares, su forma activa unida a GTP utiliza varios efectores en la vía descendente. Los hallazgos sindrómicos comunes reflejan probablemente la hiperactivación final de la vía [1-7]. Las diferencias fenotípicas inter e intra-sindrómicas están probablemente condicionadas por los distintos efectos de las mutaciones específicas, la presencia de alelos modificadores y la complejidad de las vías de autorregulación en los diferentes tipos celulares.

En el año 1990 se identificó el primer gen de la vía causante de enfermedad, el *NFI*, origen de la neurofibromatosis de tipo 1 [9]. No fue hasta 2001 cuando se identificó el segundo gen causante, el *PTPN11*,

en pacientes con síndrome de Noonan [10]. La heterogeneidad genética es muy amplia. Hasta el año 2013 se habían identificado mutaciones en 14 genes de la vía. Además, un mismo síndrome puede estar causado por mutaciones en varios genes, y mutaciones en el mismo gen pueden originar síndromes distintos.

La introducción de técnicas de secuenciación masiva del genoma ha permitido identificar en los tres últimos años nuevos genes causales de las RASopatías [1], concretamente seis (*RIT1*, *RRAS*, *RASA2*, *A2ML1*, *SOS2* y *LZTR1*), y otros posibles [11] (*SPRY1* y *MAP3K8*). De ellos, *RIT1* (*Ras-like without CAAX1*) resulta, con diferencia, el descrito en un mayor número de pacientes [11-20], todos con síndrome de Noonan.

Presentamos una niña con el diagnóstico clínico de síndrome de Noonan en la que se ha identificado una mutación *de novo* en heterocigosis, probablemente causal, en *RIT1*, el primer paciente con síndrome de Noonan y mutación en *RIT1* descrito en España que conozcamos.

Caso clínico

Niña de 7 años con diagnóstico de talla baja, cardiopatía y fenotipo peculiar, remitida para valoración a la consulta de genética clínica. Peso en percentil 10, talla en percentil 3 y perímetro cefálico en percentil 10-25. Fenotipo (Fig. 1): hipertelorismo, ptosis palpebral bilateral, más marcada derecha, zona lateral de las hendiduras palpebrales con inclinación hacia abajo, pabellones auriculares de implantación baja, rotados posteriormente, con hélix displásicos, narinas antevertidas, cuello corto con implantación baja del pelo en la nuca, *pterygium colli leve*, *pectus excavatum* y distancia intermamilar en percentil 75.

Antecedentes familiares: madre de 30 años en el momento del nacimiento, padre de 29. Sin consanguinidad. Hija de la prima hermana del padre con diabetes de tipo 1. Sin otra historia familiar.

Antecedentes personales: embarazo controlado. Realizada amniocentesis por aumento del pliegue nucal, con cariotipo femenino normal. Control en consulta de ecografía prenatal de alta resolución sin detectarse otras anomalías, excepto dilatación leve de las pelvis renales no confirmada en el seguimiento posnatal. Parto a término, eutócico. Peso y longitud en el momento del nacimiento en percentil 25-50, perímetro cefálico en percentil 50-75. Procesos intercurrentes: ingreso por síndrome febril con buena evolución a los dos meses. Infección del trac-

Figura 1. Fotografías de la paciente donde se aprecia el fenotipo facial característico del síndrome de Noonan y otras manifestaciones clínicas: a) Cara de frente con hipertelorismo, ptosis palpebral bilateral, más marcada derecha, hendiduras palpebrales con inclinación hacia abajo y narinas antevertidas; b) Cara de perfil con pabellones auriculares de implantación baja, rotados posteriormente, con hélix displásicos; c) Cuello corto con implantación baja del pelo en la nuca y *pterygium colli leve*; d) Tórax con *pectus excavatum*.



to urinario febril a los cuatro meses, tratada. Posteriormente desarrolló infecciones del tracto urinario afebriles. Se realizó un estudio nefrourológico con función renal normal, incluido renograma isotópico, y cistografía sin detectarse reflujo vesicoureteral. Neumonía a los tres años. Sin otros procesos intercurrentes de interés. Marcha autónoma a los 12 meses. Sin retraso del lenguaje. Retraso en el aprendizaje, va a repetir curso; valorada por el equipo de orientación psicopedagógica escolar, presenta rendimiento total bajo en todas las pruebas, buena integración social, sin agresividad ni estereotipias. No está en tratamiento farmacológico. No tiene reconocida discapacidad. Valorada por cardiología infantil por soplo cardíaco sin repercusión hemodiná-

Figura 2. Representación esquemática de la estructura del gen *RIT1*. Entre paréntesis, el número de mutaciones descritas en cada región.

	G1		G2		G3	Switch II		G4		G5
	(10)		(19)		(5)	(62)				

mica a los 4 meses, presenta ligero engrosamiento del velo anterior de la válvula mitral. En último control a los 7 años, miocardiopatía hipertrófica asimétrica no obstructiva, válvula mitral displásica con apertura limitada y estenosis ligera.

Cariotipo (700-750 bandas): 46,XX. Secuenciación de los exones 2, 3, 4, 7, 8, 11, 12 y 13 del gen *PTPN11* y de los exones 3, 4, 6, 7, 10, 14 y 16 del gen *SOS1*: sin identificación de mutaciones.

Ante las manifestaciones clínicas referidas (fenotipo, talla baja, miocardiopatía hipertrófica y retraso del aprendizaje) compatibles con alteración de la vía RAS/MAPK, se solicita panel actualizado de genes de la vía: secuenciación masiva del exoma de 15 genes (*NF1*, *PTPN11*, *BRAF*, *MAP2K2*, *SOS1*, *CBL*, *HRAS*, *KRAS*, *MAP2K1*, *NRAS*, *RAF1*, *RIT1*, *RRAS*, *SHOC2* y *SPRED1*), librería preparada con tecnología AmpliSeq[®] Exome, Life Technologies, que comprende 293.903 amplicones secuenciados en un secuenciador masivo de última generación Ion Proton[®], Life Technologies, con alineación posterior al genoma de referencia (*build 37* del genoma Hg19). Se han analizado un total de 398 amplicones que cubren los genes seleccionados en el panel: se ha identificado una variante en heterocigosis en el gen *RIT1*, que consiste en un cambio de nucleótido c.295T>C (p.Phe99Leu) que genera una mutación de cambio de sentido. Esta variante no ha sido registrada en la base de datos dbSNP y no tiene frecuencia alélica asociada en las bases de datos consultadas (ExAC y EVS). Los resultados de los sistemas de análisis bioinformático de predicción del efecto de las mutaciones indican, en siete de los siete predictores utilizados (*SIFT*, *PROVEAN*, *PolyPhen2*, *MutationTaster*, *MutationAssessor*, *LRT* y *FATHMM*), que se trata de una variante deletérea. Se realiza el estudio de secuenciación Sanger en los padres del fragmento genómico de interés del cromosoma 1: 155874128-155874346, y no se identifica la variante *RIT1* c.295T>C en ninguno de los progenitores en la posición 155874287 con genotipo T/T en ambos, por lo que se considera una mutación *de novo* en la paciente.

Discusión

Desde la identificación en 2013 de *RIT1* como causa del síndrome de Noonan, este gen emerge como un nuevo protagonista que hay que tener en cuenta en la heterogeneidad genética del síndrome. Aoki et al [12] identificaron mutaciones en este gen en cuatro de 14 pacientes por secuenciación del exoma y confirmaron este hallazgo identificando por Sanger 13 casos más en una cohorte de 166 pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Noonan que habían sido negativos para los genes causales conocidos previamente. La implicación de mutaciones en *RIT1* en casos con síndrome de Noonan ha sido posteriormente identificada por otros autores [11,13-20], con un total de 95 pacientes, de modo que podemos estimar actualmente que es responsable de un 3-5% de los casos con síndrome de Noonan, similar a la frecuencia de mutaciones en *RAF1*.

RIT1 es una pequeña GTP-asa con amplia expresión que pertenece a una subfamilia de proteínas RAS. Comparte una homología de secuencia del 50% con las GTP-asas RAS clásicas (*KRAS*, *HRAS*, *NRAS*) [21]. La actividad de *RIT1* es parcialmente redundante con la de otros genes RAS, hipótesis ahora apoyada por su implicación en el síndrome de Noonan. Aunque *RIT1* puede no tener un papel principal en la activación normal de la vía RAS/MAPK, la expresión de alelos mutantes de *RIT1* en células heterólogas aumenta la activación RAS/MAPK [11] o la transactivación de ELK [12, 19], y demuestra un efecto de ganancia de función que apoya el papel causal de *RIT1* en la patogenia del síndrome de Noonan.

Todas las mutaciones en *RIT1* de la bibliografía confirman el agrupamiento de éstas en las regiones altamente conservadas del gen, en concreto G1-G3 y *switch* II [11-20] (Fig. 2). De hecho, no se ha descrito ninguna mutación deletérea en regiones que no están conservadas en la evolución ni homólogas con otras proteínas de la familia RAS.

Se han descrito un total de 19 mutaciones en los 95 pacientes [11-20]. Algunas están presentes en varios pacientes; entre ellas, c.284G>C (p.Gly95Ala) en 23 y c.170C>G (p.Ala57Gly) en 16 son las más frecuentes, y otras sólo están descritas en casos individuales.

La mutación *de novo* de cambio de sentido encontrada en nuestra paciente –no descrita previamente en la bibliografía–, debe considerarse probablemente causal por localizarse en la región *switch* II altamente conservada, no estar descrita en la población general y presentar un resultado de variante deletérea en el análisis bioinformático de predic-

ción del efecto de las mutaciones en siete de los siete predictores utilizados.

Todos los pacientes descritos en la bibliografía con mutaciones en *RIT1* [11-20] presentan un fenotipo de síndrome de Noonan, con mayor o menor expresividad clínica. Para la práctica clínica tiene un gran interés analizar la correlación genotipo-fenotipo de los pacientes con síndrome de Noonan previamente descritos con mutaciones en los otros genes de la vía, y los pacientes con mutaciones en *RIT1*. El conocimiento de la frecuencia de los diferentes hallazgos clínicos en los casos con mutaciones en *RIT1* aporta datos esenciales para su seguimiento futuro.

En la tabla se muestran las manifestaciones clínicas de los pacientes con mutaciones en *RIT1* descritos en la bibliografía junto con nuestra paciente. Comparativamente al resto de pacientes con síndrome de Noonan y mutaciones en otros genes [22, 23], se caracterizan por una mayor frecuencia de alteraciones pre y perinatales (aumento de la translucencia nucal, polihidramnios, hidrops, derrame pleural), fenotipo facial característico, pero menos expresivo, con menor frecuencia de ptosis palpebral, alta frecuencia de miocardiopatía hipertrófica, comparable a los pacientes con mutaciones en *RAF1*, menor frecuencia de talla baja y deformidad torácica, y mayor frecuencia de pliegues palmares y plantares profundos.

El porcentaje de pacientes con mutación en *RIT1* y alteración en el neurodesarrollo (32%) es más difícil de definir con precisión debido a la no especificación o diferente terminología utilizada en la literatura [11-20] (retraso mental, discapacidad intelectual, retraso motor, retraso del lenguaje, dificultad del aprendizaje, necesidad de educación especial), con una frecuencia muy baja de discapacidad intelectual grave. Esta frecuencia es similar a la descrita para los pacientes con síndrome de Noonan y mutación en *PTPN11* (30-40%) [22,23].

Otra de las manifestaciones clínicas importantes a tener en cuenta en el seguimiento del síndrome de Noonan es el riesgo de desarrollo de tumores [24], también presente en los pacientes con mutación en *RIT1*, donde se ha descrito en cinco de los 95 pacientes (5,3%), todos de tipos diferentes: leucemia linfoblástica aguda [12], leucemia mieloide crónica juvenil [20], síndrome mieloproliferativo transitorio [18], tumor mandibular de células gigantes [13] y tumor testicular [19].

Sería importante incluir en los paneles diagnósticos de los pacientes con sospecha clínica de RASopatía todos los genes identificados hasta la fecha. El estudio molecular es esencial para la confirma-

Tabla. Manifestaciones clínicas de los pacientes con síndrome de Noonan y mutaciones en *RIT1*.

	Nuestra paciente	Bibliografía	Porcentaje total, incluida nuestra paciente
Varón (V)/mujer (M)	M	40 V/54 M	42% V/58% M
Aumento de translucencia nucal	+	23/58	41%
Polihidramnios	-	26/69	37%
Hidrops fetal/derrame pleural	-	15/63	23%
Hipertelorismo	+	65/77	85%
Hendiduras palpebrales con inclinación hacia abajo	+	49/74	67%
Ptosis	+	36/70	52%
Pabellones auriculares de implantación baja	+	61/76	81%
Cuello corto	+	49/73	68%
Cuello alado	+	45/73	62%
Pelo rizado	-	27/72	37%
Pliegues palmares/plantares profundos	-	30/65	45%
Criptorquidia		20/33	61%
Deformidad torácica	+	32/75	43%
Miocardiopatía hipertrófica	+	40/86	47%
Estenosis pulmonar	-	66/87	75%
Comunicación interauricular	-	28/86	32%
Comunicación interventricular	-	14/84	16%
Ducto arterioso persistente	-	11/48	22%
Arritmia	-	11/69	16%
Dificultad de alimentación	+	33/57	59%
Talla baja	+	27/77	36%
Alteración de la coagulación	-	8/33	24%
Discapacidad intelectual/retraso del neurodesarrollo	+	19/60	33%

ción del diagnóstico clínico y la planificación del seguimiento, basándose en las características específicas de cada síndrome y teniendo en cuenta las correlaciones genotipo-fenotipo conocidas.

Bibliografía

1. Aoki Y, Niihori T, Inoue S, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet* 2016; 61: 33-9.
2. Arroyo-Carrera I. Las RAS-patías. *Vox Paediatr* 2014; XXI: 46-53.
3. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2013; 14: 355-69.
4. Zenker M. Clinical manifestations of mutations in RAS and related intracellular signal transduction factors. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 443-51.
5. Tartaglia M, Gelb BD. Disorders of dysregulated signal traffic through the RAS-MAPK pathway: phenotypic spectrum and molecular mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1214: 99-121.
6. Ejarque I, Millán-Salvador JM, Oltra S, Pesudo-Martínez JV, Beneyto M, Pérez-Aytés A. Malformación de Arnold-Chiari en el síndrome de Noonan y otros síndromes de la vía RAS/MAPK. *Rev Neurol* 2015; 60: 408-12.
7. Cemeli-Cano M, Peña-Segura JL, Fernando-Martínez R, Izquierdo-Álvarez S, Monge-Galindo L, López-Pisón J. Un nuevo síndrome neurocutáneo: síndrome de Legius. A propósito de un caso. *Rev Neurol* 2014; 59: 209-12.
8. Groesser L, Herschberger E, Ruetten A, Ruivenkamp C, Lopriore E, Zutt M, et al. Postzygotic HRAS and KRAS mutations cause nevus sebaceous and Schimmelpenning syndrome. *Nat Genet* 2012; 44: 783-7.
9. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino M, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990; 249: 181-6.
10. 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.
11. Chen PC, Yin J, Yu HW, Yuan T, Fernandez M, Yung CK, et al. Next-generation sequencing identifies rare variants associated with Noonan syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 11473-8.
12. Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, et al. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet* 2013; 93: 173-80.
13. Bertola DR, Yamamoto GL, Almeida TF, Buscarilli M, Jorge AA, Malaquias AC, et al. Further evidence of the importance of RIT1 in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 2952-7.
14. Gos M, Fahiminiya S, Poznański J, Klapecki J, Obersztyn E, Piotrowicz M, et al. Contribution of RIT1 mutations to the pathogenesis of Noonan syndrome: four new cases and further evidence of heterogeneity. *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 2310-6.
15. Justino A, Dias P, João Pina M, Sousa S, Cirnes L, Berta Sousa A, et al. Comprehensive massive parallel DNA sequencing strategy for the genetic diagnosis of the neuro-cardio-facio-cutaneous syndromes. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 347-53.
16. Koenighofer M, Hung CY, McCauley JL, Dallman J, Back EJ, Mihalek I, et al. Mutations in RIT1 cause Noonan syndrome –additional functional evidence and expanding the clinical phenotype. *Clin Genet* 2016; 89: 359-66.
17. Čizmarová M, Hlinková S, Bertok S, Kotnik P, Duba HC, Bertalan R, et al. New mutations associated with rasopathies in a Central European population and genotype-phenotype correlations. *Ann Hum Genet* 2016; 80: 50-62.
18. Nemcikova M, Vejvalkova S, Fencel F, Sukova M, Krepelova A. A novel heterozygous RIT1 mutation in a patient with Noonan syndrome, leukopenia, and transient myeloproliferation –a review of the literature. *Eur J Pediatr* 2015; Oct 31. [Epub ahead of print].
19. Yaoita M, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Hayashi S, Watanabe A, et al. Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with RIT1 mutations. *Hum Genet* 2016; 135: 209-22.
20. Cavé H, Caye A, Ghedira N, Capri Y, Pouvreau N, Fillot N, et al. Mutations in RIT1 cause Noonan syndrome with possible juvenile myelomonocytic leukemia but are not involved in acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Hum Genet* 2016; Jan 13. [Epub ahead of print].
21. Shi GX, Cai W, Andres DA. Rit subfamily small GTPases: regulators in neuronal differentiation and survival. *Cell Signal* 2013; 25: 2060-8.
22. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet* 2013; 381: 333-42.
23. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2010; 126: 746-59.
24. Smpokou P, Zand DJ, Rosenbaum KN, Summar ML. Malignancy in Noonan syndrome and related disorders. *Clin Genet* 2015; 88: 516-22.

RIT1: a novel gene associated with Noonan syndrome

Introduction. Noonan syndrome is the most frequent of the congenital group of malformation syndromes caused by germline mutations that encode components of the RAS/MAPK pathway, termed RASopathies, one of the most frequent congenital genetic disorders in the clinical practice. Recently *RIT1* mutations have been reported in patients with Noonan syndrome.

Case report. A 7 years-old girl with a clinical diagnosis of Noonan syndrome, and with a hypertrophic cardiomyopathy included in her clinical manifestations, where a de novo heterozygous, probably pathogenic, novel mutation in *RIT1*, c.295T>C (p.Phe99Leu), has been identified.

Conclusions. *RIT1* shares homology with other RAS proteins and the expression of mutant alleles demonstrates a gain-of-function effect supporting a causative role in Noonan syndrome pathogenesis. Data suggest that the frequency of *RIT1* mutations can be estimated as 3-5% in Noonan syndrome patients. These cases compared with Noonan patients harboring mutations in other genes are characterized by high frequency of prenatal abnormalities and hypertrophic cardiomyopathy, and lower frequencies of short stature and pectus abnormalities. We emphasize the importance of the novel identified genes in order to be included in the diagnostic panels.

Key words. Developmental delay. Hypertrophic cardiomyopathy. Noonan syndrome. RAS/MAPK pathway. RASopathy. *RIT1*.