

Rasopatías

Claudia Emilia Heredia Ramírez¹, Francisco Barros², Jesús Barreiro Conde¹, Lidia Castro-Feijóo¹, Paloma Cabanas Rodríguez¹, Manuel Pombo Arias¹

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. A Coruña.

²Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña.

Resumen

En los últimos años, con el advenimiento de la medicina molecular, una nueva clase de enfermedades han surgido, las llamadas rasopatías. Se trata de mutaciones en la línea germinal de la vía de señalización RAS/MAPK que provocan anomalías en el desarrollo del individuo dependiendo específicamente del gen afectado, pero a menudo se superponen clínicamente. Así, todos los pacientes comparten características como el dismorfismo facial, cardiopatía congénita, un grado variable de retraso mental o dificultades de aprendizaje y anomalías cutáneas. Entre estos síndromes se incluyen el síndrome de Noonan, el síndrome de Costello, el síndrome LEOPARD y el síndrome cardio-facio-cutáneo, entre otros.

Palabras clave: Rasopatías, Síndrome de Noonan, Síndrome de Leopard, Vía de señalización RAS/MAPK, talla baja, cardiopatía congénita, PTPN11, SOS1, BRAF, KRAS, NRAS, RAF1.

Rasopathies Abstract

In recent years, with the advances in molecular medicine, a new set of diseases have been defined;

the rasopathies are germline mutations in the signaling RAS/MAPK pathway causing abnormalities in the individual development depending on the specific gene affected, although syndromes often overlap clinically. Thus, all patients share features such as facial dysmorphism, congenital heart disease, a variable degree of mental retardation or learning difficulties, and skin abnormalities. These syndromes include Noonan syndrome, Costello syndrome, LEOPARD syndrome, cardio-facio-cutaneous syndrome, among others.

Key Words: Rasopathies, Noonan syndrome, Leopard syndrome, RAS/MAPK signal transduction, Short stature, congenital heart disease, PTPN11, SOS1, BRAF, KRAS, NRAS, RAF1.

INTRODUCCIÓN

En el curso de los últimos años ha surgido un grupo de enfermedades genéticas denominadas rasopatías o trastornos de la vía de señalización RAS/MAPK o trastornos neuro-facio-cutáneos, entre los que se incluye el síndrome de Noonan (SN), una de las anomalías monogénicas más frecuentes en humanos y que clínicamente se puede superponer con otros trastornos de la misma vía de señalización como son el síndrome cardiofaciocutáneo (SCFC) o el síndrome de Costello (SC). Si bien muchos de los estudios genéticos han explicado la inesperada heterogeneidad clínica y molecular de estos procesos, lo cierto es que han colocado como denominador común los genes implicados en la vía de señalización RAS/MAPK (Figura 1).

El diagnóstico de este grupo de patologías se hace especialmente por el reconocimiento del fenotipo

Correspondencia:

Claudia Emilia Heredia Ramírez.
Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia.
Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela.
Santiago de Compostela. A Coruña.
E-mail: claudia.e.heredia.r@gmail.com

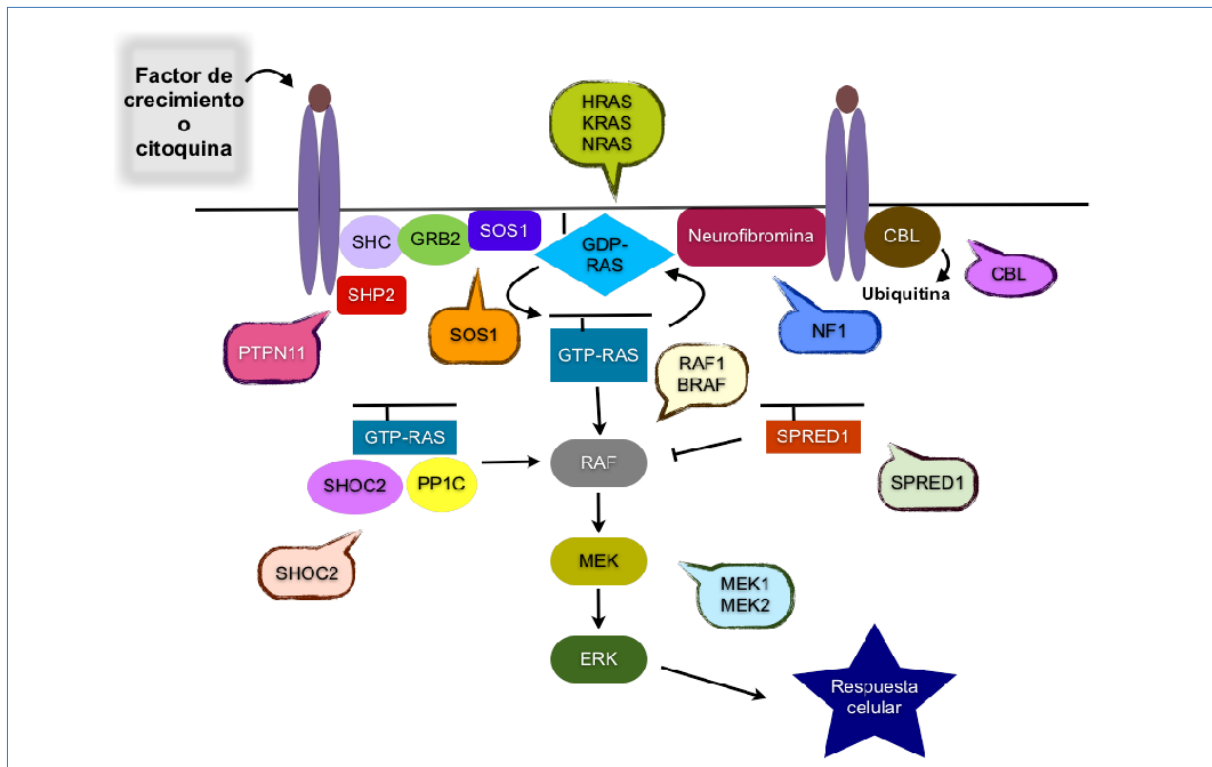


Figura 1. Diagrama esquemático de la vía de señalización RAS/MAPK y los diferentes genes afectados en los trastornos neuro-facio-cardio-cutáneos. Adaptado de Tartaglia M and Gelb BD. Disorders of dysregulated signal traffic through the RAS/MAPK pathway: phenotypic spectrum and molecular mechanism. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1214:114.

clínico, que en la mayoría de los casos puede ser confirmado por los estudios genéticos moleculares, y el tratamiento de todo este grupo de pacientes suele ser sintomático, multidisciplinario y siempre a largo plazo.

El grupo de estas patologías incluye el SN, el síndrome de Leopard (SL), SCFC, el SC, el síndrome de neurofibromatosis-Noonan (SNFN), la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), el síndrome de Noonan-like (SNL), el SNL con pérdida de pelo en fase anagen, síndrome de Watson (SW) y el síndrome de Legius (SL) que describiremos a continuación.

SÍNDROME DE NOONAN (OMIM 163950)

En el año de 1962, Jacqueline Noonan, una cardióloga pediatra identifica un grupo de nueve pacientes que comparten rasgos faciales similares característicos que se asocian a talla baja, estenosis de la válvula pulmonar, criptorquidia y deformidades de la pared torácica¹. Este es un síndrome relativamente común con una incidencia de 1 por 1000 a 2500 recién nacidos vivos con una forma de presentación variable. Es transmitido de forma autosómica dominante, con una penetrancia seguramente completa y expresividad variable, con predominio

de transmisión materna; no obstante, se describen casos de herencia autosómica recesiva², pero la mayoría de los casos son mutaciones de novo. El diagnóstico molecular se puede realizar en cerca del 75% de los individuos afectados³.

Rasgos faciales

La historia prenatal es poco específica, pero se puede determinar la presencia de polihidramnios (33%), hidrops fetal o higroma quístico. Las características fenotípicas son sutiles en el período neonatal y en la adultez y mucho más características durante la infancia y adolescencia.

Durante el período postnatal la frente es ancha y alta (Figura 2A), se observa hipertelorismo y/o telecanto (Figura 2B), pliegues epicánticos (Figura 3A), inclinación antimongoloide de las hendiduras palpebrales (95%) (Figura 3B), pabellones auriculares de implantación baja, rotados posteriormente y el hélix grueso (44-90%) (Figura 4), el borde del bermellón ancho, con forma de arco de cupido (95%), paladar ojival (45%), micrognatia (25%), cuello corto ancho, pterigium colli y piel nucal excesiva con implantación posterior del cabello baja y/o en W (55%)⁴.

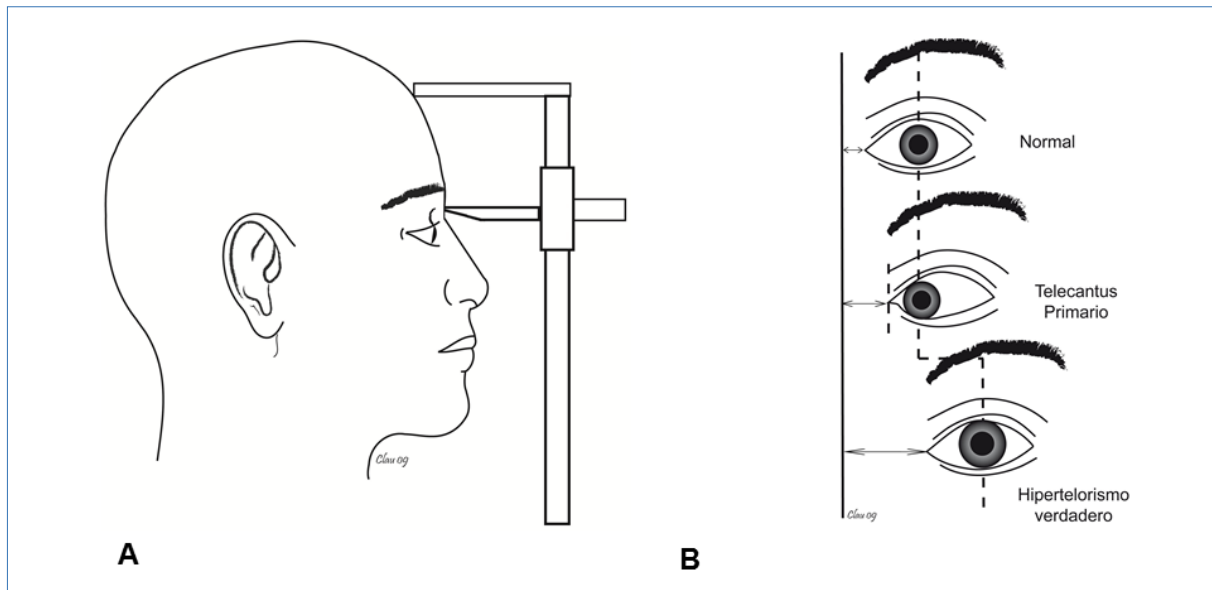


Figura 2. Valoración auxológica de los pacientes. A: Altura de la frente, se mide entre el punto de implantación central del cabello en la frente (trichion) hasta el punto más profundo de la raíz nasal (nasion) o hasta el punto más prominente del hueso frontal a la altura de las cejas (glabella). B: Telecanto se caracteriza por un aumento del espacio intercantual, siendo la distancia interpupilar normal y existiendo un aumento de los tejidos blandos frontonasales. Hipertelorismo es el aumento de la distancia interna de las órbitas. Tomado de: <http://www.endocrinologiapediatrica.com/protocoloauxologia/index.html>

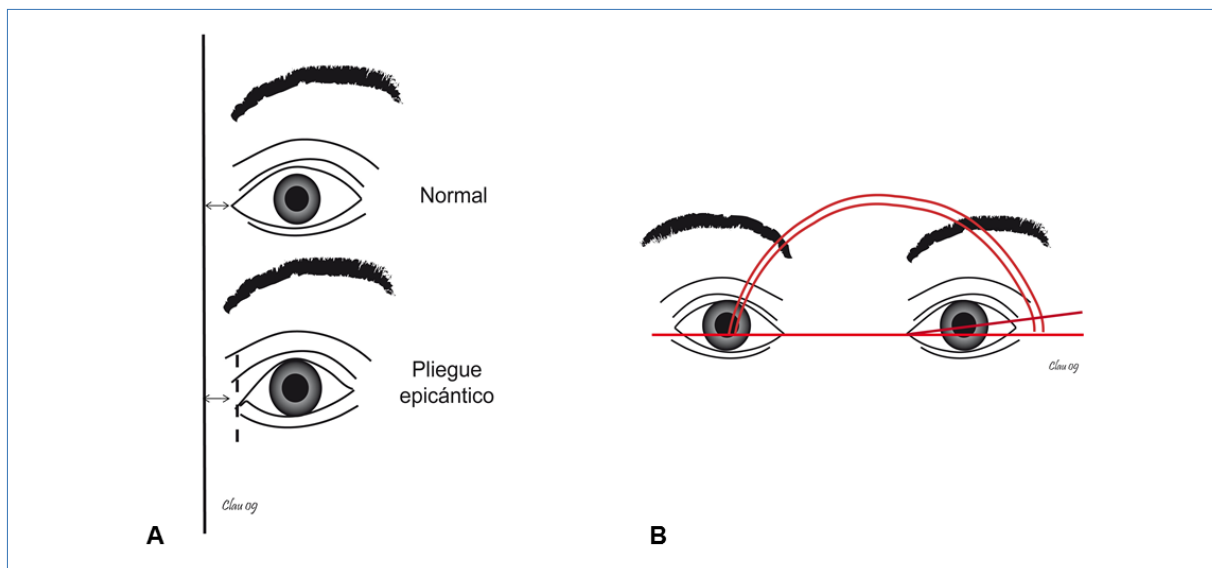


Figura 3. Valoración auxológica de los pacientes. A: Pliegue epicántico es la extensión lateral de piel desde el puente nasal hacia el canto interno cubriendo el ángulo interno de la fisura orbital. B: La inclinación de la hendiduras palpebrales se realiza con la comparación de dos líneas, la primera es la línea que conecta el canto interno con el canto externo del ojo y la segunda es la correspondiente al plano de Frankfort. La inclinación de la fisura palpebral es el ángulo que hay entre las dos líneas. Tomado de: <http://www.endocrinologiapediatrica.com/protocoloauxologia/index.html>

Durante la infancia las características que se perpetúan son la frente alta y prominente (Figura 2A), el hipertelorismo (Figura 2B), la ptosis palpebral y los párpados gruesos. Entre tanto, la cara se hace más triangular y en la niñez las facies suelen ser

toscas o miopáticas, las fisuras palpebrales están más a nivel, persiste la ptosis palpebral y los párpados gruesos, el hipertelorismo, los pliegues nasolabiales son prominentes, el cabello es rizado y grueso⁴.

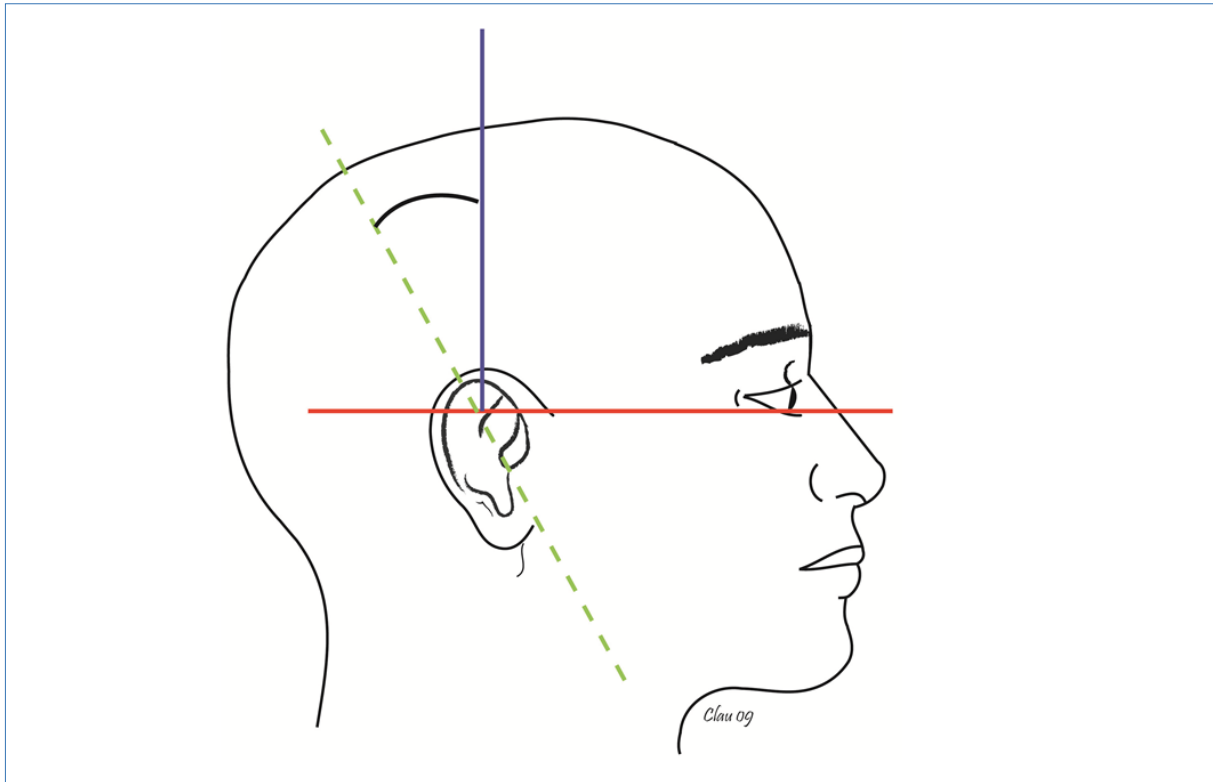


Figura 4. Valoración auxológica de la inclinación o rotación de la oreja. La inclinación del eje longitudinal medial de la oreja se mide uniendo los dos puntos más remotos del eje medial de la oreja y el eje vertical (línea perpendicular al plano de Frankfurt). Tomado de: <http://www.endocrinologiapediatrica.com/protocoloauxologia/index.html>

En los adolescentes y los adultos jóvenes el cuello tiene una apariencia más larga, con una banda marcada o un trapecio prominente (90%). Los adultos mayores se caracterizan por tener unos pliegues nasolabiales prominentes, párpados gruesos, caídos y arrugados y la línea de implantación anterior del cabello es más alta. Cabe anotar que los rasgos faciales son mucho más sutiles con la edad⁴.

Alteraciones cardiovasculares

Otra característica pilar del diagnóstico en el SN es la presencia de cardiopatía congénita, pudiéndose observar en cerca del 80% de los pacientes. La patología más frecuente es la estenosis y/o displasia de la válvula pulmonar (EVP) (Figura 5) en el 60% de los niños, asociándose en un 25% a defectos del tabique interauricular y estenosis de la arteria pulmonar en el 15%. La miocardiopatía hipertrófica (MCH) con hipertrofia asimétrica del septum está presente en 20% de los pacientes.

Las alteraciones en el ECG se observan en el 90% de los afectados, entre las que están la desviación extrema del eje a la derecha, complejos QRS predominantemente negativos (62%) y desviación del

eje a la izquierda en el 50% y se observan en corazones estructuralmente normales⁵.

Retraso en el desarrollo y problemas del aprendizaje

Un tercio de los pacientes tienen un retraso mental de grado medio (CI: 85), con un nivel de inteligencia dentro de la normalidad y capacidad verbal y rendimiento por igual, aunque en algunos casos se ha asociado a trastornos de déficit de atención e hiperactividad. La competencia lingüística en los niños tiende a ser más lenta y a menudo se observan problemas de articulación del lenguaje (75%)⁶.

Alteraciones hematológicas y oncológicas

Las coagulopatías afectan entre el 20 al 89% y el abanico de manifestaciones va desde hemorragias graves hasta pacientes asintomáticos con anormalidades en los análisis de laboratorio; aunque muchos más tienen un historial de sangrado o hematomas de fácil aparición⁷.

La incidencia de cáncer no se ha determinado, no obstante, se comenta una estimación anual de 15 a

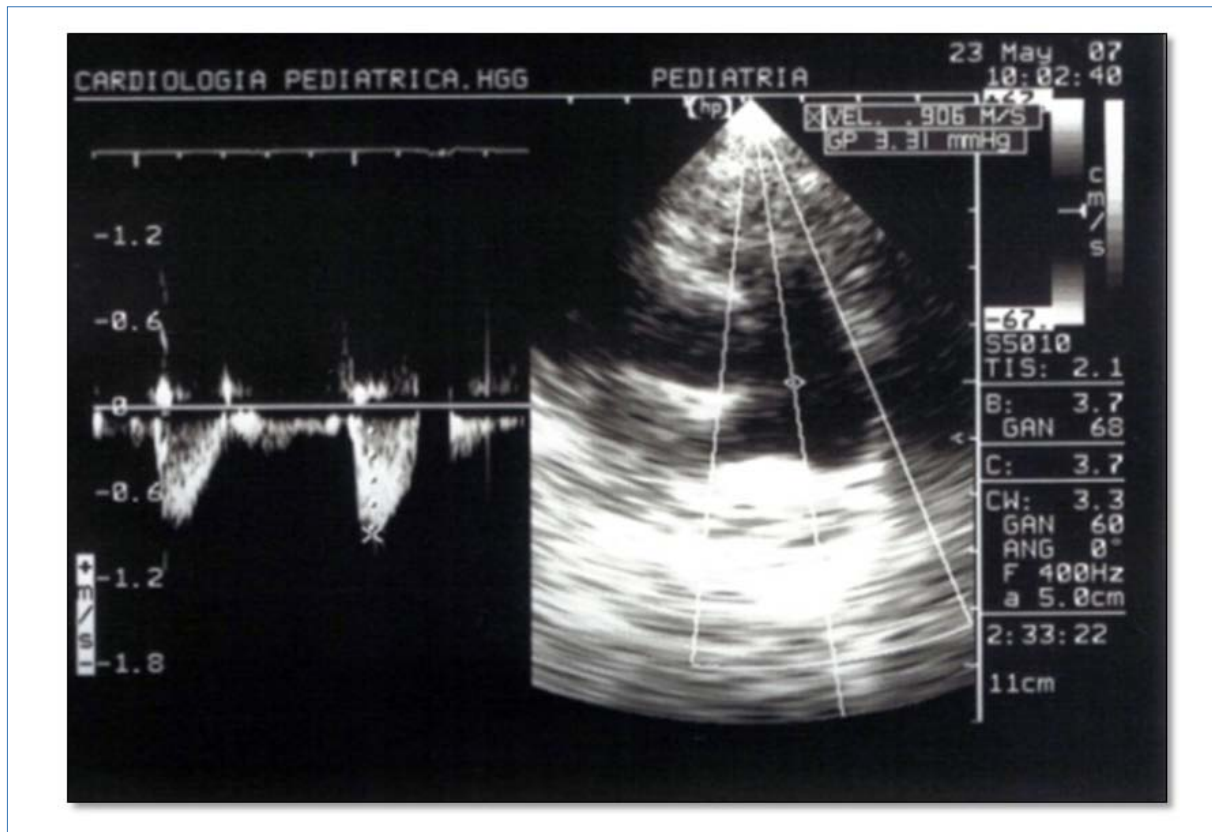


Figura 5. Imagen de un ecocardiograma en un paciente con SN y EVP.

20 casos en una población de 10 millones, de los cuales el más frecuente de todos son las leucemias y sólo alrededor de 50 tipos de cánceres diferentes han sido descritos en la literatura médica, la mayoría de ellos tumores poco usuales. Si se trata de leucemias, el trastorno mieloproliferativo con mayor frecuencia de aparición es la leucemia mielomonocítica juvenil⁸.

Alteraciones en la pared torácica y músculo-esqueléticas

Las deformidades en el tórax son el pectus carinatum superior y el pectus excavatum inferior (75-90%) y el tórax es ancho con aumento de la distancia intermamilar y en forma de pirámide invertida. Otro tipo de alteraciones músculo-esqueléticas observadas son el cubitus valgus (50%) (Figura 6) y la clinobraquidactilia (30%)⁹.

Desarrollo puberal

El inicio de la pubertad en varones está sobre los 14,5 años y su patrón de desarrollo varía desde la virilización y fecundidad normal hasta un desarrollo de caracteres sexuales secundarios inadecuados, asociado a una espermatogénesis deficiente secundaria a la criptorquidia (70-80%)¹⁰. Las mujeres tienen una pubertad normal o retrasada, la menar-

quia aparece en promedio a los 14,6 años y no presentan alteraciones en los niveles de gonadotropinas, ni en su fertilidad⁹.

Otros órganos y sistemas afectados

Otras manifestaciones detectadas son la dificultad en la alimentación (77%), la esplenomegalia (50%) y la hepatomegalia (25%). A nivel cutáneo sus manifestaciones son más discretas que en otras rasopatías y dependerán de la mutación causal; se pueden observar las manchas café-au-lait, nevus pigmentados y los léntigos. La displasia linfática, hipoplasia o aplasia del sistema linfático está presente en el 20% de los pacientes con diagnóstico de SN y se manifiesta como linfedema generalizado o periférico, linfangiectasia pulmonar o intestinal⁵.

Crecimiento

El crecimiento durante la vida intrauterina es normal, por lo que el peso y la longitud al nacimiento se encuentra dentro de los percentiles adecuados. Existe posteriormente una disminución marcada del peso secundaria al linfedema y con disminución de la velocidad de crecimiento (VC) durante el primer año de vida¹¹.

Sobre los dos años de edad la talla media es inferior o igual al percentil 3 de la población de referencia, hasta los 12 años en varones y hasta los 10 años en mujeres; posteriormente los pacientes se sitúan debajo de este percentil debido a un retraso en el inicio de la pubertad, comportándose como maduradores lentos, con un pico de VC tardío y atenuado. La edad ósea (EO) se enlentece, retrasándose cerca de dos años, de modo que el cierre de las epífisis se hará de manera más tardía¹². El estirón puberal de este grupo de pacientes se encuentra muy por debajo de la población en general, teniendo en cuenta que existe además una reducción en la intensidad y duración del mismo¹³. En cuanto a la curva de crecimiento en el SN es la de un patrón de maduración lento con retraso en el inicio de la pubertad.

Los adultos logran alcanzar una talla media final en torno a -1,9 SDS, lo que quiere decir que los hom-

bres tienen una talla promedio de 166 cm y las mujeres de 153 cm, según lo describen múltiples estudios como los de Ranke et al¹⁰, Shaw et al¹³ y Witt et al¹⁴. Como consecuencia de ello, el 40% de los adultos con SN tiene talla baja (menor a -1,88 SDS) y aproximadamente el 15% tiene un compromiso serio de la talla encontrándose en menos de -2,5 SDS (Tabla 1).

Valoración del eje GH-IGF1

Al valorar el eje GH-IGF1 se puede observar que la secreción espontánea de GH es anormal y compatible con una leve disfunción neurosecretora¹⁵, en la que sólo el 45% de los pacientes tienen un pico de respuesta al test de provocación <10 µg/L. Sin embargo, estos datos son discordantes, ya que si se comparan con los estudios de Limal et al¹⁶ y los de Ferreira et al¹⁷, se puede observar que en estos pa-

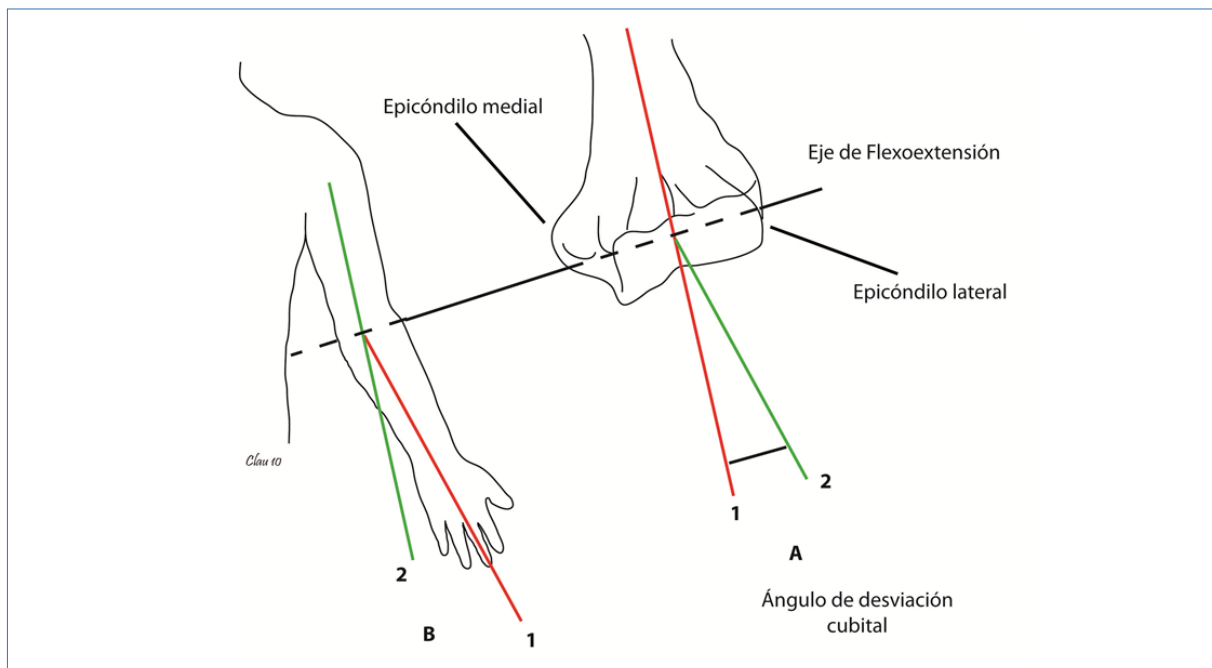


Figura 6. Valoración auxológica del ángulo cubital. Se dibuja una línea imaginaria (1) a través del eje del miembro superior que se extienda a una distancia equivalente en la mano, se dibuja otra línea imaginaria (2) a través del eje del antebrazo y la mano. El ángulo entre estas dos líneas a nivel del codo es el ángulo cubital. Tomado de: <http://www.endocrinologiapediatrica.com/Auxologiaextremidades/index.html>

Tabla 1. Talla final en los pacientes con SN de los diferentes estudios sin tratamiento de rhGH.

	Varones			Mujeres		
	n	Edad (años)	Talla media (cm)	n	Edad (años)	Talla media (cm)
Ranke et al ¹⁰	20	19	161,4	13	18	151,0
Shaw et al ¹³	18	25,3	169,8	25	25,3	153,3
Witt et al ¹⁴	9	18	161,0	19	18	150,5

cientes, los valores de secreción de GH son normales. Si valoramos los niveles de IGF1 son bajos, aunque la IGFBP3 es normal y los valores de la unidad ácido lábil pueden estar disminuidos. No obstante, al comparar los diferentes pacientes con SN portadores de la mutación en el gen PTPN11, se pudo observar que los niveles de IGF1 e IGFBP3 fueron significativamente más bajos y concomitantemente los niveles de GH eran mayores en los portadores de la mutación, sugiriendo así una resistencia leve a la GH^{16,17}.

Es difícil determinar la etiología de la talla baja en los pacientes con SN, pero al determinar que un gran porcentaje de pacientes son portadores de una mutación en PTPN11 (aproximadamente un 50%), se abre una nueva perspectiva desde el punto de vista endocrinológico para entender su origen. Cabe recordar, que el producto de este gen es la proteína SHP2, la cual está implicada en la regulación a la baja de la señalización del receptor de GH. Esta proteína se une y desfosforila moléculas de señalización que son reguladores positivos de la respuesta celular a la GH (Figura 7). Consecuentemente las mutaciones en el gen PTPN11 con ganancia de función puede suponerse que regulan negativamente la respuesta celular de GH¹⁸.

Terapia con rhGH

Las dosis de tratamiento con GH recombinante (rhGH) en pacientes con SN, han variado desde las dosis de reemplazo por déficit aislado de GH, hasta dosis tan altas como las que son utilizadas en los pacientes con síndrome de Turner. Fue aprobada por la FDA para su administración en esta patología en mayo del 2007 a dosis de 0,066 mg/kg/día, basados en los datos obtenidos por Osio et al¹⁹.

Los datos de talla final en este grupo tratado con rhGH muestran una ganancia sustancial de 1,7 SDS que equivaldría a 10,4 cm, mejorando así la talla adulta y alcanzando tallas dentro de las de la población normal entre 157,7 y 174,5 cm¹⁹. No obstante, otros autores como Kirk et al²⁰, sólo pudieron ver una ganancia de tan sólo 0,8 SDS, después de 5,3 años de tratamiento en 10 pacientes y tan sólo un individuo alcanzó la talla por encima del percentil 3.

Diagnóstico del síndrome de Noonan

El diagnóstico de estos pacientes se debe basar en la clínica, ya que los síntomas pueden ser muy he-

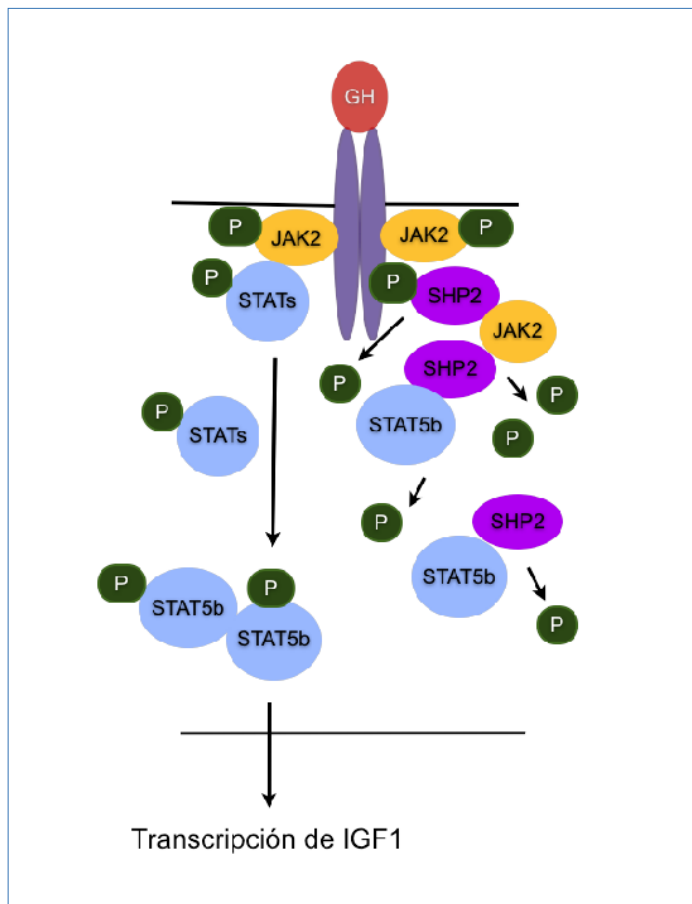


Figura 7. Diagrama esquemático de las implicaciones del SHP2 en la vía de señalización del receptor de GH. Adaptado de Binder G. Endocrine regulation of growth and short stature; en Zenker M (ed): Noonan Syndrome and related disorders. *Monogr Hum Gent* 17:106. (Basel, Karger 2009).

terogéneos. Actualmente el más utilizado es la escala creada por la doctora van der Burgt, que se basó en la descripción de una familia holandesa. Para definir el diagnóstico se toman las facies características más otro criterio mayor o dos criterios menores o facies sugestiva más dos criterios mayores o tres menores (Tabla 2)²¹.

Correlación genotipo-fenotipo

Hasta el momento se han relacionado estrechamente 8 genes pertenecientes a la vía de señalización RAS/MAPK (PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, BRAF, SHOC2 y CBL) en la etiología de las diferentes rasopatías (Figura 1). En la Tabla 3, se describen los diferentes genes implicados y su frecuencia de presentación en los pacientes con SN. Es de destacar que no existen características fenotípicas exclusivas de un genotipo porque probablemente factores genéticos y epigenéticos influyan tanto en la penetrancia como en la expresividad del síndrome.

Mutaciones en el gen PTPN11

En general, los pacientes con mutaciones en el gen PTPN11 tienen una amplia variabilidad clínica y cerca del 76% de los pacientes con mutación en PTPN11 presentan una talla inferior al percentil 3¹³ y, además de sus características faciales, destacan la baja implantación de los pabellones auriculares (85%), fisuras palpebrales antimongoloides (68%) y ptosis palpebral (53%). Las alteraciones cardíacas se encuentran presentes en más del 80% de los pacientes con mutación positiva en PTPN11, entre las que destaca la EVP (68%), seguida de los defectos del septum atrial (24%) y MCH (9%)^{14,22}. Otras características clínicas como la diátesis hemorrágica están presentes en el 44% y la criptorquidia en el 80%

de los varones; el retraso mental es de grado variable y las dificultades en el aprendizaje se observan en un 40% de la población con la mutación²³.

Mutaciones en el gen SOS1

Un estudio realizado en el año 2007 por Tartaglia et al²⁴ en 16 pacientes con SN y mutación en el gen SOS1, mostró una alta prevalencia de cardiopatía congénita (81%), EVP (62%), defectos en el septum (25%), deformidades en el pectus (100%), cuello corto y alado (94%) y dismorfismo facial, en particular ptosis palpebral y baja implantación de los pabellones auriculares, inclinación antimongoloide de las fisuras palpebrales y macrocefalia (56%). Las características ectodérmicas incluían queratosis pilaris (50%) y pelo rizo (88%).

Mutaciones en el gen RAF1

Los hallazgos clínicos más frecuentes en los pacientes portadores de esta mutación son la cardiopatía congénita (93%), en especial la MCH (78%)²⁵, talla baja (90%), retraso mental (55%), facies típica (100%), ptosis palpebral e inclinación antimongoloide de las fisuras palpebrales (90%), cuello corto y alado (83%), anomalías de la pared torácica (71%), macrocefalia (76%) y criptorquidia (39%)⁵.

Mutaciones en el gen KRAS y otros genes implicados

La delineación de la correlación genotipo-fenotipo en los pacientes con mutación en el gen KRAS es difícil debido a la baja frecuencia de presentación de las mutaciones, pero en general el fenotipo de estos pacientes es variable aunque a menudo con

Tabla 2. Criterios de van der Burgt.

Característica	A = Mayor	B = Menor
1. Facial	Características faciales típicas	Características faciales sugestivas
2. Cardíacas	Estenosis de la válvula pulmonar, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y/o alteraciones ECG típicas	Otros defectos cardíacos
3. Talla	< Percentil 3	< Percentil 10
4. Pared torácica	Pectus carinatum/excavatum	Tórax ancho
5. Historia familiar	Pariente de primer grado con diagnóstico establecido de SN	Pariente de primer grado con diagnóstico sugestivo de SN
6. Otros	Retraso mental, criptorquidia y displasia linfática	Presencia de alguna anomalía: retraso mental, criptorquidia, displasia linfática

El diagnóstico clínico con los criterios se realiza por: facies típica y un criterio mayor, o facies típica y dos criterios menores, o facies sugestiva y dos criterios mayores, o facies sugestiva y tres criterios menores. Adaptado de: van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:4

Tabla 3. Diferentes genes implicados y su frecuencia de presentación en las diversas rasopatías.

Síndrome	Gen afectado	Localización cromosómica	Porcentaje de presentación
SN	PTPN11	12q24.1	50%
	SOS1	2p22.1	10%
	RAF1	3p25	3-17%
	KRAS	12p12.1	<5%
	NRAS	1p13.2	4 casos
	MAP2K1 (MEK1)	15q22	<2%
	BRAF	7q34	<2%
SL	PTPN11	12q24.1	90%
	RAF1	3p25	<5%
	BRAF	7q34	<5%
SCFC	BRAF	7q34	≈75%
	KRAS	12p12.1	<2-3%
	MAP2K1 (MEK1)	15q22	≈25%
	MAP2K2 (MEK2)	19p13.3	≈25%
SC	HRAS	11p15.5	
NF1	NF1	17q11.2	
SNFN	NF1	17q11.2	
SW	NF1	17q11.2	
SLe	SPRED1	15q14	

más compromiso que en las otras mutaciones. Se caracteriza por una talla baja y el retraso en el desarrollo en casi todos los pacientes.

Al igual que los pacientes con mutaciones en el gen KRAS, los portadores de las mutaciones en los genes NRAS, BRAF y MAP2K1 tienen una muy baja frecuencia de presentación. Las características clínicas de estos pacientes parecen ser típicas, pero sin ser un fenotipo particular o distintivo de cada gen, destacando que los portadores de mutaciones en BRAF y MAP2K1 tienen manifestaciones ectodérmicas más floridas²⁶.

SÍNDROME DE LEOPARD (OMIM 151100)

Su nombre se debe a la regla mnemotécnica que facilita el recordar las principales características clínicas: **L**entiginosis múltiple, **a**normalidades en la conducción **E**lectrocardiográficas, **h**ipertelorismo **O**cular, **e**stenosis **P**ulmonar, **A**normalidades en los genitales, **R**etraso del crecimiento y **sorD**era neurosensorial. Es quizás dentro de las rasopatías el segundo trastorno en frecuencia tras el SN.

Rasgos faciales

Desde el nacimiento y durante el primer año de vida se observa el hipertelorismo (50%) (Figura 2B), inclinación antimongoloide de las hendiduras

palpebrales (50%) (Figura 3B), ptosis palpebral (50%) y pabellones auriculares dismórficos (87%) (Figura 8A), dentro de lo que se incluye un hélix excesivamente plegado, largo y un pabellón auricular evertido. Las características faciales en la adultez son el hipertelorismo, ptosis palpebral, baja implantación de los pabellones auriculares, pliegues nasolabiales prominentes y piel con arrugas prematuras²⁷.

Alteraciones cardiovasculares

Las alteraciones cardiovasculares se pueden observar en más del 80% de los pacientes con SL y los defectos más comunes incluyen anomalías electrocardiográficas y anomalías progresivas de la conducción. La MCH es la cardiopatía más frecuentemente asociada al SL (80%), es asimétrica e implica al ventrículo izquierdo. El inicio de la MCH por lo general precede la aparición de los léntigos, pero la hipertrofia puede empeorar a menudo según van apareciendo estas lesiones.

La EVP con o sin displasia de la válvula puede encontrarse entre el 20 y 40%. El prolapso de la válvula mitral, fisuras u otras anomalías se han encontrado en el 42% de los casos y otras afecciones cardíacas menos frecuentes son regurgitación de la válvula (57%), los defectos del septum auricular y atrioventricular, entre otros²⁸.

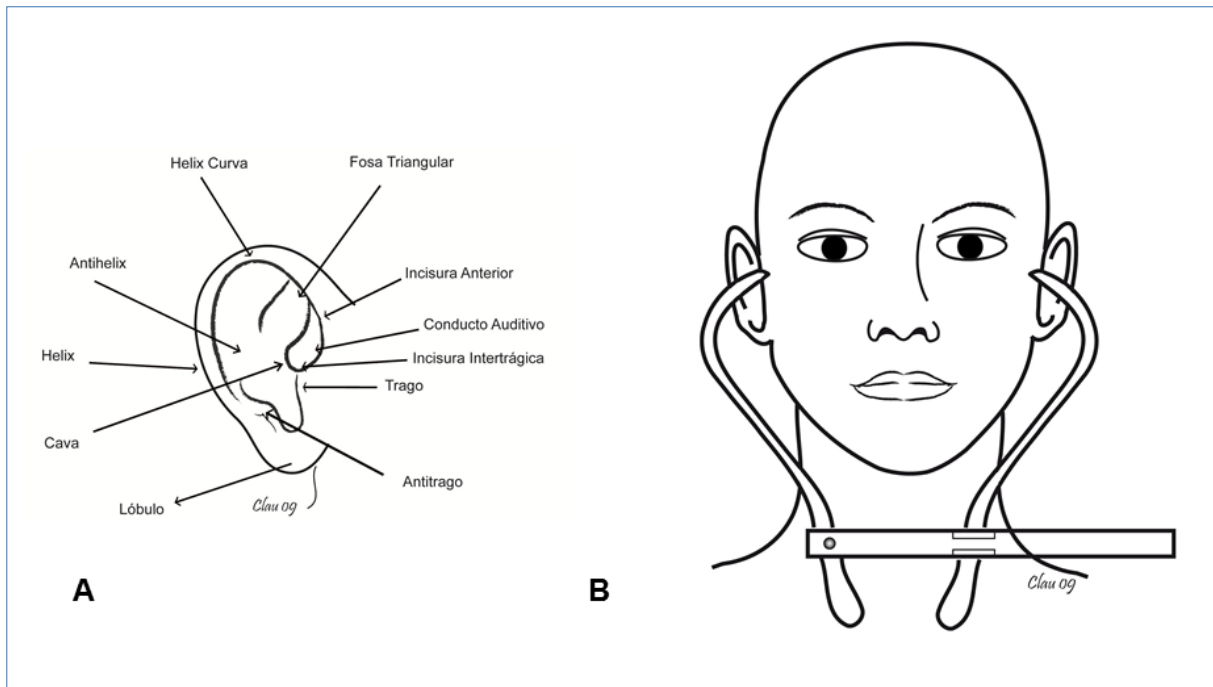


Figura 8. Valoración auxológica de los pacientes. A: Anatomía del pabellón auricular. B: Diámetro bitemporal es la distancia entre las dos crestas temporales.

Alteraciones neurológicas, retraso en el desarrollo y problemas de aprendizaje

La hipotonía es una característica que se observa frecuentemente en el recién nacido que puede llevar a un retraso en el desarrollo psicomotor. Dificultades en el aprendizaje de grado leve se observan en el 30% de los casos descritos en la literatura²⁹.

Manifestaciones cutáneas

Las lesiones lentiginosas son el hallazgo cutáneo más característico, pero pueden no estar presentes en los primeros años de la vida, lo cual dificulta el diagnóstico diferencial con el SN²⁷. Las lesiones son planas, usualmente de 2 a 8 mm de diámetro, alargadas, de tono marrón oscuro y su aparición es a partir de los 4-5 años. Luego, su número aumenta exponencialmente a lo largo de la infancia, respetando siempre las mucosas e independiente de la exposición solar. Otras lesiones descritas son la piel redundante e hiperplásica (67%) y más raramente pueden haber lesiones hipopigmentadas y algunos casos de melanoma²⁹.

Alteraciones oncológicas

Las complicaciones hemato-oncológicas incluyen la mielodisplasia, la leucemia mieloide aguda y el

neuroblastoma, con muy baja frecuencia de presentación. El melanoma se ha diagnosticado en pacientes con mutaciones en la línea germinal que comprometen al gen PTPN11 y mutaciones somáticas en el gen BRAF²⁷.

Alteraciones en pared torácica y músculo-esqueléticas

Las anomalías torácicas incluyen el tórax ancho, pectus carinatum y excavatum (75% de los recién nacidos), prognatismo mandibular, hiperelasticidad articular y otras alteraciones de menor frecuencia de aparición³⁰.

Desarrollo puberal y alteraciones genitourinarias

En el hombre la criptorquidia bilateral se encuentra en el 50% y también es frecuente el hipospadias y la hipoplasia genital; en las mujeres se ha observado una pubertad retrasada y ovarios hipoplásicos²⁹.

Otros órganos y sistemas afectados

Dentro de la regla mnemotécnica del SL se encuentra descrita la aparición de sordera neurosensorial; sin embargo esta característica sólo se detecta entre el 15 al 25% de los casos, la cual es diagnóstica-

da al nacimiento o en la infancia, pero puede progresar o aparecer durante la vida adulta²⁹.

Crecimiento

El peso al nacimiento es generalmente normal o por encima de lo normal (37%) y el retraso del crecimiento aparece posteriormente, el cual ha sido descrito de patrón variable, observándose entre el 13 al 60% de los afectos. La talla final se encuentra por debajo del percentil 3 en el 25% de los pacientes y en el 85% restante está por debajo del percentil 25; en casos de talla baja severa la literatura recomienda el uso de hormona de crecimiento sólo si no se encuentra asociada a MCH²⁹.

Diagnóstico del síndrome de Leopard

En el año de 1976, Voronnet al³¹ recopilaron las diferentes características de 80 pacientes descritos en la literatura mundial, y sugirieron unos criterios en los que recomiendan que el diagnóstico debe sospecharse en los pacientes con presencia de múltiples léntigos y al menos dos criterios mayores o, en caso de ausencia de los léntigos, debe existir la presencia de tres características físicas patognomónicas y la afectación de un familiar cercano.

Genética y correlación genotipo- fenotipo

El SL es un trastorno esporádico o heredado de forma autosómica dominante, totalmente penetrante. Los genes implicados en el SL son el PTPN11 (90%), RAF1 (<5%) y BRAF (<5%), localizados en los cromosomas 12q24.1, 3p25 y 7q34 respectivamente (Tabla 3 y Figura 1).

En las mutaciones del gen PTPN11 en el SL, se observa una notable pérdida de la función de la proteína SHP-2, que contrasta con las encontradas en el SN, por ser mutaciones con ganancia de función de la misma proteína. Los pacientes con mutación en el gen PTPN11 presentan con mayor frecuencia MCH y alteraciones electrocardiográficas²⁸.

El mecanismo de acción de la alteración del gen RAF1 cuando presenta la mutación S257L, es un aumento de la actividad quinasa. La mutación L613V en RAF1, también tiene un incremento de la actividad quinasa e induce un aumento de la activación MAPK²⁵. La correlación genotipo-fenotipo en las mutaciones asociadas a RAF1 y BRAF son difíciles de establecer, ya que la incidencia de las mismas es muy baja y hay muy pocos casos descritos en la literatura.

SÍNDROME CARDIOFACIOCUTÁNEO (OMIM 115150)

El SCFC es un síndrome de aparición ocasional y no existe actualmente ningún estudio epidemiológico que proporcione una precisa prevalencia en la población en general. Se considera que muchos de los pacientes están subestimados porque se excluyen los casos más leves.

Rasgos faciales

Los pacientes con SCFC tienen una facies característica dada por: una cabeza relativamente grande, frente amplia y alta (Figura 2A), estrechamiento del diámetro bitemporal (Figura 8B), hipoplasia del reborde supraorbitario, ptosis palpebral y una nariz corta de base ancha, narinas antevertidas y paladar ojival. Los surcos nasolabiales son profundos y los labios con forma de arco de cupido y mentón pequeño. Existe hipertelorismo (Figura 2B) y fisuras palpebrales con inclinación antimongoloide (Figura 3B). Sin embargo desde muy temprano se observa que estos niños tienden a tener una cara más gruesa o tosca que la observada en el SN y se encuentra con mayor frecuencia dolicocefalia. A edades más avanzadas la cara es más ancha y gruesa y carece de la forma triangular del SN; eventualmente los pacientes se presentan con ausencia de cejas, ulerythema ophyogenes (pápulas córneas inflamatorias presentes en la cara), cabello escaso, rizado y friable³².

Alteraciones cardiovasculares

Cerca del 80% de los pacientes con mutación positiva presenta cardiopatía congénita³³ y los hallazgos más frecuentes son los mismos detectados en el SN y en el SC, es decir, la EVP y la MCH, variando la prevalencia según los autores. Otras alteraciones observadas son el prolapso de la válvula mitral y engrosamiento de la misma.

Alteraciones neurológicas, retraso en el desarrollo y problemas de aprendizaje

Se sabe que las alteraciones neurológicas son mucho más severas, cuanto más abajo esté la mutación en la vía de señalización RAS/MAPK, por lo cual las alteraciones neurológicas en el SCFC son muy amplias y pueden incluir afectación de las funciones de la corteza, tronco cerebral y sistema ventricular. El retraso mental (94%) y el retraso global del desarrollo (81%) se observan en la mayoría de los pacientes, pero las alteraciones pueden variar desde fenotipos poco afectados hasta retraso del desarrollo o retraso mental profundo; existe en el

100% de los pacientes un retraso en la adquisición del lenguaje³⁴.

Manifestaciones cutáneas y linfáticas

Las anomalías ectodérmicas en el SCFC son una característica predominante y permiten orientar el diagnóstico diferencial. Se observa en estos pacientes el cabello corto de lento crecimiento, escaso y rizado, alopecia poco uniforme, descamación ictiosiforme, ausencia o escasez de cejas e hiperqueratosis folicular generalizada. Un hallazgo característico es la presencia del *ulerythema ophryogenes*, con hiperqueratosis folicular, eritema y alopecia cicatricial de las cejas, y puede aparecer a medida que alcanzan la edad adulta hiperqueratosis palmoplantar y linfedema^{32,34}.

Alteraciones en pared torácica y músculo-esqueléticas

La incidencia de alteraciones músculo-esqueléticas en pacientes con SCFC es mucho menor si se compara con otras rasopatías; sin embargo, algunos autores encontraron *pectus excavatum* o *carinatum* (63%), hiperextensibilidad de las articulaciones (63%), hipotonía (94%) y, con menor frecuencia, presentación de pie plano, clinodactilia y sindactilia³⁰.

Crecimiento en el síndrome cardiofaciocutáneo

El peso al nacer de estos pacientes se encuentra dentro de la media para la edad gestacional. No obstante, en cerca de una tercera parte, está por encima del percentil 75, que quizás pudiera ser explicado por la presencia de polihidramnios³². El crecimiento posnatal se halla afectado en la mayoría de los niños, probablemente secundario a los problemas de alimentación, persistiendo hasta llegar a la talla final y observándose una talla baja en el 80% de los pacientes. Se puede observar la presencia de un retraso considerable de la edad ósea y osteopenia³⁴.

Diagnóstico del síndrome cardiofaciocutáneo

El diagnóstico del SCFC se puede realizar por los criterios de Kavamura et al³⁵ publicados en el año 2002, en los que resume 82 características clínicas extraídas de las descripciones clínicas de los pacientes. A cada una de estas características se da una puntuación, se totalizan y el diagnóstico debe ser considerado con la distribución índice (95% de la población de SCFC tiene una puntuación entre 9,5 y 19,9), que corresponde a las ± 2 SDS.

Correlación genotipo – fenotipo y genética

El SCFC es un síndrome genéticamente heterogéneo, de herencia autosómica dominante y entre el 60 al 90% de los casos se detectan mutaciones en los genes KRAS, BRAF, MEK1 y MEK2. El gen más frecuentemente implicado es el gen BRAF ($\approx 75\%$), seguido de mutaciones en MEK1 y MEK2 ($\approx 25\%$) y por último en KRAS ($< 3\%$) (Tabla 3).

Aunque el SCFC tiene un fenotipo distinto, evoca muchas características sobre todo del SN y el SC; entre las que se encuentran la macrocefalia, la ptosis palpebral, el estrabismo y el nistagmus presentes en más del 50% de los pacientes. Las características neurológicas se observan en el 32%, la ventriculomegalia o hidrocefalia en el 66%; otras características frecuentes incluyen espacios perivasculariales de Virchow-Robin prominentes (19%), anomalías de la mielinización (13%) y anomalías estructurales (16%). Sin embargo no existe una correlación genotipo-fenotipo descrita en la literatura³⁶.

SÍNDROME DE COSTELLO (OMIM 218040)

El SC es una alteración poco frecuente con una forma de presentación característica prenatalmente, dificultades en la alimentación, facies típica, cardiopatía congénita, alteraciones músculo-esqueléticas y de piel y predisposición a desarrollar neoplasias.

Período prenatal y neonatal

Durante el embarazo y en la ecografía prenatal, el feto con SC presenta como hallazgo frecuente polihidramnios, y además pueden observarse huesos cortos, desviación cubital de la muñeca, aumento del pliegue nucal, macrocefalia y la taquiarritmia fetal que se encuentra en el 18% de los pacientes. Las dificultades en la alimentación están siempre presentes y por lo general requieren sondas de alimentación o en casos más graves gastrostomías³⁷.

Rasgos faciales característicos

La principal característica de los rasgos faciales que permiten el reconocimiento del SC es la macrocefalia ya sea relativa o absoluta, frente prominente, implantación baja del cabello, el cual, es rizado y escaso en zonas, cejas gruesas, estrabismo, pliegue epicántico (Figura 3A), fisuras palpebrales con inclinación antimongoloide (Figura 3B), pestañas largas, nariz corta y bulbosa con puente nasal deprimido, boca grande con labios gruesos y lengua grande, hipertrofia gingival, paladar alto, y orejas de implantación baja, rotadas posteriormente (Figura 4) y con hélix y lóbulos engrosados (Figura 8A). El fe-

notipo se completa con la posición distintiva de la mano, voz ronca y una personalidad extrovertida y amable; la facies, en general impresiona de tosca³⁸.

Alteraciones cardiovasculares

Se ha descrito que el 63% de la población con SC se ve afectado por alguna alteración cardíaca, de las cuales la cardiopatía congénita ocurre en el 30% y la EVP en un 46%; otras malformaciones cardíacas frecuentes son los defectos del septum atrial y ventricular. La hipertrofia cardíaca se evidenció en el 34%, que usualmente comprometía el ventrículo izquierdo y consistía en la clásica MCH³⁸.

Alteraciones neurológicas, retraso en el desarrollo y problemas de aprendizaje

Existe un retraso en el desarrollo, con una media de sedestación a los 23 meses (10 meses a 3 años), marcha independiente a los 4 años 11 meses (26 meses a 9 años); el lenguaje se encuentra más gravemente afectado, sus primeras palabras se dan entre los 2 y los 9 años. El coeficiente intelectual medio de los pacientes se encuentra entre 25 y 85 y la mayoría de los pacientes son de naturaleza amable, de carácter alegre y extrovertido³⁹.

Manifestaciones cutáneas

La manifestación cutánea más llamativa en estos pacientes es el exceso de piel en el cuello, manos y pies, la cual da la sensación de espesa, suave y aterciopelada; como los lugares de mayor expresión son las palmas de las manos y las plantas de los pies, provoca pliegues profundos en esta localización y pulpejos redundantes.

La hiperqueratosis palmar y plantar se presenta en el transcurso de los años, la piel es más oscura de lo normal (color oliva) no sólo en las manos y pies sino en sitios como la región peribuca. Otra manifestación importante en la piel es la presencia de papilomas y por lo general lo hacen entre el segundo y quinceavo años de vida. Se pueden encontrar no sólo alrededor de la nariz y la boca, sino también sobre las articulaciones (axila, codo, rodilla), abdomen y en la región perianal³⁹.

Alteraciones hematológicas y oncológicas

Los pacientes con SC tienen un 10 a 15% de riesgo de tumores malignos, siendo el rabdomiosarcoma embrionario el tumor más frecuente (60%). Tanto el neuroblastoma, como el rabdomiosarcoma son tumores de la primera infancia y su presentación suele ser a la mis-

ma edad que la población general, pero con una frecuencia mucho mayor en estos pacientes. El sitio de mayor frecuencia de presentación de este último puede ser abdominal, pélvico o el área urogenital³⁸.

Alteraciones músculo-esqueléticas

Las alteraciones músculo-esqueléticas son mucho más severas que en los pacientes con SN y SCFC e incluyen cifosis, escoliosis (17%), contracturas del tendón de Aquiles (50-75%), hiperlaxitud de los ligamentos, anomalías en la pared del tórax, desviación ulnar de la muñeca y los dedos, talo vertical (28%), osteoporosis y/o osteopenia³⁰.

Crecimiento y alteraciones endocrinológicas

La talla baja es otra de las características patognomónicas en el SC, evidenciándose en tres de cada cuatro niños una secreción anormal de GH como respuesta a los diferentes estímulos provocadores, pero con una respuesta adecuada al tratamiento con rhGH⁴⁰. Sin embargo, el tratamiento con sustitución hormonal debe realizarse con precaución por el riesgo de malignización de tumores o efectos sobre la MCH, por lo que la recomendación del uso de este tratamiento está sólo restringida a pacientes en los que se ha documentado un déficit de hormona de crecimiento y con una posterior vigilancia cardiológica y cribaje en búsqueda de tumores³⁸. Otros trastornos descritos son la pubertad retrasada con un mecanismo al parecer central³⁹.

Diagnóstico del síndrome de Costello

En el SC, no existen criterios descritos para la realización del diagnóstico, pero si unas pautas clínicas para diferenciar a estos pacientes de otras rasopatías; dentro de las que hay que destacar las características faciales, las cuales se describen como toscas, con un puente nasal plano, pliegues epicanáticos, labios y lengua grande, orejas de implantación baja y con grandes lóbulos. Otras características son: el fenotipo característico de la mano por la desviación cubital, la piel redundante en las palmas y plantas con unos pliegues profundos, la presencia de papilomas y articulaciones pequeñas³⁸.

Correlación genotipo – fenotipo y genética

El SC se debe a mutaciones puntuales usualmente de novo en heterocigosis en el gen HRAS (Tabla 3), resultando en una ganancia de función de la proteína y, por consiguiente, en un aumento en la activación de la vía RAS/MAPK. Muchos de los pacientes clínicamente descritos como SC, han cambiado su

diagnóstico a SCFC después de la realización de los estudios genéticos al presentar mutaciones en KRAS; es importante en los pacientes con fenotipo de SC, realizar el estudio genético y sólo establecer el diagnóstico si existe mutación en el gen HRAS⁴¹.

Se han descrito al menos 13 diferentes variantes del gen HRAS, en las que todas las substituciones de aminoácidos afectan a la región de la proteína directamente unida a la función de regulación de la vía RAS/MAPK⁴¹. La variante p.Gly12Ser es la mutación más común en esta patología, encontrándose en el 82% de los pacientes. La mayoría de los pacientes portadores de esta mutación tienen el fenotipo típico de los SC incluso antes de la identificación de los genes⁴².

Al existir pocos pacientes afectados, existe una limitación en el estudio de correlación genotipo-fenotipo; sin embargo, algunos autores han identificado en su serie de pacientes un aumento en el riesgo de tumores malignos en los individuos portadores de la mutación p.Gly12Ala (57%) respecto a los portadores de p.Gly12Ser (7%)⁴². En contraste, la posibilidad de un fenotipo más leve o atenuado se observa en los pacientes con la mutación p.Thr58Ile y p.Ala146Val⁴¹.

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 (OMIM 162200)

La neurofibromatosis tipo 1 es una anomalía autosómica dominante causada por mutaciones en heterocigosis del gen NF1. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las alteraciones en la piel, los nódulos de Lisch en el iris y los múltiples neurofibromas benignos.

Alteraciones cardiovasculares

Dentro de las manifestaciones cardiovasculares de la NF1 se incluyen la cardiopatía congénita, vasculopatía e hipertensión. La EVP y la enfermedad coronaria representan el 25% de la cardiopatía que presenta este grupo⁴³.

Alteraciones neurológicas, retraso en el desarrollo y problemas de aprendizaje

Los déficits neurocognitivos son otra característica presente, entre los que se han detectado déficit en el aprendizaje, especialmente visoespacial, visomotor y trastornos del lenguaje. También entre un 30 a un 65% de los pacientes tienen un déficit específico del lenguaje verbal y no verbal.

Existen descritas alteraciones en la RMN cerebral, observándose con frecuencia (60%) regiones hi-

perintensas en las secuencias T2, en ocasiones llamadas "unidentified bright objects", que a veces son difíciles de distinguir de los gliomas de bajo grado que no contrastan y su significado clínico es incierto⁴⁴.

Manifestaciones cutáneas

Las manchas café-au-lait son, con frecuencia, la primera manifestación de la NF1; usualmente, están presentes desde el nacimiento (99%) e incrementan su número durante los primeros años de vida. Estas manchas respetan palmas, plantas y cuero cabelludo y son de tamaño variable. Las pecas axilares e inguinales (signo de Crowe) se observan entre el tercer y quinto año de vida; casi el 90% de los adultos tienen pecas y a menudo se extienden a lo largo del tronco, cuello e incluso alrededor de los labios⁴⁵.

Otra característica dentro del diagnóstico de la NF1 es la presencia de neurofibromas, que pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, mucho más tardíamente e incluso después de la pubertad. Los neurofibromas plexiformes pueden causar una morbilidad significativa (30%), debido a su crecimiento a lo largo del nervio e incluso las ramas nerviosas; las lesiones pueden ser tumores nodulares y múltiples, infiltrándose en el tejido blando circundante⁴⁴.

Alteraciones oncológicas

Aparte de los neurofibromas, los gliomas de la vía óptica y los tumores cerebrales son los tumores más frecuentes en los pacientes con NF1; aproximadamente el 15% de los pacientes desarrollan gliomas de la vía óptica que son evidentes en la RMN, antes de los 6 años; la mayoría son asintomáticos y permanecen así durante toda la vida, evidenciándose en las imágenes como una palidez en el nervio óptico.

Los tumores malignos de la vaina del nervio periférico son las neoplasias malignas más frecuentes y pueden aparecer en cerca del 10% de los individuos afectados; su edad de aparición se sitúa entre la tercera y cuarta década de la vida⁴⁶.

Alteraciones músculo-esqueléticas

Las lesiones óseas en pacientes con NF1 incluyen la talla baja (14%), escoliosis distrófica, pseudoartrosis tibial y displasia de las alas del esfenoideas. La escoliosis está presente en el 10 al 26% de los individuos; sin embargo, su forma más severa, la escoliosis distrófica, es de inicio temprano y rápida pro-

gresión, presentándose en menos del 10%. La displasia de los huesos largos involucra más frecuentemente la tibia y se presenta entre 1 al 4% de los niños diagnosticados con NF1. En estos niños el hueso es usualmente arqueado en dirección anterolateral, pudiendo sufrir fracturas patológicas y posteriormente una pseudoartrosis en el hueso; otros huesos comprometidos son el cúbito, radio, escápula y vértebras. Otra característica más común en este grupo es la osteopenia generalizada, pudiendo alcanzar la franca osteoporosis; los mecanismos patogénicos de los cambios en la masa ósea no están bien esclarecidos, pero las concentraciones de 25-hidroxivitamina D son más bajas de lo normal, con una elevación de la hormona paratiroidea y existe evidencia de un aumento en la resorción ósea⁴³.

Otros órganos y sistemas afectados

Otras manifestaciones son los nódulos de Lisch, que son hamartomas del iris los cuales no tienen repercusión clínica y cuya frecuencia aumenta con la edad, encontrándose en más del 90% de los pacientes mayores de 16 años⁴⁴.

Crecimiento y alteraciones endocrinológicas

Ya se ha dicho que la talla baja es otra característica de los pacientes con NF1, y puede ser secundaria a la displasia ósea, escoliosis y/o cifosis; no obstante, se han descrito casos de pacientes con déficit de GH. Otra sintomatología endocrinológica es la pubertad precoz y se asocia especialmente a la presencia de tumores en el quiasma óptico; también es común la presencia de retraso en la pubertad pero se desconoce su causa⁴⁷.

Diagnóstico de la neurofibromatosis tipo 1

Los criterios de diagnóstico de NF1 se fijaron en el año de 1988 por el consenso del Instituto Nacional de Salud⁴⁸. Se puede hacer el diagnóstico con dos o más de las siguientes características: seis o más manchas café-au-lait >5 mm en su diámetro mayor en niños prepúberales y >15 mm de diámetro mayor en individuos postpúberales; dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme; pecas en región axilar e inguinal (signo de Crowe); glioma óptico; dos o más nódulos de Lisch; una lesión ósea distintiva como la displasia del esfenoideas o adelgazamiento de la corteza ósea de algún hueso largo con o sin pseudoartrosis; un pariente en primer grado (padre, hermano o hijo) con NF1, diagnosticado con estos criterios.

Correlación genotipo – fenotipo y genética

La NF1 es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en heterocigosis del gen NF1 (Tabla 3). Tiene una incidencia de 1:2500-3000 sujetos. Sólo se han observado dos claras correlaciones genotipo-fenotipo en este grupo de pacientes, la primera es que toda delección en el gen se asocia a un gran número de neurofibromas y a una aparición más temprana, a alteraciones cognitivas más graves y más frecuentes y en algunas ocasiones a sobrecrecimiento corporal (manos y pies grandes) o características faciales dismórficas. La segunda es una delección estructural de 3bp del exón 17 (c.2970-2972 del AAT) asociado con las características típicas pigmentarias de la NF1, pero no con los neurofibromas cutáneos o plexiformes⁴⁶.

SÍNDROME NEUROFIBROMATOSIS-NOONAN (OMIM 601321)

En 1985, Allanson et al⁴⁹, describieron otra entidad en pacientes que cumplían criterios clínicos para NF1 como la talla baja, ptosis palpebral, hipoplasia mediofacial, pterigium colli, EVP, trastornos del aprendizaje, entre otros. La presencia de lesiones cutáneas típicas de NF1 y una menor frecuencia de presentación de tumores asociados, lo distinguen claramente del síndrome del SN.

Los pacientes con este síndrome usualmente tienen mutaciones específicas en el gen NF1 (Tabla 3), que sugieren correlaciones genotipo-fenotipo. El SNFN es una entidad pobremente entendida y es controvertida, en el sentido de si representa una manifestación variable de la NF1 o del SN, o es en sí misma, una entidad clínica distinta^{50,51}.

SÍNDROME DE WATSON (OMIM 193520)

Este síndrome es una afectación dominante del gen NF1 (Tabla 3) y se considera una variante del NF1⁵¹. Está caracterizado por EVP, manchas café-au-lait, retraso mental, nódulos de Lisch (58%), pecas axilares, neurofibromas y talla baja. Las características comunes que comparten el NF1 y SW son las pecas axilares y las manchas café-au-lait con igual frecuencia de aparición; sin embargo, la diferencia entre estos dos síndromes son la incidencia de las otras características que comparten y parece ser el principal factor diferenciador. Un ejemplo de estas alteraciones son la estenosis pulmonar, el retraso mental y la talla baja relativamente frecuentes en el SW, mientras que los neurofibromas son raros en éste mismo grupo⁵².

SÍNDROME DE LEGIUS (OMIM611431)

El síndrome de Legius fue llamado previamente NF1-like; fue descrito en un grupo de cinco familias con manchas café-au-lait, pecas axilares, macrocefalia (27%), dismorfismo facial similar al SN y con una herencia autosómica dominante⁵³. Wakioka et al⁵⁴ previamente detectaron una mutación con pérdida de función en el gen SPRED1 (Tabla 3), que codifica una proteína que actúa como modulador inhibitorio de la vía RAS/MAPK, favoreciendo así la hiperactividad de la vía. Se han descrito dificultades del aprendizaje (25%) y/o comportamiento hiperactivo, macrocefalia, pero no nódulos de Lisch, neurofibromas, lesiones óseas, gliomas de la vía óptica o tumores del sistema nervioso central. No obstante, se ha observado una predisposición a desarrollar tumores como los casos descritos de cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumor de Wilms o anemia mieloblástica aguda, entre otros.

SÍNDROME DE NOONAN LIKE CON O SIN LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL (OMIM 613563)

El SNL es un síndrome que recuerda al SN y se caracteriza por dismorfismo facial (facies triangular, hipertelorismo, baja implantación de pabellones auriculares, ptosis palpebral y puente nasal ancho), cuello corto, un amplio espectro de enfermedad cardíaca (aurícula izquierda agrandada con disritmias, válvula aórtica bicúspide e insuficiencia de la válvula mitral), talla baja, déficit cognitivo variable, alteraciones ectodérmicas y músculo-esqueléticas (hiperextensibilidad de las articulaciones y anomalías torácicas como aumento de la distancia intermamaria), criptorquidia en varones y predisposición para presentar LMMJ. Se ha demostrado que se encuentra asociada a mutaciones en la línea germinal en el gen CBL (Tabla 3) y tiene una penetrancia incompleta⁵⁵.

SÍNDROME DE NOONAN LIKE CON PÉRDIDA DE PELO ANAGEN (OMIM 607721)

En el año 2003, Mazzanti et al⁵⁶ propusieron este fenotipo como una entidad separada, caracterizándose por alteraciones del cabello: caída fácil, escasez, finura y crecimiento lento; el tricograma muestra por lo general que la mayoría de los pelos se encuentran en fase anagen. El síndrome se caracteriza también por la hiperpigmentación cutánea difusa, cardiopatía típica (displasia de las válvulas semilunares y defectos septales en mayor proporción que la EVP y la MCH), talla baja asociada frecuentemente a déficit de GH, trastornos cognitivos y del comportamiento, además de un fenotipo característico. Este síndrome es genéticamente ho-

mogéneo y definido, con una mutación activadora en el gen SHOC2 (Tabla 3), el cual promueve la translocación de PP1C a la membrana permitiendo la desfosforilación de RAF y la activación posterior de la cascada RAS/MAPK⁵⁷.

OTROS SÍNDROMES DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN RAS/MAPK

El síndrome linfoproliferativo autoinmune (OMIM 164790) se caracteriza por un defecto en la apoptosis de los linfocitos que determina un aumento de linfocitos normales en el organismo y un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias hematológicas⁵⁸. 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 CD95/101; recientemente, se han identificado mutaciones germinales en NRAS, que producen esta misma enfermedad por un mecanismo independiente⁵⁹. 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 (Figura 1).

El síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (OMIM 608354) es 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 corazón⁶⁰. 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/MAPK⁶¹.

La fibromatosis gingival hereditaria (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 el caso. La fibromatosis gingival tipo 1 es una forma autosómica dominante rara que se debe a una mutación en el gen SOS1 que activa la vía RAS/MAPK (ver figura 1)⁶². Se desconoce por qué no se asocia con otros defectos del desarrollo, como ocurre con otro tipo de mutaciones SOS1 relacionadas con el SN.

Referencias Bibliográficas

1. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype: a new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968;116:373-380.

2. van der Burgt I, Brunner H. Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: evidence for an autosomal recessive form. *Am J Med Genet* 2000;94:46-51.
3. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:161-179.
4. Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Preus M, Witt RD. Noonan syndrome: the changing phenotype. *Am J Med Genet* 1985;21:507-514.
5. Allanson JE. The clinical phenotype of Noonan syndrome; en Zenker M (ed): *Noonan Syndrome and related disorders*. Monogr Hum Gent 17:9-19. (Basel, Karger 2009).
6. Wingbermuehle E, Egger J, van der Burgt I, Verhoeven W. Neuropsychological and behavioral aspects of Noonan syndrome. *Horm Res* 2009;72(suppl 2):15-23.
7. Briggs BJ, Dickerman JD. Bleeding Disorders in Noonan syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:167-172.
8. Hasle H. Malignant disease in Noonan syndrome and related disorders. *Horm Res* 2009;72 Suppl 2:8-14.
9. Allanson JE. Noonan Syndrome. *J Med Genet* 1987;24:9-13.
10. 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;148:220-227.
11. Pozo J. Síndrome de Noonan y síndromes relacionados (Síndromes neuro-facio-cardio-cutáneos). *Pediatr Integral* 2010;XIV:636-647.
12. Otten BJ, Noordam C. Growth in Noonan syndrome. *Horm Res* 2009; 72(suppl2):31-35.
13. 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;92:128-132.
14. Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE. Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clin Genet* 1986;30:150-153.
15. Romano AA, Blethen SL, Dana K, Noto RA. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. *J Pediatr* 1996;128:S18-S21.
16. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S, et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:300-306.
17. Ferreira LV, Souza SA, Arnhold IJ, Mendonca BB, Jorge AA. PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5156-5160.
18. Binder G. Endocrine regulation of growth and short stature; en Zenker M (ed): *Noonan Syndrome and related disorders*. Monogr Hum Gent 17:106. (Basel, Karger 2009).
19. Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr* 2005;94:1232-1237.
20. Kirk JM, Betts PR, Butler GE, Donaldson MD, Dunger DB, Johnston DI, et al. Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. The UK KIGS Executive Group, on behalf of the participating centres. *Arch Dis Child* 2001;84:440-443.
21. van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1994, 53:187-191.
22. Zenker M, Buheitel G, Rauch R, Koenig R, Bosse K, Kress W, Tietze HU, Doerr HG, Hofbeck M, Singer H, Reis A, Rauch A. Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. *J Pediatr* 2004;144:368-374.
23. Roberts A, Allanson J, Tartaglia M, Gelb B. Noonan syndrome. *Lancet* 2013;381:333-42.
24. 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;39:75-79.
25. 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;39:1007-1012.
26. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2010;126:746-759.
27. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard Syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:13.
28. 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;100:736-741.
29. Sarkozy A, Digilio MC, Zampino G, Dallapiccola B, Tartaglia M, Gelb BD. LEOPARD Syndrome: Clinical aspects and molecular pathogenesis; en Zenker M (ed): *Noonan Syndrome and related disorders*. Monogr Hum Gent 17:55-65. (Basel, Karger 2009).
30. Stevenson DA, Yang F-C. The musculoskeletal phenotype of the RASopathies. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:90-103.
31. Voron DA, Hatfield HH, Kalkhoff MD. Multiple lentiginos syndrome: case report and review of the literature. *Am J Med* 1976;60:447-456.

32. Roberts AE, Allanson J, Jadico SK, Kavamura MI, Noonan J, Opitz JM, et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet* 2006;43:833-42.
33. Narumi Y, Aoki Y, Niihori T, Neri G, Cavé 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 Part A* 2007;143A:799-807.
34. Roberts AE. The clinical phenotype of cardiofaciocutaneous syndrome; en Zenker M (ed): *en Zenker M (ed): Noonan Syndrome and related disorders*. Monogr Hum Gent 17:66-72. (Basel, Karger 2009).
35. Kavamura MI, Peres CA, Alchorne MM, Brunoni D. CFC index for the diagnosis of cardiofaciocutaneous syndrome. *Am J Med Genet* 2002;112:12-16.
36. Tidyman WE, Rauhen KA. Molecular causes of the Cardio-Facio-Cutaneous syndrome; en Zenker M (ed): *Noonan Syndrome and related disorders*. Monogr Hum Gent 17:73-82. (Basel, Karger 2009).
37. Quezada E, Gripp K. Costello syndrome and related disorders. *Cur Opin Pediatr* 2007;19:636-644.
38. Kerr B. The clinical phenotype of Costello Syndrome; en Zenker M (ed): *Noonan Syndrome and related disorders*. Monogr Hum Gent 17:83-93. (Basel, Karger 2009).
39. Hennekam R. Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;117C:42-48.
40. Stein RL, Legault L, Daneman D, Weksberg R, Hamilton J. Growth hormone deficiency in Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;129:166-170.
41. Sol-Church K, Gripp KW. The molecular basis of costello syndrome; en Zenker M (ed): *Noonan Syndrome and related disorders*. Monogr Hum Gent 17:94-103. (Basel, Karger 2009).
42. Kerr B, Delrue MA, Sigaudy S, Perveen R, Marche M, Burgelin I, et al. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome; HRAS mutation analysis in 43 cases. *J Med Genet* 2006;43:401-405.
43. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med* 2010;12:1-11.
44. Friedman JM. Neurofibromatosis 1: clinical manifestations and diagnostic criteria. *J Child Neurol* 2002;17:548-554.
45. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44:81-88.
46. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med* 2010;12:1-11.
47. Viridis R, Street ME, Bandello MA, Tripodi C, Donadio A, Villani AR, Cagozzi L, Garavelli L, Bernasconi S. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(suppl 2):289-292.
48. NIH Consensus Development Conference. Neurofibromatosis. Conference statement. *Arch Neurol* 1988;45:575-578.
49. Allanson JE, Hall JG, Van Allen MI. Noonan phenotype associated with neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1985;21:457-462.
50. De Luca A, Bottillo I, Sarkozy A, Carta C, Neri C, Bellacchio E, et al. NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Hum Genet* 2005; 77:1092-1101.
51. Zenker M. Clinical manifestations of mutations in RAS and related intracellular signal transduction factors. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:443-451.
52. Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH, Partington M, et al. Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis? *J Med Genet* 1991;28:752-756.
53. 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. *Nature Genet* 2007;39:1120-1126.
54. Wakioka T, Sasaki A, Kato R, Shouda T, Matsumoto A, Miyoshi K, et al. SPRED in a Sprouty-related suppressor of Ras signalling. *Nature* 2001;412:647-51.
55. 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;87:250-257.
56. Mazzanti L, Cacciari E, Cicognani A, Bergamaschi R, Scarano E, Forabosco A. Noonan-like syndrome with loose anagen hair: a new syndrome? *Am J Med Genet A* 2003;118A:279-286.
57. 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;41:1022-1026.
58. 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.
59. 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;104:8953-8958.

60. Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15:265-269.
61. 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;73:1240-1249.
62. 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;70:943-954.